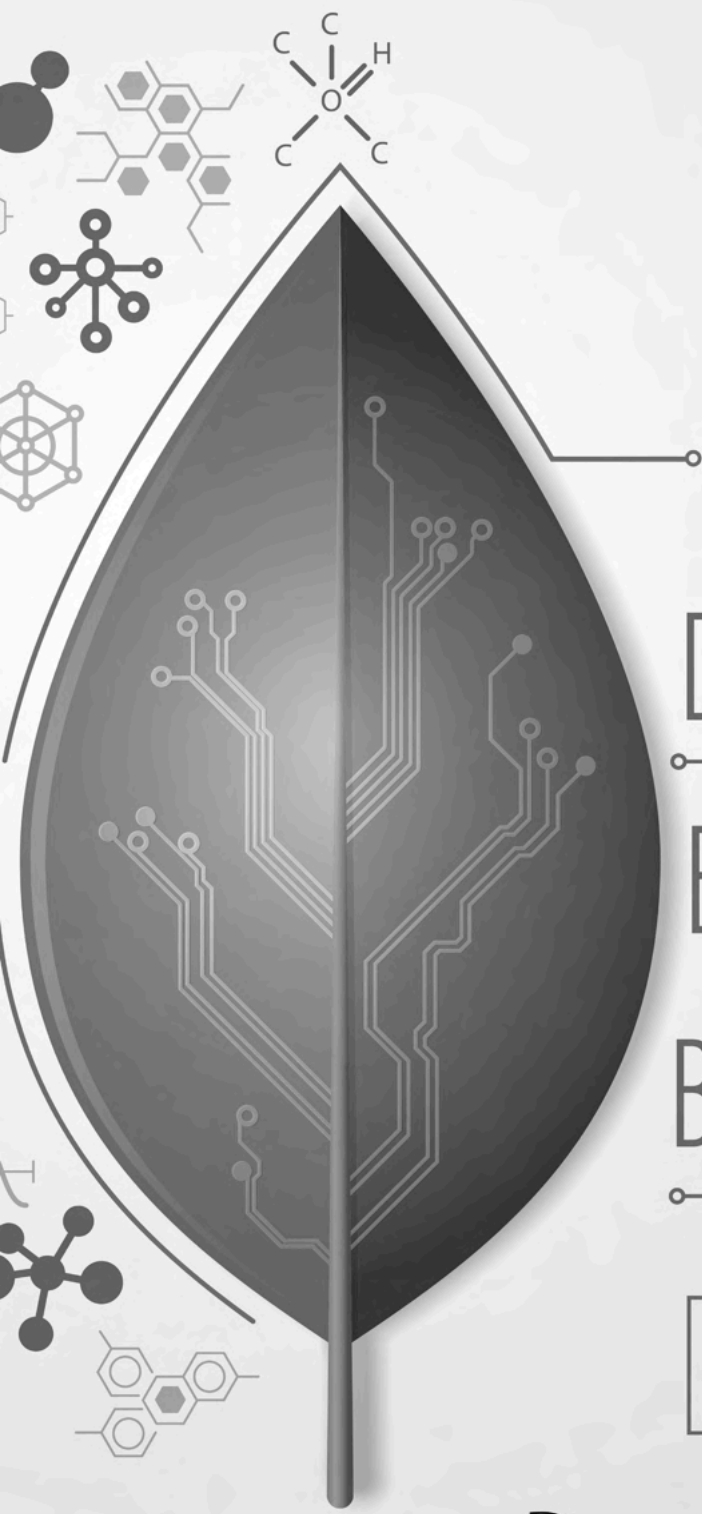




AGENDA
GLOBAL
DE PESQUISA
EM CIÊNCIAS
BIOLÓGICAS 2

DANIELA REIS JOAQUIM DE FREITAS
(ORGANIZADORA)



AGENDA
GLOBAL
DE PESQUISA
EM CIÊNCIAS
BIOLÓGICAS 2

DANIELA REIS JOAQUIM DE FREITAS
(ORGANIZADORA)

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Gabriel Motomu Teshima

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



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 Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

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



Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Prof^o Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Prof^o 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^o Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Prof^o Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^o Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^o 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^o Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Prof^o 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^o 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 Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^o Dr^a Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Prof^o Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^o 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^o Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
Prof^o Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^o Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal 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^o Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^o Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^o Dr^a Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
Prof^o Dr^a Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
Prof^o Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Prof^o Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^o Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^o Dr^a Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



Agenda global de pesquisa em ciências biológicas 2

Diagramação: Daphynny Pamplona
Correção: Yaiddy Paola Martinez
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadora: Daniela Reis Joaquim de Freitas

Da dos Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

A265 Agenda global de pesquisa em ciências biológicas 2 /
Organizadora Daniela Reis Joaquim de Freitas. – Ponta
Grossa - PR: Atena, 2022.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-0177-3

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.773221804>

1. Ciências biológicas. I. Freitas, Daniela Reis Joaquim
de (Organizadora). II. 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



Atena
Editora
Ano 2022

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; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.



DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.



APRESENTAÇÃO

As Ciências Biológicas é um maravilhoso campo de estudo, no qual estudamos todos os seres vivos, suas relações entre si e com o meio ambiente. Também podemos neste campo trabalhar áreas do conhecimento, que podem ser aplicadas na indústria, na educação, na pesquisa, bioconservação do ambiente, saúde etc. E nesta obra, “Agenda global de pesquisa em Ciências Biológicas 2”, nossa intenção é mostrar ao longo de 18 capítulos de forma ampla o que vem sendo produzidos neste campo, com trabalhos originais ou de revisão que englobam saúde, bioconservação, meio ambiente, pesquisa experimental, Microbiologia, Parasitologia, aplicações na indústria farmacêutica e Educação.

Esta obra mostra a importância da multidisciplinaridade e da interdisciplinaridade dentro das Ciências Biológicas, pois todas as pesquisas aqui apresentadas possuem diferentes olhares profissionais e mostram diferentes aplicabilidades na vida cotidiana do leitor. É com certeza uma literatura importante para estudantes e profissionais de diferentes áreas, que desejam enriquecer seus conhecimentos e utilizá-los de forma prática na sua vida acadêmica e profissional.

A Atena Editora, como sempre, prezando pela qualidade, apresenta um corpo editorial formado por mestres e doutores formados nas melhores universidades do Brasil, para revisar suas obras. E esta revisão por pares garante que um trabalho de excelente qualidade chegue até você, caro leitor. Esperamos que você aproveite bem sua leitura!


Daniela Reis Joaquim de Freitas

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

PUÉRPERAS NA ADOLESCÊNCIA DE 2007 Á 2011 ATENDIDAS NO PROJETO MATERBABY BAURU

Fernando Silva da Costa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7732218041>

CAPÍTULO 2..... 20


REPERCUSSÕES DA RESTRIÇÃO ALIMENTAR DESDE A LACTAÇÃO SOBRE A PAREDE DO INTESTINO DELGADO DE RATOS ADULTOS

Luan Vitor Alves de Lima

Maria Montserrat Diaz Pedrosa

Maria Raquel Marçal Natali

João Paulo Ferreira Schoffen

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7732218042>

CAPÍTULO 3..... 29

HIPERLIPIDEMIA: CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO - BREVE REVISÃO

Ana Cláudia Carvalho de Sousa

Ismaela Maria Ferreira de Melo

Valéria Wanderley Teixeira

Álvaro Aguiar Coelho Teixeira

Érique Ricardo Alves


Jaiurte Gomes Martins da Silva

Bruno José do Nascimento

Yasmin Barbosa dos Santos

Anthony Marcos Gomes dos Santos

Carolina Arruda Guedes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7732218043>

CAPÍTULO 4..... 41

INFLUÊNCIA DA GLÂNDULA PINEAL NA HISTOFISIOLOGIA OVARIANA E UTERINA

Álvaro Aguiar Coelho Teixeira

Valéria Wanderley Teixeira

Joaquim Evêncio Neto

Ismaela Maria Ferreira de Melo

José Maria Soares Júnior

Manuel de Jesus Simões


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7732218044>

CAPÍTULO 5..... 52

EFEITO DA INFUSÃO DE *Heteropterys tomentosa* SOBRE O ENVELHECIMENTO DO RIM, BAÇO E FÍGADO EM RATOS WISTAR IDOSOS

Lucas Andrioli Mazzuco


Fabricia de Souza Predes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7732218045>

CAPÍTULO 6..... 63

FREQUÊNCIA DE HAPLÓTIPOS EM GENES DE CITOCINAS E SUA ASSOCIAÇÃO COM A ESPONDILITE ANQUILOSANTE


Ariane Laguila Altoé
Joana Maira Valentini Zacarias
Ana Maria Sell

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7732218046>

CAPÍTULO 7..... 72

ESCABIOSE HUMANA: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA ATUAL

Vanessa Barros Almeida
Antonio Rosa de Sousa Neto
Marly Marques Rêgo Neta
Mayara Macêdo Melo
Angelica Jesus Rodrigues Campos
Ivina Meneses dos Santos e Silva
Alexandre Maslinkiewicz
Kelly Myriam Jiménez de Aliaga
Daniela Reis Joaquim de Freitas

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7732218047>

CAPÍTULO 8..... 82

PROPOSTA DA SÍNTESE DE UMA CUMARINA SENSÍVEL A ESPÉCIES OXIDATIVAS PARA DETECÇÃO DE SANGUE


Bianca Lima de Moraes
Alberto de Andrade Reis Mota
Gyzelle Pereira Vilhena do Nascimento
Simone Cruz Longatti

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7732218048>

CAPÍTULO 9..... 96

IDENTIFICAÇÃO DAS FUNÇÕES CANÔNICAS E NÃO-CANÔNICAS DE snRNAs ASSOCIADOS A CÂNCERES: UMA BREVE DESCRIÇÃO DA LITERATURA

Eldevan da Silva Barbosa
Larissa Rodrigues de Sousa
Ana Gabrielly de Melo Matos
Tháís da Conceição da Silva
Alania Frank Mendonça
Ana Carla Silva Jansen
Eleilde Almeida Araújo
Wesliany Everton Duarte
Francisca de Brito Souza Araújo
Wemerson Matheus Matos Silva
Amanda Marques de Sousa
Jaqueline Diniz Pinho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7732218049>

CAPÍTULO 10..... 108


DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES COSMECÊUTICAS SUSTENTÁVEIS USANDO ATIVOS DE ORIGEM MICROBIANA E VEGETAL

Julia Klarosk Helenas

Cristiani Baldo

Audrey Alesandra Stingham Garcia Lonni

Maria Antonia Pedrine Colabone Celligoi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.77322180410>

CAPÍTULO 11..... 118

USO DE MODELOS ANIMAIS EM ESTUDOS COM CELULOSE BACTERIANA: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA


Jaiurte Gomes Martins da Silva

Glícia Maria de Oliveira

Ismaela Maria Ferreira de Melo

Valéria Wanderley Teixeira

Álvaro Aguiar Coelho Teixeira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.77322180411>

CAPÍTULO 12..... 123

APLICAÇÃO DE SOFOROLIPÍDIOS DE *Candida bombicola* EM FILMES ANTIMICROBIANOS

Briani Gisele Bigotto


Giovanna Amaral Filipe

Victória Akemi Itakura Silveira

Eduarda Mendes Costa

Audrey Alesandra Stingham Garcia Lonni

Maria Antonia Pedrine Colabone Celligoi


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.77322180412>

CAPÍTULO 13..... 139

VÍRUS INFLUENZA A: ORIGEM E SEUS SUBTIPOS

Dalya Batista de Castro

Natássia Albuquerque Ribeiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.77322180413>





CAPÍTULO 14..... 145

ESPÉCIES DE PLANTAS HOSPEDEIRAS E GALHAS DE INSETOS DO PANTANAL SUL-MATO-GROSSENSE

Valéria Cid Maia

Bruno Gomes da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.77322180414>

CAPÍTULO 15.....	164
INTEGRAÇÃO E AGENTES: UM OLHAR SOBRE OS PAPÉIS CENTRAIS NO CONTROLE BIOLÓGICO DE PRAGAS	
Luana Camila Capitani	
José Carlos Corrêa da Silva Junior	
Ervandil Corrêa Costa	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.77322180415	
CAPÍTULO 16.....	173
PERCEÇÃO DOS PETIANOS DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA UFGD SOBRE O ENSINO REMOTO DURANTE A PANDEMIA	
Lígia Garcia Germano	
Marina Schibichewski	
Nathalya Alice de Lima	
Rener da Silva Nobre	
Wender Vera dos Santos	
Rita de Cassia Gonçalves Marques	
Zefa Valdivina Pereira	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.77322180416	
CAPÍTULO 17.....	179
TRABALHO COM NECESSIDADES ESPECIAIS E O PROJETO VISITANDO A BIOLOGIA DA UEPG: CAMINHOS PERCORRIDOS E PERSPECTIVAS	
Joyce Fernanda Kielt	
Letícia Prestes	
Marco Antonio da Cruz Kuki	
José Fabiano Costa Justus	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.77322180417	
CAPÍTULO 18.....	185
ALUNOS DE ENSINO MÉDIO E O PROJETO “VISITANDO A BIOLOGIA DA UEPG”: CAMINHOS TRILHADOS E NOVOS HORIZONTES	
Emanuele Cristina Zub	
Joyce Fernanda Kielt	
Luana de Fátima Carneiro Halat	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.77322180418	
SOBRE A ORGANIZADORA.....	189
ÍNDICE REMISSIVO.....	190

CAPÍTULO 1

PUÉRPERAS NA ADOLESCÊNCIA DE 2007 Á 2011 ATENDIDAS NO PROJETO MATERBABY BAURU

Data de aceite: 01/02/2022

Fernando Silva da Costa

Graduando do curso de Enfermagem da
Faculdade Anhanguera de Bauru

RESUMO: O projeto Materbaby juntamente com a Associação Hospitalar de Bauru buscando humanizar e orientar a assistência de puérperas primíparas do município e com intuito de melhorar a qualidade de vida de mãe/bebê, realiza visitas domiciliares, na primeira semana após alta hospitalar, agendadas pelo serviço de assistência social e auxílio da ONG (Organização Não Governamental) “Luis Fernando Almeida Maia” que oferece transporte e insumos. Os dados foram extraídos do formulário e seguindo as orientações do ECA (Estatuto da Criança e do Adolescente) considerando adolescente, indivíduos até vinte e um anos de idade. Levando em conta orientações executadas durante as visitas domiciliares nota-se uma pequena, porém significativa e constante diminuição das puérperas adolescentes em todos os anos analisados.

PALAVRAS-CHAVE: Gravidez na adolescência, planejamento familiar, puerpério.

ABSTRACT: The Materbaby design together with the Hospital Association of Bauru seeking to humanize and steer the assistance of Primiparous municipality and given birth in order to improve the quality of life of mother/baby, carries out visits in the first week after hospital discharge, scheduled

by social service and assistance of NGO (non governmental Organization) “Luis Fernando Almeida Maia” that provides transportation and supplies. The data were extracted from the form and following the guidelines of the ECA (Statute of the child and adolescent) whereas adolescents, individuals up to twenty-one years of age. Taking into account the guidelines performed during the visits a small, but significant and constant decrease of recent mothers in all years examined.

KEYWORDS: Teenage pregnancy, family planning, post-natal period.

1 | INTRODUÇÃO

Adolescência é a fase do desenvolvimento em que há transição entre a infância e a idade adulta. Representa para o indivíduo um processo de distanciamento de formas de comportamento e privilégios típicos da infância que o capacitem a assumir os deveres do adulto.

A Organização Mundial de Saúde considera a adolescência como o período de dez a vinte anos na vida de um indivíduo. No Brasil o Estatuto da Criança e do adolescente de 13/07/ 1990, lei numero 8.069 estabelece que adolescente é todo individuo com a idade entre dose a dezoito anos de idade.

Durante todo o desenvolvimento do adolescente a sexualidade acompanha-o , em direção a sua identidade adulta. Modificações do padrão comportamental dos adolescentes, no exercício de sua sexualidade, vêm exigindo maior atenção dos profissionais de saúde,

devido a suas repercussões, entre elas a gravidez precoce.

O Ministério da Saúde (1999) divulgou dados afirmando que 25,7% dos partos do Sistema Único de Saúde eram de adolescentes, sendo este procedimento a primeira causa de internação das meninas no SUS. A gravidez, o parto e o puerpério foram responsáveis por 80,3% das internações de adolescentes em todo o país.

Segundo YAZLLE (2006) A gravidez neste período de desenvolvimento vem sendo considerada, problema de saúde pública, uma vez que pode acarretar complicações obstétricas.

De acordo com (Bearinger LH. Lancet, 2008) é possível observar que mesmo com a globalização e os diversos meios de comunicação, bem como campanhas mundiais voltadas para adolescentes de diversos países a gravidez na adolescência ainda se faz presente e fortemente evidenciada mesmo em países desenvolvidos onde o grau de instrução escolar é maior. Segundo Milne D. Current Opinion in Obst and Gynecology, 2008 nos EUA – Estados Unidos da América a cada mil puérperas quarenta e uma são adolescentes, na Grã Bretanha cerca de vinte e sete adolescentes para cada mil puérperas. Já em países subdesenvolvidos como a África, em específico no sub-sahara o índice é de duzentos e vinte e nove puérperas para cada mil incidências.

No Brasil estima-se que vinte e cinco por cento das puérperas encontra-se na faixa etária entre dez e vinte anos, o que representa cerca de 1,1 milhão de partos em adolescentes por ano de acordo com estudos estatísticos realizados pelo Ministério da Saúde Brasileiro conforme matéria publicada pelo G1 no final de 2006.

O projeto Materbaby apontará os aspectos epidemiológicos das puérperas usuárias do SUS e o nível da assistência prestada no pré-natal e puerpério, o que possibilitará aperfeiçoar a assistência, corrigir falhas e melhorar a qualidade de vida, diminuindo a mortalidade materna e infantil através de ações de educação em saúde.

Este trabalho tem como justificativa mostrar a preocupação da saúde pública no Brasil com o crescimento de puérperas adolescentes, bem como tratar parceria entre projeto “Materbaby – Bauru” e Hospital de Base de modo a esclarecer que a cidade de Bauru não difere na necessidade de orientar estas adolescentes como forma de diminuição na incidência com dados para estudos futuros.

2 | OBJETIVOS

Indicar alto índice de gravidez na adolescência, projetos do Ministério da Saúde em orientar quanto ao planejamento familiar e a mídia associada por ser um dos principais focos de informação direta.

Orientar quanto ao planejamento familiar, métodos contraceptivos as adolescentes da cidade de Bauru com maior eficácia, disponíveis através do Sistema Único de Saúde (SUS).

Demonstrar que pós-orientações do projeto “Materbaby” houve resultado significativo quanto a humanização e o atendimento às puérperas adolescentes na cidade de Bauru.

3 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, não experimental, exploratório, quantitativo em processo de análise dos relatórios obtidos do Projeto Materbaby desde o ano de 2007 a 2011. Quanto aos aspectos éticos, o Projeto Materbaby foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sagrado Coração em 23/11/2006 (anexo 1), estabelecemos como objetivo sintetizar informações do período de 2002 a 2011, visando divulgar ações efetivas de promoção, prevenção e assistência a saúde da mulher e ao recém nascido, afim de propiciar estudos e projetos futuros.

Para isso o presente documento busca descrever os principais dados analisados neste trabalho quanto à puérperas são as variáveis: idade, cor, escolaridade, condição marital, tipo de parto, a realização do pré-natal, número de consultas realizadas no pré-natal e consultas de enfermagem. Quanto ao RN as variáveis são: sexo, peso ao nascer, apgar, alimentação, consultas de enfermagem.

O Projeto Materbaby conta com apoio do Hospital Maternidade Santa Isabel e parceria com os cursos de Graduação em Enfermagem de três instituições de ensino superior privadas de Bauru (Faculdade Anhanguera de Bauru, Universidade do Sagrado Coração e Universidade Paulista).

O agendamento prévio da visita é realizado pela assistente social da instituição durante a internação das puérperas, realiza triagem prévia e recolhe a assinatura no termo de consentimento esclarecido (anexo 2 e 3). São realizadas as visitas domiciliares pelos alunos do curso de enfermagem de uma das instituições em conjunto com a Organização não Governamental Fundação “Luis Fernando Maia”, que oferece veículo, motorista, combustível e insumos como luva de procedimento, lanternas, gazes e etc, para que sejam realizadas as visitas domiciliares, no município de Bauru – SP, para as usuárias do Sistema Único de Saúde.

A Fundação Luis Fernando Maia também oferece cestas básicas para as mulheres que necessitam de acordo com a avaliação sócio econômica realizada pela enfermeira responsável pela visita.

Nesta análise a mulher também é orientada sobre seu auto – cuidado, e de seu RN, de acordo com suas condições sociais, permitindo assim uma melhora na qualidade de vida, a partir do esclarecimento, dando assim condições as mulheres de classes menos favorecidas, de ter uma alimentação saudável, um bebê sadio, a partir de simples cuidados e orientações em saúde.

Os formulários das visitas domiciliares (anexo 4) buscam informações sobre as puérperas desde a sua identificação pessoal, formação escolar e profissional, estado civil,

tipo de parto e motivo da escolha e se houve intercorrência durante a gestação e o parto. Levantamento sobre condições financeiras e realização das consultas de pré-natal além da avaliação e exame físico da puérpera e do RN, assim como a sua identificação, condição de amamentação e cuidados neonatal.

4 | O PROJETO MATERBABY

A evolução assistencial à saúde assume importantes indicadores junto à população, sobretudo pela atual perspectiva adotada com a prática da visita domiciliar e cuidado individual, familiar e comunitário. Quando fundamentada em objetivos bem delineados, traz resultados inovadores como a redução de gastos hospitalares, priorizando o aumento do vínculo entre os clientes e o profissional a partir da realidade cotidiana. Esta modalidade de cuidado multidisciplinar emana-se num contexto educacional o qual contribui para a mudança de padrões comportamentais, melhora da qualidade de vida, prevenção de doenças e promoção da saúde.

Portanto, a atenção à mulher no pós-parto e ao recém-nascido (RN) nas primeiras semanas de vida é fundamental para a saúde materna e neonatal uma vez que boa parte das situações de morbidade e mortalidade materna e neonatal acontece na primeira semana após o parto. Os profissionais e os serviços devem estar atentos e preparados para aproveitar a oportunidade de contato para instituir o cuidado previsto para a “Primeira Semana de Saúde Integral” (BRASIL, 2004).

Durante todo este processo sócio-vital, a mulher encontra-se em situação de riscos e exigências aumentadas nos planos biológico, psicológico e social, e os agravos mais comuns à saúde da mãe e do bebê possuem grande vulnerabilidade às ações dos serviços de saúde. Mas, para cumprir estes objetivos e realizar plenamente esta sua potencialidade os serviços devem assumir para si a tarefa de integrar as informações e ações necessárias para isto, monitorando-as e avaliando-as, e buscando práticas capazes de tornar o cuidado com este momento uma experiência agradável e rica. Não enfrentar esta tarefa significa perder parte da efetividade das ações realizadas, ou mesmo provocar custos ou danos desnecessários à clientela assistida.

O puerpério representa um período passível por uma assistência ao binômio mãe/ recém-nascido, no qual o profissional da saúde pode contribuir com o seu conhecimento técnico e prático, sobretudo pelo enfermeiro, o qual ao longo do tempo vem incorporando suas práticas à saúde da mulher, no ciclo gravídico-puerperal, com abordagem holística e humanizada. Neste processo, a promoção do bem-estar e prevenção de complicações assume importante papel no âmbito obstétrico, seja por identificação precoce de enfermidades ou pela superação de dificuldades e encorajamento da verbalização de dúvidas e ansiedades pelas puérperas. Tais práticas, amplamente preconizadas pelo Ministério da Saúde, participam do Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento

– PHPN, cujo enfoque visa uma atenção integrada, qualificada e humanizada com o envolvimento articulado dos estados, municípios e unidades de saúde.

Preocupada e atenta às necessidades de seus usuários e concededora dos Programas de Atenção à Saúde da Mulher do Ministério da Saúde, a **Associação Hospitalar de Bauru**, representada neste projeto pelo **Hospital e Maternidade Santa Isabel**, com o apoio financeiro da **Fundação Luiz Fernando Almeida Maia**, juntamente com as instituições de ensino: **Universidade Sagrado Coração, Universidade Paulista e Faculdades Anhanguera**, vê a necessidade de se mobilizar de forma efetiva no atendimento às puérperas e seus recém-nascidos na primeira semana após a alta hospitalar de forma a contemplar a saúde e a qualidade de vida, proporcionando um atendimento domiciliar à saúde do binômio.

5 | HUMANIZANDO A ASSISTÊNCIA A MÃE E AO RECÉM NASCIDO.

A Visita Domiciliar realizada no projeto é um dos instrumentos mais indicados à prestação de assistência à saúde, do indivíduo, família e comunidade e deve ser realizada com objetivos definidos e pautados nos princípios de eficiência e apesar de antiga, traz resultados inovadores, possibilitando conhecer a realidade do cliente e sua família in loco e contribuindo para a redução de gastos hospitalares. O contexto de educação em saúde contribui para a mudança de padrões de comportamento e, promove a qualidade de vida através da prevenção de doenças e promoção da saúde garantindo atendimento holístico por parte dos profissionais. O profissional da saúde busca contribuir com o seu conhecimento técnico e prático que são necessários para promover, proteger e apoiar as mulheres durante o período puerperal. A assistência da enfermagem vem ao longo do tempo incorporando a sua prática à saúde da mulher, no ciclo gravídico-puerperal.

A assistência ao ciclo gravídico-puerperal, preconizada pelo Ministério da saúde (Brasil, 2000) envolve ações exercidas pelo gestor municipal na garantia de uma gestação sem envolvimento de riscos para mãe e bebê, efetivando garantias para um pré-natal de qualidade, de um parto assistido e de um puerpério acompanhado, com ênfase no atendimento integral e resolutivo. O puerpério não se revela apenas como um período unicamente biológico, mas um acontecimento de vários fatores psicossocioemocionais. As orientações e ensino de cuidados específicos do período puerperal podem garantir tranquilidade, qualidade e sucesso no auto-cuidado, no aleitamento materno e nos cuidados com o Recém-Nascido (ALMEIDA et al. 2004).

Diante desta constatação surgiu o PROJETO MATERBABY com o objetivo de oferecer atendimento domiciliar às puérperas primíparas, usuárias do SUS na primeira semana após a alta hospitalar; orientar sobre cuidados puerperais, incentivar e orientar o aleitamento materno. O cuidado materno constitui um conjunto de ações biopsicossocioambientais que permitem à criança desenvolver-se bem. Além de sentir-se rodeada de afeição, a criança

precisa de um potencial de cuidados e providências a serem tomados: o sono tranquilo, a alimentação, a higiene e outros. Reconhecer e saber interpretar corretamente os sinais que o recém-nascido emite é imprescindível para a sua saúde e o seu bem-estar. Os fatores que impulsionam o cuidado ao recém-nascido são as preocupações maternas primárias, novas responsabilidades e amadurecimento pessoal. Uma adolescente pode estar se sentindo muito insegura ou emocionalmente imatura para assumir a maternidade. Dentre suas inquietações, é comum persistirem aquelas que a levaram à gravidez precoce como a desilusão, o mau uso ou a falta de contracepção, as experiências prematuras de perdas, a separação dos primeiros cuidadores, o divórcio dos pais ou a morte de um familiar. A esses fatores somam-se ainda a rebeldia, a solidão, a baixa auto-imagem e a fragilidade de vínculo com as próprias mães (FOLLE, 2004).

A autora relata que, a primiparidade precoce repercute, assim, na vida pessoal, familiar, social e educacional da adolescente. Do ponto de vista pessoal, a adolescente defronta-se com as alterações corporais provocadas pela gestação, que afetam a sua auto-imagem e auto-estima. Esse estado de auto-depreciação é agravado pela insegurança no cuidado com seu bebê, decorrente da sua inexperiência e imaturidade. Para superar essa dificuldade é comum à mesma permanecer vivendo com a família. A maternidade, nessas circunstâncias, gera mudança na dinâmica familiar, interferindo no padrão de sono, repouso, alimentação, lazer, entre outros. Além disso, em alguns casos, acarreta sobrecarga financeira, que priva a adolescente de investimentos pessoais. Entre esses investimentos, está o processo de educação, freqüentemente interrompido, gerando atraso na vida estudantil e distanciamento do grupo de convivência.

Podemos destacar os pontos enfatizados pelo Projeto Materbaby, no formulário utilizado para orientação da puérpera e cuidados com o recém-nascido.

6 | RESULTADOS

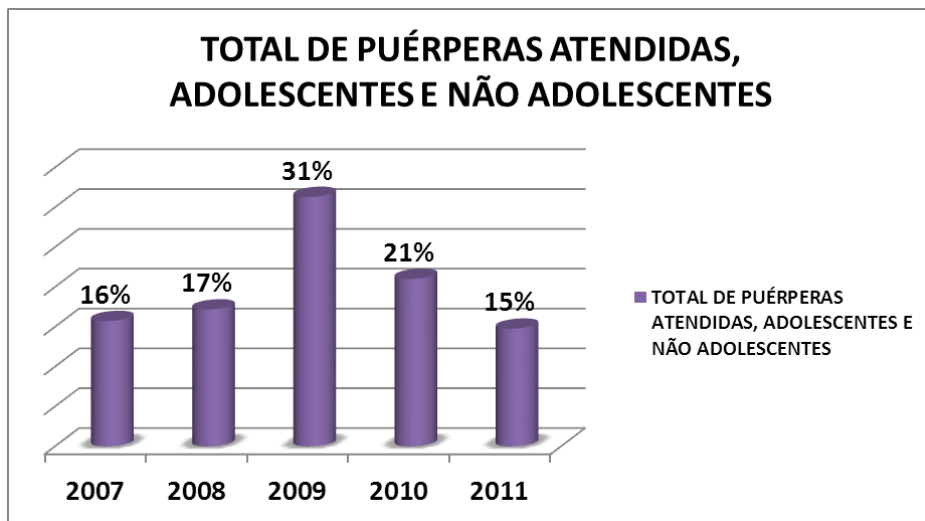


Gráfico 1 – Mostra total de puérperas atendidas pelo projeto Materbaby, nos anos de 2007 à 2011. O percentual de puérperas, elevou-se no ano de 2009, devido o aumento das visitas domiciliares pelas I.E.S, passando de uma para duas visitas semanais.

Fonte: Formulário de visita domiciliar do Projeto Materbaby 2007 à 2011.

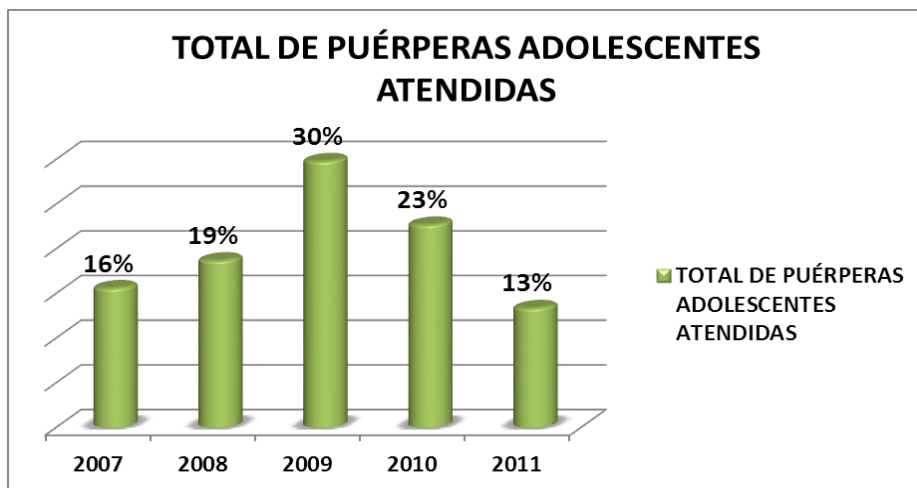


Gráfico 2 – Mostra o total de puérperas adolescentes visitadas nos anos de 2007 à 2011 pelo projeto Materbaby. O aumento no número das puérperas adolescentes no ano de 2009, da-se pelo motivo citado acima.

Fonte: Formulário de visita domiciliar do Projeto Materbaby 2007 à 2011

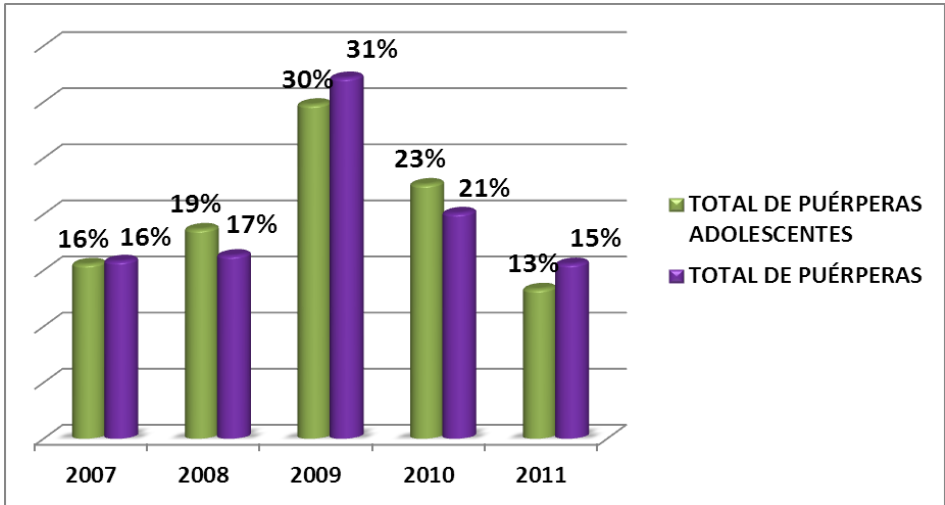


Gráfico 3 - Mostra o total geral de puérperas visitadas nos anos de 2007 à 2011 pelo projeto Materbaby, onde nota-se que o número de puérperas adolescentes não ultrapassam o total geral. O que comprova que o trabalho do Ministério da Saúde junto a mídia, dando ênfase no planejamento familiar apresenta um resultado positivo e significativo como exhibe o gráfico.

Fonte: Formulário de visita domiciliar do Projeto Materbaby 2007 à 2011.

7 | DISCUSSÃO

O projeto Materbaby acompanha as diretrizes do Ministério da Saúde, trabalhando o planejamento familiar como forma para redução da gravidez na adolescência. O trabalho do Ministério da Saúde, enfatizando o planejamento familiar, disponibilizando e orientando quanto aos métodos contraceptivos, torna-se visível quando mensuramos através de gráficos que o número de puérperas adolescentes não superam o número de puérperas não adolescentes em nenhum dos anos alçados.

8 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados aqui mensurados mostram que o Ministério da Saúde juntamente com a mídia e profissionais da área da saúde empenhados em esclarecer e orientar quanto ao planejamento familiar procurando diminuir o índice de gravidez na adolescência apresenta um resultado positivo, pois observa-se que o número de puérperas adolescentes nos anos analisados são sempre inferiores ao número de puérperas não adolescentes.

AGRADECIMENTOS

Os pesquisadores agradecem a disponibilidade das puérperas que responderam aos questionários e ao comitê de ética em pesquisa que proporcionou a oportunidade para que este estudo fosse realizado.

REFERÊNCIAS

ADOLESCÊNCIA: NARRATIVAS DOS MEMBROS DA FAMÍLIA. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ean/v14n1/v14n1a22.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2012.

ALMEIDA, N. A. M; FERNANDES, A.G; ARAÚJO, C. G. **Aleitamento materno: uma abordagem sobre o papel do enfermeiro no pós-parto.** Revista eletrônica de enfermagem, v. 6 n. 3. Universidade Federal de Goiás. 2004. Disponível em: <<http://www.fen.ufg.br/rev> > Acesso em: 25/10/2011.

BEARINGER, LH et al. **Global perspectives on the sexual and reproductive health of adolescents: patterns, prevention, and potential.** 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416266>>. Acesso em: 22 maio 2012.

BRASÍLIA. Planejamento Familiar n. 9.263, de 12 de fev. de 1996. Do Planejamento Familiar. **Planejamento Familiar.** [S.l.], p. 1-3, fev. 1996. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9263.htm>. Acesso em: 03 set. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Programa de humanização no pré-natal e nascimento.** Brasília, 2000. <<http://www.saude.gov.br>> Acesso em: 25/10/2011

Brasil. Ministério da Saúde. Política nacional de atenção integral à saúde da mulher: princípios e diretrizes/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da saúde, 2004.

CONTRACEPTIVOS disponíveis na rede pública. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=33729>. Acesso em: 28 ago. 2012.

FILHO, Francisco Pedro et al. **Perfil epidemiológico da grávida adolescente.** 8. Disponível em: <<http://www.scielo.br/cgi-bin/wxis.exe/iah/>>. Acesso em: 11 jun. 2012.

FOLLE, E. **Representações sociais das primíparas adolescentes sobre o cuidado materno ao recém-nascido.** Universidade de Passo Fundo. Rev Latino am Enfermagem 2004. V.12, n. 2. p: 183-90. Disponível em < <http://www.scielo.br/pdf/>> acesso em: 25/10/2011

<<http://g1.globo.com/Noticias/Brasil/0,,AA1372177-5598-948,00.html>> Acesso em: 24 março 2012.

HERCOWITS, Andréa. **Gravidez na adolescência.** Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=2064&fase=imprime>. Acesso em: 01 maio 2012.

HOGA, Luiza Akiko Komura; BORGES, Ana Luiza Vilella; REBERTE, Luciana Magnoni. **RAZÕES E REFLEXOS DA GRAVIDEZ NA** ISSUE, Current. **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology.** 5. ed. [S.l.: s.n.], 2008. 442-446 p.v. 20

MARTINEZ, Edson Zangiacomi et al. **Gravidez na adolescência e características socioeconômicas dos municípios do Estado de São Paulo, Brasil.** Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2011000500004&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 11 jun. 2012.

YAZZLE, Mhc et al. **Características do comportamento sexual de adolescentes grávidas.** Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416266>>. Acesso em: 01 maio 2012.

<http://www.portalenf.net/guide_123_-CONTRACEPTIVOS.html>. Acesso em: 28 ago. 2012.


<<http://www.brasil.gov.br/sobre/saude/saude-da-mulher/planejamento-familiar>>. Acesso em: 07 out. 2012.



AUTORIZAÇÃO

Autorizamos as equipes do curso de Graduação em Enfermagem da Universidade do Sagrado Coração (USC), Universidade Paulista (UNIP) e Faculdade Fênix, em parceria com o Departamento de Educação Continuada da Associação Hospitalar de Bauru, mantenedora da Maternidade Santa Isabel a realizarem o projeto intitulado "MATERBABY: Humanizando a assistência à mãe e ao recém-nascido", sob a orientação da Enfermeira Iara Joaquina de Souza Mattos, COREN 121.751, nesta Instituição.

Bauru, 16 de outubro de 2006.


Reinaldo Silvestre Rocha
Superintendente
Associação Hospitalar de Bauru

HOSPITAL DE BASE DA 7ª REGIÃO C.G.C. 48.374.680/0001-30 - C.P. 279 Rua Monsenhor Claro, 8-88 - Fone: (14) 3104-3535	MATERNIDADE SANTA ISABEL C.G.C. 48.374.680/0002-19 Rua Araújo Leite, 26-27 - Fone: (14) 3223-4588	HOSPITAL MANOEL DE ABREU C.G.C. 48.374.680/0003-00 Rua Salvador Filardi, 6-88 - Fone: (14) 3223-115
---	---	---

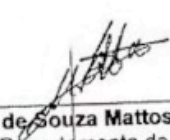
Ao Presidente do Comitê de Ética e Pesquisa

Bauru, 16 de outubro de 2006.

Prezado Dr. Marcos Virmond
DD. Presidente do Comitê de Ética e Pesquisa

Estamos encaminhando o projeto "**MATERBABY: Humanizando a assistência à mãe e ao recém-nascido**" para apreciação.

Atenciosamente,


Lara Joaquina de Souza Mattos – COREN 121.751
Enfermeira do Departamento de Educação Continuada - AHB

PROJETO: BABYMATER – Humanizando a assistência à mãe e ao recém-nascido

FICHA DE CADASTRAMENTO SOCIAL

I – IDENTIFICAÇÃO DA USUÁRIA

Nome: _____ Idade _____
Endereço: _____
Bairro: _____ Cidade: Bauru - UF: SP

II – SITUAÇÃO ECONÔMICA DA FAMÍLIA

() 0 – 1 SM () 5 – 9 SM
() 1 – 3 SM () + 9 SM
() 3 – 5 SM

III – PRIMEIRO FILHO? () sim () não

IV – PARTO () vaginal () cesárea

V – DATA DA ALTA HOSPITALAR: ____ / ____ / ____ .

Esta usuária preenche os quesitos necessários para ser incluída no Projeto BABY MATER – Humanizando a assistência à mãe e ao recém-nascido, estando de acordo em receber visita domiciliar, conforme Termo de Consentimento assinado em anexo.

Bauru, ____ de _____ de 200 .

Serviço Social – Maternidade Santa Isabel
Responsável:

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Res. CONEP 196/96)

BABYMATER: Humanizando a assistência à mãe e ao recém-nascido

Associação Hospitalar de Bauru

Endereço: Rua Monsenhor Claro, nº 8-88

Centro – Bauru – SP – CEP 17.015-360

Telefone: (14) 3104-3535

Pesquisador responsável: Iara Joaquina de Souza Mattos – COREN 121.751

Local em que será desenvolvida a pesquisa: Maternidade Santa Isabel

Atenta às necessidades dos usuários do SUS e conhecedora dos Programas de Atenção à Saúde da Mulher do Ministério da Saúde, a Associação Hospitalar de Bauru, mantenedora da Maternidade Santa Isabel, vê a necessidade de se mobilizar de forma efetiva no atendimento às puérperas e seus recém-nascidos na primeira semana após a alta hospitalar de forma a contemplar a saúde e a qualidade de vida.

O presente projeto tem como objetivos orientar sobre os cuidados consigo mesma e com o recém-nascido; incentivar o aleitamento materno; promover o planejamento familiar; orientar sobre o Programa Nacional de Imunização; bem como a importância da assistência nas Unidades Básicas de Saúde. A visita ocorrerá na primeira semana após a alta hospitalar e será realizada por um enfermeiro docente de umas das escolas participantes (USC, UNIP e FENIX) juntamente com alunos de graduação em enfermagem.

Eu,.....RGabaixo assinado, aceito participar, como voluntária, no estudo acima citado, desenvolvido pelas entidades Associação Hospitalar de Bauru que hora representa a Maternidade Santa Isabel, Universidade do Sagrado Coração (USC), Universidade Paulista (UNIP), Faculdade Fênix.

Eu entendo que, qualquer informação obtida sobre mim, será confidencial. Eu também entendo que meus registros de pesquisa estão disponíveis para revisão dos pesquisadores. Esclareceram-me que minha identidade não será revelada em nenhuma publicação desta pesquisa; por conseguinte, consinto na publicação para propósitos científicos.

Eu entendo que estou livre para recusar minha participação neste estudo ou para desistir a qualquer momento e que a minha decisão não afetará meu tratamento hospitalar ou causar perda de benefícios para os quais eu poderei ser indicada.

Eu certifico que li ou foi-me lido o texto de consentimento e entendi seu conteúdo. Uma cópia deste formulário ser-me-á fornecida. Minha assinatura demonstra que concordei em participar deste estudo.

Bauru, _____ de _____ de 200 .

Assinatura da participante ou seu responsável

Eu certifico que expliquei a Sr(a) acima, a natureza, propósito, benefícios e possíveis riscos associados à sua participação nesta pesquisa, que respondi todas as questões que me foram feitas e testemunhei a assinatura acima.

Assinatura do responsável: _____

Data: _____ de _____ de 200 .

PROJETO BABYMATER
Formulário de Visita Domiciliar

Seção 1 - Identificação da Puérpera		
01. Nome:		
Dias de Puerpério:	Telefone:	
Profissão:	Idade:	
02. Cor	<input type="checkbox"/> Branca	<input type="checkbox"/> Parda
	<input type="checkbox"/> Negra	<input type="checkbox"/> Indígena
	<input type="checkbox"/> Amarela	<input type="checkbox"/> Outra
03. Escolaridade	<input type="checkbox"/> EF Incompleto	<input type="checkbox"/> EM Completo
	<input type="checkbox"/> EF Completo	<input type="checkbox"/> Sup Incompleto
	<input type="checkbox"/> EM Incompleto	<input type="checkbox"/> Sup Incompleto
04. Condição Marital	<input type="checkbox"/> Vive só	<input type="checkbox"/> Vive com o companheiro (não casada)
	<input type="checkbox"/> Vive com a família	<input type="checkbox"/> Abandono do companheiro durante a gestação
	<input type="checkbox"/> Vive com o companheiro (casada)	<input type="checkbox"/> Ignorado
05. Parto	Data:	<input type="checkbox"/> Idade gestacional
	<input type="checkbox"/> Induzido	<input type="checkbox"/> Espontâneo
	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Cesárea
	<input type="checkbox"/> Fórceps	Episiotomia <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
06. Intercorrências no parto	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	
Descrever a intercorrência conforme relato da puérpera:		
07. Condições da alta hospitalar:	<input type="checkbox"/> Boa <input type="checkbox"/> Regular	
08. Como foi adquirida a medicação prescrita na alta hospitalar	<input type="checkbox"/> UBS <input type="checkbox"/> comprou na farmácia	
	<input type="checkbox"/> alta no final de semana	
	<input type="checkbox"/> não comprou	
09. Pré-Natal	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não n° de consultas:	
10. Verificar carteira do Pré-Natal e descrever os exames realizados.		
HT-Hb	Toxoplasmose	
VDRL	HIV	
Urina I	HCV	
Glicemia	HbsAg	
Fezes	Rubéola	
VAT <input type="checkbox"/> 1ª dose <input type="checkbox"/> 2ª dose <input type="checkbox"/> Reforço		

Outros:

Assinatura do(a) enfermeiro(a)

Assinatura do(a) examinador(a)

Seção 02 EXAME FÍSICO DA PUÉRPERA

01. Aspecto Geral	<input type="checkbox"/> pálida	<input type="checkbox"/> irritada
	<input type="checkbox"/> apática	<input type="checkbox"/> inexpressiva
	<input type="checkbox"/> comunicativa	<input type="checkbox"/> tensa
	<input type="checkbox"/> sonolenta	<input type="checkbox"/> cansada
	<input type="checkbox"/> abatida	<input type="checkbox"/> calma
	<input type="checkbox"/> pálida	<input type="checkbox"/> irritada
02. Mucosas	<input type="checkbox"/> coradas	<input type="checkbox"/> descoradas
03 Condições de Higiene Corporal	<input type="checkbox"/> boa <input type="checkbox"/> regular <input type="checkbox"/> precária	
04 Mamas	<input type="checkbox"/> flácidas	<input type="checkbox"/> presença de colostro
	<input type="checkbox"/> ingurgitadas	<input type="checkbox"/> presença de leite
	<input type="checkbox"/> túrgidas	
05 Mamilos	<input type="checkbox"/> protusos	<input type="checkbox"/> planos
	<input type="checkbox"/> pequenos	<input type="checkbox"/> invertidos
	<input type="checkbox"/> trauma	<input type="checkbox"/> lesão
06 Abdome	<input type="checkbox"/> distendido	<input type="checkbox"/> globoso
	<input type="checkbox"/> flácido	<input type="checkbox"/> timpânico
07 Ferida operatória	<input type="checkbox"/> limpa e seca <input type="checkbox"/> sem sinais flogísticos	<input type="checkbox"/> presença de pontos <input type="checkbox"/> pontos retirados
08 Útero	<input type="checkbox"/> involuído e adequado para o tempo de puerpério	<input type="checkbox"/> palpável acima da cicatriz umbilical
	<input type="checkbox"/> palpável abaixo da cicatriz umbilical	<input type="checkbox"/> não palpável
09. Períneo	<input type="checkbox"/> episiorrafia	<input type="checkbox"/> edema
	<input type="checkbox"/> íntegro	<input type="checkbox"/> hiperemia
	<input type="checkbox"/> laceração	<input type="checkbox"/> hematoma
	<input type="checkbox"/> Não permitiu examinar	<input type="checkbox"/> higiene adequada <input type="checkbox"/> higiene inadequada
10 Loquiação	<input type="checkbox"/> rubro	<input type="checkbox"/> média quantidade
	<input type="checkbox"/> serosanguinolento	<input type="checkbox"/> pequena quantidade
	<input type="checkbox"/> seroso	<input type="checkbox"/> odor fétido
		<input type="checkbox"/> presença de coágulos
11 MMII	<input type="checkbox"/> boa perfusão periférica	<input type="checkbox"/> sem edema
	<input type="checkbox"/> edema 4+/4+ (100%)	<input type="checkbox"/> 4+/2+ (75%)
	<input type="checkbox"/> 4+/3+ (50%)	<input type="checkbox"/> 4+/1+ (35%)
12. Eliminações	<input type="checkbox"/> diurese espontânea	<input type="checkbox"/> evacuação espontânea
	<input type="checkbox"/> flatulência	<input type="checkbox"/> obstipação intestinal
13. Observações:		

14. Consulta na UBS: _____ / _____ / _____	
Assinatura do examinador _____	
Seção 3 - Identificação do Recém-Nascido	
01. Sexo	Masculino () Feminino ()
02. Peso ao nascer	Kg
03. Apgar	() 1º min () 5º min Nota:
04. Estatura	cm
05. Condições de alta	() boa () regular () ignorado
06. Peso no momento da alta hospitalar	Kg () Ignorado
07. Alimentação	Leite materno () Misto () Artificial () Anotar tipo de leite e quantidade oferecida Aquisição do leite: _____
08. Amamentação	() pega correta () pega incorreta Orientação :

Seção 4 – Exame Físico do Recém-Nascido		
01. Comportamento do RN	() ativo	() apático
	() dormindo	() acordado
	() hiperativo	() irritabilidade
	() choro forte	() gemido
02. Pele	() hidratada	() desidratada
	() seca	() descamativa
	() palidez	() cianose
	() icterícia	() erupções
03. Cabeça	() limpa	() sujidade
	() bregma palpável	() lambda palpável
	() tocotraumatismo	() bossa
		() cefalohematoma
04. Face	() simétrica	() assimétrica
05. Olhos	() hemorragia	() conjuntivite química
06. Orelhas	() implantação normal	() implantação baixa
07. Nariz	() millium sebáceo	() obstruído
08. Boca	() tubérculo labial	() sem anormalidades
09. Tórax	() cilíndrico	() tumefação mamária
10. Abdome	() globoso	() distendido
	() gelatinoso	() mumificando

11. Coto umbilical	<input type="checkbox"/> mumificado	<input type="checkbox"/> queda
	<input type="checkbox"/> limpo	<input type="checkbox"/> com secreção <input type="checkbox"/> com sangramento
12. Curativo realizado com: (descrever)		
13. Genitais	<input type="checkbox"/> presença dos testículos	<input type="checkbox"/> ausência dos testículos
	<input type="checkbox"/> sangramento	<input type="checkbox"/> secreção vaginal
	<input type="checkbox"/> hidrocele	<input type="checkbox"/> edema
	<input type="checkbox"/> perfuração anal	<input type="checkbox"/> imperfuração anal
	<input type="checkbox"/> malformação (descrever)	
14. Eliminações	<input type="checkbox"/> mecônio	<input type="checkbox"/> fezes de transição
	<input type="checkbox"/> fezes pastosa	<input type="checkbox"/> urina clara
	<input type="checkbox"/> urina avermelhada	<input type="checkbox"/> semi pastosa
15. Queixas		
16. Vacinas realizadas:		
17. Consulta na UBS: / /		
18. Orientações realizadas sobre puerpério		
<input type="checkbox"/> prevenção do ingurgitamento mamário		
<input type="checkbox"/> realização da ordenha manual		
<input type="checkbox"/> exercícios para os mamilos		
<input type="checkbox"/> encaminhamento ao Banco de Leite		
<input type="checkbox"/> cuidados com a episiorrafia		
<input type="checkbox"/> curativo da cesárea		
<input type="checkbox"/> planejamento familiar		
<input type="checkbox"/> Outras (descrever)		
19. Orientações realizadas sobre o recém-nascido		
<input type="checkbox"/> banho		
<input type="checkbox"/> curativo do coto umbilical		
<input type="checkbox"/> prevenção de assaduras		
<input type="checkbox"/> aleitamento		
<input type="checkbox"/> calendário vacinal		
<input type="checkbox"/> Outras (descrever)		
Assinatura do examinador:		

11. Coto umbilical	<input type="checkbox"/> mumificado	<input type="checkbox"/> queda
	<input type="checkbox"/> limpo	<input type="checkbox"/> com secreção <input type="checkbox"/> com sangramento
12. Curativo realizado com: (descrever)		
13. Genitais	<input type="checkbox"/> presença dos testículos	<input type="checkbox"/> ausência dos testículos
	<input type="checkbox"/> sangramento	<input type="checkbox"/> secreção vaginal
	<input type="checkbox"/> hidrocele	<input type="checkbox"/> edema
	<input type="checkbox"/> perfuração anal	<input type="checkbox"/> imperfuração anal
	<input type="checkbox"/> malformação (descrever)	
14. Eliminações	<input type="checkbox"/> mecônio	<input type="checkbox"/> fezes de transição
	<input type="checkbox"/> fezes pastosa	<input type="checkbox"/> urina clara
	<input type="checkbox"/> urina avermelhada	<input type="checkbox"/> semi pastosa
15. Queixas		
16. Vacinas realizadas:		
17. Consulta na UBS: / /		
18. Orientações realizadas sobre puerpério <input type="checkbox"/> prevenção do ingurgitamento mamário <input type="checkbox"/> realização da ordenha manual <input type="checkbox"/> exercícios para os mamilos <input type="checkbox"/> encaminhamento ao Banco de Leite <input type="checkbox"/> cuidados com a episiorrafia <input type="checkbox"/> curativo da cesárea <input type="checkbox"/> planejamento familiar <input type="checkbox"/> Outras (descrever)		
19. Orientações realizadas sobre o recém-nascido <input type="checkbox"/> banho <input type="checkbox"/> curativo do coto umbilical <input type="checkbox"/> prevenção de assaduras <input type="checkbox"/> aleitamento <input type="checkbox"/> calendário vacinal <input type="checkbox"/> Outras (descrever)		
Assinatura do examinador:		

CAPÍTULO 2

REPERCUSSÕES DA RESTRIÇÃO ALIMENTAR DESDE A LACTAÇÃO SOBRE A PAREDE DO INTESTINO DELGADO DE RATOS ADULTOS

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 12/02/2022

Luan Vitor Alves de Lima

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Biologia Geral
Londrina – PR.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2605054707816146>

Maria Montserrat Diaz Pedrosa

Universidade Estadual de Maringá,
Departamento de Ciências Fisiológicas
Maringá – PR.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3700956198022451>

Maria Raquel Marçal Natali

Universidade Estadual de Maringá,
Departamento de Ciências Morfológicas
Maringá – PR.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5721178588513838>

João Paulo Ferreira Schoffen

Universidade Estadual do Norte do Paraná,
Centro de Ciências Biológicas
Bandeirantes – PR.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0268722659406188>

RESUMO: Pesquisas sobre as consequências de deficiências nutricionais indicam mudanças no padrão absorptivo e motilidade intestinal, alterações nas túnicas intestinais de animais em diferentes idades e fases do desenvolvimento. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da restrição alimentar (RA) imposta desde a lactação sobre aspectos morfoquantitativos da parede do

intestino delgado de ratos Wistar adultos. A RA foi imposta por duplicação do tamanho da ninhada experimental (grupo RA, 12 filhotes) em relação à ninhada controle (grupo C, seis filhotes) durante a lactação, e por redução de 50% na ração ofertada desde o desmame até os 90 dias. Após eutanásia dos animais, amostras do duodeno, jejuno e íleo foram destinadas a processamento histológico para análise morfométrica da parede intestinal e determinação do número de células calciformes. A RA demonstrou tendência a provocar hipertrofia da túnica mucosa no duodeno, com aumento significativo dos vilos. No jejuno e no íleo constatou-se atrofia na túnica mucosa e na altura dos vilos. Houve hipertrofia da camada muscular da mucosa e redução no número de células calciformes do jejuno no grupo RA em relação ao grupo C. Nenhuma alteração significativa na profundidade das criptas e na túnica muscular externa foi observada. A RA imposta desde a lactação causou ajustes morfológicos nos elementos da túnica mucosa dos segmentos do intestino delgado de ratos adultos, a fim de garantir a digestão e absorção de nutrientes.

PALAVRAS-CHAVE: restrição alimentar, desenvolvimento, morfologia intestinal.

ABSTRACT: Research on the consequences of nutritional deficiencies indicates changes in the absorptive pattern and intestinal motility, alterations in the intestinal tunics of animals at different ages and stages of development. The aim of this study was to evaluate the effects of food restriction (FR) imposed since lactation on morphoquantitative aspects of the small intestine

wall of adult Wistar rats. The FR was imposed by doubling the size of the experimental litter (group RA, 12 pups) in relation to the control litter (group C, six pups) during lactation, and by reducing the ration offered by 50% from weaning to 90 days. After euthanasia of the animals, samples of the duodenum, jejunum and ileum were destined for histological processing for morphometric analysis of the intestinal wall and determination of the number of goblet cells. FR showed a tendency to cause hypertrophy of the tunica mucosa in the duodenum, with a significant increase in villi. In the jejunum and ileum, there was atrophy in the túnica mucosa and at the level of the villi. There was hypertrophy of the muscularis layer of the mucosa and a reduction in the number of goblet cells of the jejunum in the FR group in relation to the C group. No significant change in the crypts depth and in the tunica muscularis was observed. The FR imposed since lactation caused morphological adjustments in the elements of the tunica mucosa of the segments of the small intestine of adult rats, in order to ensure digestion and absorption of nutrients.

KEYWORDS: food restriction, development, intestinal morphology.

1 | INTRODUÇÃO

O intestino delgado é responsável por digerir e absorver os nutrientes, sendo estruturalmente adaptado para a execução destas funções, aumentando sua superfície e emitindo sinais ao sistema nervoso central (SNC) garantindo a homeostase energética (KONTUREK *et al.*, 2004).

As consequências de deficiências nutricionais sobre a morfofisiologia intestinal tem despertado o interesse de pesquisadores a décadas (TAKANO, 1964; FIRMANSYAH *et al.*, 1989a; NATALI *et al.*, 1995; FRANCO *et al.*, 2010). Resultados indicam mudanças no padrão absorptivo e motilidade intestinal (TAKANO, 1964), alterações morfológicas no tamanho intestinal, espessura das túnicas mucosa e muscular (FIRMANSYAH *et al.*, 1989a; SCHOFFEN *et al.*, 2005, 2014b; BELÉM *et al.*, 2015) e número de células caliciformes (HERMES *et al.*, 2008; FRANCO *et al.*, 2010; SCHOFFEN *et al.*, 2014b; BELÉM *et al.*, 2015) de animais submetidos à privação nutricional em diferentes idades e fases do desenvolvimento da vida.

Na literatura há estudos que avaliam os efeitos de dietas restritivas sobre a mucosa ou outros extratos da parede do intestino delgado e/ou grosso de ratos na gestação e/ou lactação (NATALI *et al.*, 1995), poucos dias após o desmame (FIRMANSYAH *et al.*, 1989a, 1989b), na fase adulta (HERMES *et al.* 2008b), com idades mais avançadas (SCHOFFEN *et al.*, 2005, 2014a; BELÉM *et al.*, 2015) e da gestação e/ou lactação até a idade adulta (FIRMANSYAH *et al.*, 1989b; SCHOFFEN *et al.*, 2014b).

Entretanto, não são constatados estudos sobre a parede e tipos celulares da mucosa do intestino delgado de animais adultos em condição de restrição alimentar (RA) iniciada logo após o nascimento, sendo este, portanto, o objetivo deste trabalho.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Animais e tratamento

Ratas Wistar prenhas foram alojadas em gaiolas individuais e, ao nascimento, suas ninhadas foram reorganizadas de modo que cada mãe ficou com 6 (grupo controle, C) ou 12 filhotes (grupo restrição alimentar, RA), machos. As ratas tiveram livre acesso à água e ração (Nuvilab-Nuvital®) durante a gestação e lactação.

Os filhotes permaneceram com suas mães até a idade de 21 dias (desmame), sendo distribuídos em grupos com livre acesso à água. Os ratos C também tiveram o suprimento a vontade de ração, enquanto que os animais do grupo restrição foram submetidos a RA de 50% da ração diária consumida (VISMARA; FURLAN, 2007; MAZETI; FURLAN, 2008), sendo mantido este padrão alimentar até os 90 dias. Os ratos foram mantidos sob ciclos constantes de claro e escuro (12h de luz: 12h escuro) e temperatura ($22 \pm 2^\circ\text{C}$).

Aos 90 dias os animais foram anestesiados intraperitonealmente com tiopental sódico (Thionembital®). Após laparotomia, o intestino delgado foi coletado e amostras do duodeno, jejuno e íleo foram retiradas e destinadas à processamento histológico para análise morfométrica dos estratos da parede intestinal e determinação do número de células calciformes. Os procedimentos deste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Estadual de Maringá.

2.2 Processamento histológico

Amostras intestinais foram abertas na borda mesentérica, lavadas com solução salina, fixadas em Bouin, desidratadas em etanol, diafanizadas em xilol e incluídas em parafina para obtenção de cortes histológicos semi-seriados em micrótomo. Cortes de 6 μm foram corados pelo método de Hematoxilina-Eosina (H.E.) para evidenciar os estratos da parede intestinal, e cortes de 5 μm foram submetidos à técnica histoquímica com o Ácido Periódico de Schiff (P.A.S.), para evidenciar as células calciformes (produtoras de mucinas neutras).

2.3 Análise da parede intestinal e população de células calciformes

Em 10 cortes histológicos/animal corados com H.E. foram mensurados 100 pontos da túnica mucosa, muscular da mucosa, túnica muscular externa e criptas e vilos orientados longitudinalmente a partir de imagens microscópicas capturadas da parede intestinal em objetiva de 10X. A quantificação da população de células calciformes, marcadas por P.A.S., ocorreu em 60 imagens microscópicas da túnica mucosa capturadas por animal, com objetiva de 40X. As análises foram realizadas com o software Image-Pro Plus® 4.5.

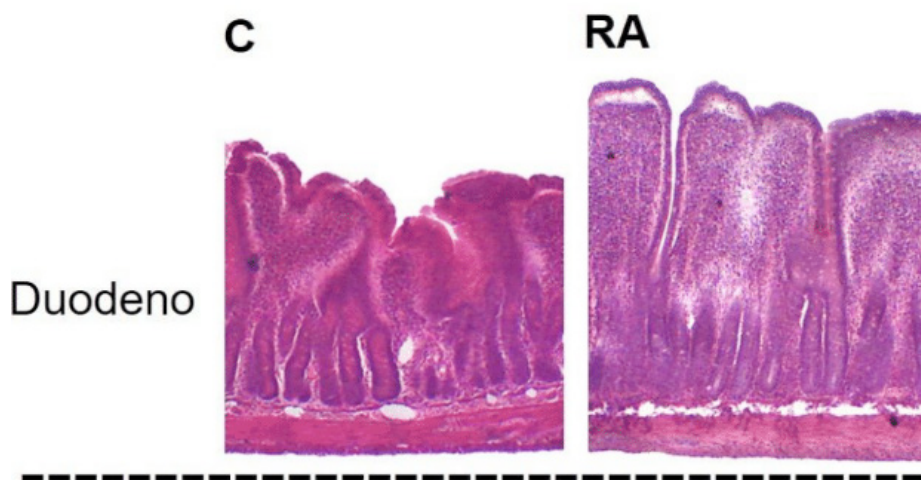
2.4 Análise estatística

O software GraphPad Prism® 5.0 foi utilizado para análise estatística de todos os dados obtidos, aplicando-se Teste t com nível de significância de 5% ($p < 0,05$), sendo os resultados expressos como média \pm erro padrão.

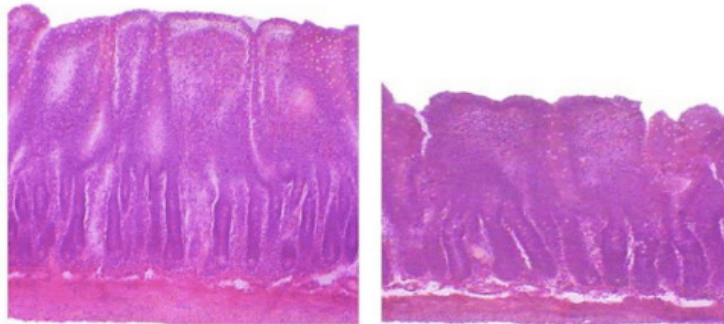
3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A RA iniciada na lactação provocou alterações morfológicas distintas na túnica mucosa dos segmentos do intestino delgado de ratos adultos (Fig. 1). No duodeno houve tendência a hipertrofia ($p > 0,05$) da túnica mucosa com aumento significativo de 18,88% dos vilos. Contrariamente, no jejuno e no íleo evidenciou-se atrofia ($p < 0,05$) na túnica mucosa (10,19% e 15,10%) e na altura dos vilos (16,53% e 16%), respectivamente (Fig. 2a e 2b). Alterações nestes parâmetros também foram constatadas no duodeno (BELÉM *et al.*, 2015) e no íleo (CIRILO *et al.*, 2013; BELÉM *et al.*, 2015) de animais submetidos a RA durante o processo de envelhecimento.

O duodeno tem um papel crucial na digestão de alimentos e, especialmente, a porção apical dos enterócitos duodenais contém enzimas que finalizam a digestão de carboidratos e peptídeos. Portanto, a expansão dos vilos poderia contribuir para o aumento da capacidade de digestão e absorção, otimizando o aproveitamento da menor quantidade de alimento ingerida pelos ratos RA, o que é essencial para manter a estado nutricional estável (BELÉM *et al.*, 2015). O aumento na altura dos vilos, indica a necessidade de aproximar o lúmen intestinal à lâmina própria para facilitar o trânsito de moléculas em direção ao sangue e capilares linfáticos (BELÉM *et al.*, 2015).



Jejuno



Íleo

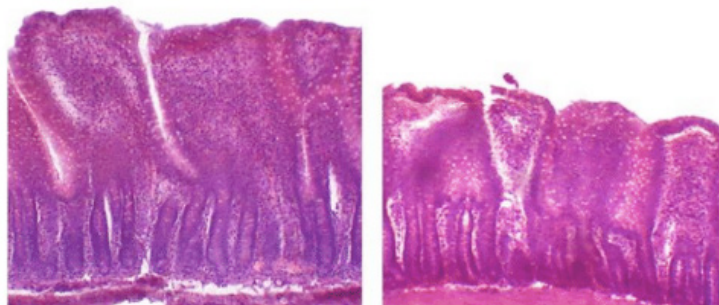
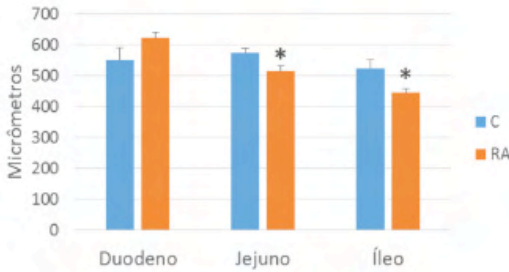


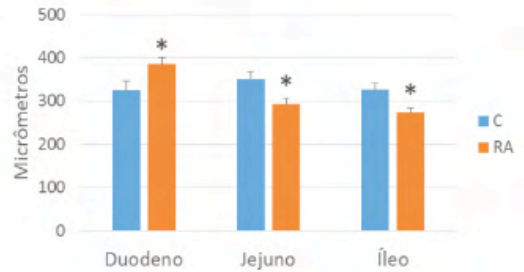
Figura 1 – Fotomicrografias comparando a parede do duodeno, do jejuno e do íleo de ratos normoalimentados (C) e submetidos à restrição alimentar (RA). Coloração: H.E. (Aumento: 100X).

O comportamento diferenciado da mucosa do jejuno e do íleo frente a RA, demonstra que estes segmentos estão menos envolvidos na digestão e absorção de nutrientes. A atrofia da túnica mucosa é frequentemente relatada em modelos que utilizam dietas hipoprotéicas (HERMES *et al.*, 2008; SCHOFFEN *et al.*, 2005; FRANCO *et al.* 2010), podendo esta mudança ser considerada uma adaptação morfológica a menor quantidade de nutrientes disponíveis no lúmen intestinal (CIRILO *et al.*, 2013). A quantidade de alimento no lúmen jejunal e ileal é menor em comparação com o duodeno, e, portanto, não exige um investimento energético e estrutural para expandir sua estrutura. De acordo com Belém *et al.* (2015), quando menos alimento é ingerido, como ocorre durante a RA, parte das estruturas intestinais pouco envolvidas na digestão e absorção são reduzidas, talvez como mecanismo compensatório, considerando que outras áreas precisam ser expandidas, como ocorreu no duodeno.

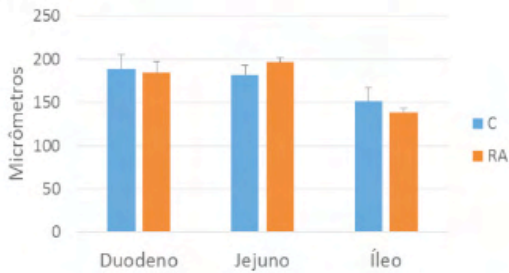
a. Mucosa



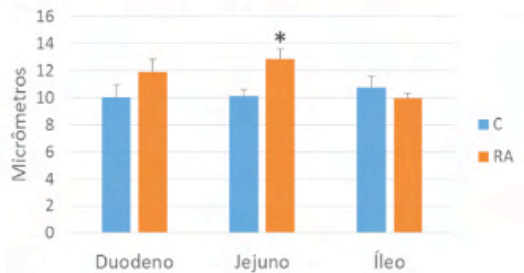
b. Vilos



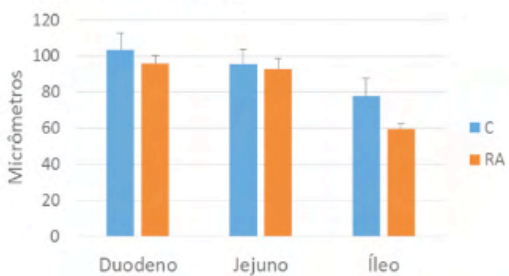
c. Criptas



d. Muscular da mucosa



e. Muscular externa



f. Células caliciformes

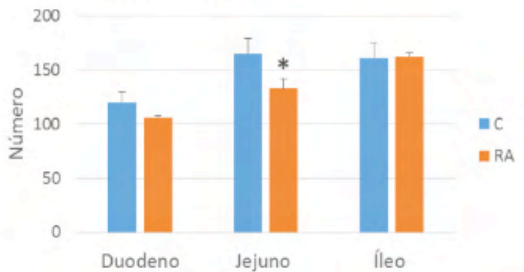


Figura 2 – Espessura da túnica mucosa (a), altura dos vilos (b), profundidade das criptas (c), camada muscular da mucosa (d), túnica muscular externa (e) e número de células caliciformes (f) do intestino delgado de ratos normoalimentados (C) e submetidos à restrição alimentar (RA). Média \pm erro padrão (n=7). (*) $p < 0,05$ comparado a C.

Vale ressaltar que há maior concentração de elementos da microbiota no lúmen ileal em comparação com os demais segmentos do intestino delgado. A fim de proteger o corpo contra a entrada de patógenos através da parede ileal sem comprometer a absorção de nutrientes que ocorre neste local, este órgão tem uma organização estrutural que diminui a sua superfície de contato com o lúmen intestinal, principalmente caracterizado por vilos menores (MARTIN *et al.*, 1998). Reduzindo a espessura da mucosa ileal poderia contribuir para reduzir o contato superficial com agentes infecciosos (BELÉM *et al.*, 2015).

Apesar das modificações na mucosa e nos vilos com a dieta restritiva, não houve alteração significativa na profundidade das criptas em nenhum dos segmentos intestinais

(Fig. 2c), porém, constatou-se hipertrofia da camada muscular da mucosa do jejuno em 27,47% no grupo RA em relação ao grupo controle (Fig. 2d). Estes resultados divergem da literatura (CIRILO *et al.*, 2013; SCHOFFEN *et al.*, 2014b; BELÉM *et al.*, 2015) e indicam que a dieta imposta não foi capaz de alterar o comportamento mitótico nas criptas (equilíbrio), porém, provavelmente, acentuou a atividade da muscular da mucosa no jejuno a fim de maximizar a capacidade absorptiva deste órgão. Segundo Schoffen *et al.* (2014b), a contração e relaxamento da muscular da mucosa modifica o padrão de dobras que facilitam a absorção e a secreção, o aumento da muscular da mucosa do grupo RA poderia, portanto, otimizar estas funções.

Com relação a túnica muscular externa, a RA não promoveu alterações no intestino delgado (Fig. 2e). Corroboram com este resultado os trabalhos de Cirilo *et al.* (2013) e Belém *et al.* (2015). Este achado é indicativo de que os ratos provavelmente não foram alimentados com baixa energia proteica, já que a atrofia do músculo liso intestinal é comum nestes casos, como um mecanismo compensatório devido à menor ingestão de aminoácidos na dieta (HERMES *et al.*, 2008; FRANCO *et al.*, 2010; SCHOFFEN *et al.*, 2014b).

As células caliciformes são responsáveis pela produção de mucinas, glicoproteínas que formam o muco, atuando na proteção e lubrificação da superfície do epitélio intestinal. Nos animais submetidos à RA o número de células caliciformes do jejuno apresentou redução ($p < 0,05$) de 19,52% em relação aos animais controle, fato que poderia aumentar o contato e a absorção dos nutrientes pela túnica mucosa jejunal. Caso semelhante poderia estar ocorrendo também no duodeno, apesar de não se detectar redução significativa deste parâmetro. No íleo, assim como Cirilo *et al.* (2013), nenhuma alteração foi observada nesta população celular com a RA, indicando que a produção de mucinas foi preservada e, desta forma, garantindo proteção à mucosa ileal contra a invasão da microbiota (Fig. 2f).

4 | CONCLUSÕES

A RA iniciada na lactação causou ajustes morfológicos nos elementos da túnica mucosa dos segmentos do intestino delgado de ratos adultos, a fim de garantir a digestão e absorção de nutrientes, sem comprometer a túnica muscular externa deste órgão do trato digestório.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Universidade Estadual de Maringá, a Universidade Estadual do Norte do Paraná e a Fundação Araucária.

AUXÍLIO FINANCEIRO

Esta pesquisa recebeu uma bolsa de iniciação científica da Fundação Araucária.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver nenhum conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

BELÉM, M.O.; CIRILO, C.P.; SANTI-RAMPAZZO, A.P.; SCHOFFEN, J.P.F.; COMAR, J.F.; NATALI, M.R.M.; ARAÚJO, E.J.A. **Intestinal morphology adjustments caused by dietary restriction improves the nutritional status during the aging process of rats.** *Experimental Gerontology*, v.69, p.85-93, 2015.

CIRILO, C.P., SCHOFFEN, J.P.F., SANTI-RAMPAZZO, A.P., ZAPATER, M.C.V.U., VICENTINI, F.A., COMAR, J.F. MARIA RAQUEL MARÇAL NATALI, M. R. M.; ARAÚJO, E. J. A. **Dietary restriction interferes with oxidative status and intrinsic intestinal innervation in aging rats.** *Nutrition*, v.29, p. 673–680, 2013.

FIRMANSYAH, A, SUWANDITO, L.; PENN, D.; LEBENTHAL, E. **Biochemical and morphological changes in the digestive tract of rats after prenatal and postnatal malnutrition.** *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 50, p. 261-268, 1989a.

FIRMANSYAH, A.; SUNOTO, S.; SUHARYONO, W. **Effect of malnutrition during different periods on the small intestine of the rat.** *The Japanese journal of experimental medicine*, v. 59, p. 1-7, 1989b.

FRANCO, C.L.M.; SANT'ANA, D.M.G.; ARAÚJO, E.J. **Intestinal wall atrophy and increase of sulphomucin secretion in the jejunal epithelium of rats submitted to severe protein malnutrition.** *International Journal of Morphology*, v. 28, p. 497-502, 2010.

HERMES, C.; AZEVEDO, J.F.; ARAÚJO E.J.A.; SANT'ANA, D.M.G. **Intestinal ascending colon morphometrics in rats submitted to severe protein malnutrition.** *International Journal of Morphology*, v. 26, p 5-11, 2008.

MARTIN, K.; KIRKWOOD, T. B. L.; POTTEN, C.S. **Age changes in stem cells of murine small intestinal crypts.** *Experimental Cell Research*, 24, 316–323, 1998.

MAZETI, C.M.; FURLAN, M.M. **Crescimento e parâmetros reprodutivos de ratas Wistar sob restrição alimentar desde o nascimento.** *Acta Scientiarum Biological Sciences*, v. 30, p. 197-204, 2008.

NATALI, M.R.M.; MIRANDA-NETO, M.H.; BALHS, A.S.; WATANABE, I. **Effects of maternal protein malnutrition on the duodenal mucous layer of rats.** *Brazilian journal of morphological sciences*, v. 12, p. 71-76, 1995.

SCHOFFEN, J.P.F.; SANTI RAMPAZZO, A.P.; CIRILO, C.P.; ZAPATER, M.C.U.; VICENTINI, F.A.; COMAR, J.F.; BRACHT, A.; NATALI, M.R.M. **Food restriction enhances oxidative status in aging rats with neuroprotective effects on myenteric neuron populations in the proximal colon.** *Experimental Gerontology*, v. 51, p. 54-64, 2014a.

SCHOFFEN, J.P.F.; SOARES, A.; FREITAS, P.; BUTTOW, N.C.; NATALI, M.R.M. **Effects of a hypoproteic diet on myosin-V immunostained myenteric neurons and the proximal colon wall of aging rats.** *Autonomic Neuroscience*, v. 22, p. 77-83, 2005.

SCHOFFEN, J.P.F.; VICENTINI, F.A.; MARCELINO, C.G.; ARAÚJO, E.J.A.; PEDROSA, M.M.D.;

NATALI, M.R.M. **Food restriction beginning at lactation interferes with the cellular dynamics of the mucosa and colonic myenteric innervation in adult rats.** Anais da Academia Brasileira de Ciências, v. 86, n. 4, p. 1833-1848, 2014b.

TAKANO, J. **Intestinal changes in protein-deficient rats.** Experimental and Molecular Pathology, v. 3, p. 224-231, 1964.

VISMARA, M.R.; FURLAN, M.M. **Parâmetros biométricos como indicadores do grau de desnutrição em ratos sob restrição alimentar desde o nascimento.** Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, 11: 3-8, 2007.

CAPÍTULO 3

HIPERLIPIDEMIA: CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO - BREVE REVISÃO

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 25/02/2022

Ana Cláudia Carvalho de Sousa

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia
Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/9480535998642741>

Ismaela Maria Ferreira de Melo

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia
Animal
Recife-PE
Orcid: 0000-0002-4150-1923

Valéria Wanderley Teixeira

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia
Animal
Recife-PE
Orcid: 0000-0001-9533-5476

Álvaro Aguiar Coelho Teixeira

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia
Animal
Recife-PE
Orcid: 0000-0001-5940-9220

Érique Ricardo Alves

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia
Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/6892417222004207>

Jaiurte Gomes Martins da Silva

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia
Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/6435416209451613>

Bruno José do Nascimento

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia
Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/8213260513385508>

Yasmin Barbosa dos Santos

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia
Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/1783975917572458>

Anthony Marcos Gomes dos Santos

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia
Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/4572948318160798>

Carolina Arruda Guedes

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Pós-Graduação em Entomologia
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/6013290951230793>

RESUMO: Hiperlipidemia, também conhecida como dislipidemia, se caracteriza como uma elevação dos níveis de triglicerídeos e LDL, acompanhados pela redução dos níveis de HDL,

podendo ser resultado de uma variedade de fatores, dentre eles genética, dieta rica em gorduras, sedentarismo, fumo e obesidade. A relação com as doenças cardiovasculares torna a hiperlipidemia um problema de saúde pública, podendo levar a morte ou incapacidade física, o que eleva os custos da assistência médica em todo o mundo. Assim, esse trabalho teve por objetivo fazer uma revisão de literatura abordando o conceito e a classificação desta enfermidade. Para isso, foram selecionados artigos através dos bancos de dados das plataformas Scielo, Pubmed, Google Acadêmico e Science Direct. A busca foi realizada utilizando as terminologias utilizadas pelos descritores em medicina e ciências biológicas em português e inglês. Diante do exposto, concluímos que a hiperlipidemia é uma enfermidade de grande impacto para a saúde pública, sendo a busca por seus mecanismos fisiopatológicos de extrema importância.

PALAVRAS-CHAVES: Metabolismo; Coração; Lipídios; Obesidade.

HYPERLIPIDEMIA: CONCEPT AND CLASSIFICATION - BRIEF REVIEW

ABSTRACT: Hyperlipidemia, also known as dyslipidemia, is characterized as an increase in triglyceride and LDL levels, accompanied by a reduction in HDL levels, which may be the result of a variety of factors, including genetics, a high-fat diet, sedentary lifestyle, smoking, and obesity. The relationship with cardiovascular diseases makes hyperlipidemia a public health problem, which can lead to death or physical disability, which increases the costs of medical care worldwide. Thus, this study aimed to review the literature addressing the concept and classification of this disease. For this, articles were selected through the databases of Scielo, Pubmed, Google Scholar and Science Direct platforms. The search was performed using the terminology used by the descriptors in medicine and biological sciences in Portuguese and English. In view of the above, we conclude that hyperlipidemia is a disease of great impact on public health, and the search for its pathophysiological mechanisms is extremely important.

KEYWORDS: Metabolism; Heart; Lipids; Obesity.

1 | MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa constitui-se de uma revisão de literatura realizada entre os meses de dezembro de 2021 a fevereiro de 2022, no qual foram coletados dados a partir de estudos acadêmicos já existentes, artigos em jornais de grande circulação e boletins de empresas e agências públicas. Os artigos científicos foram selecionados através do banco de dados do Scielo, Google acadêmico, Science direct e Pubmed. A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando as terminologias utilizadas pelos descritores em medicina e ciências biológicas em português e inglês.

2 | INTRODUÇÃO

Hiperlipidemia, também conhecida como dislipidemia, se caracteriza como uma elevação dos níveis de triglicerídeos e LDL, acompanhados pela redução dos níveis de HDL, podendo ser resultado de uma variedade de fatores, dentre eles genética, dieta rica em gorduras trans ou saturadas, sedentarismo, fumo e obesidade (CARVALHO, 2015;

STEWART *et. al.*, 2020; DE SOUSA *et. al.*, 2017).

A relação com as doenças cardiovasculares torna a hiperlipidemia um problema de saúde pública, podendo levar a morte ou incapacidade física, o que eleva os custos da assistência médica em todo o mundo (BEVILACQUA *et. al.*, 2007). De acordo com o Centro de Controle de Doenças (CDC) mais de 100 milhões, aproximadamente 53% dos adultos americanos, apresentam níveis elevados de LDLc (CDC, 2011). Mais de 31 milhões de adultos americanos apresentam níveis de colesterol acima de 240 mg/dL, o que aumenta em duas vezes o risco de desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica quando comparados a aqueles com níveis normais (KOPIN; LOWENTEIN, 2017). No Brasil a sociedade brasileira de cardiologia estima aproximadamente 40% da população apresente colesterol elevado (BEVILACQUA *et. al.*, 2007; KARR, S; 2017).

3 | HIPERLIPIDEMIA

A hiperlipidemia, também conhecida como dislipidemia, é caracterizada por uma alteração nos lipídeos circulantes, sendo o colesterol e os triglicerídeos os mais afetados, estando estas relacionadas à aterosclerose e conseqüentemente levando a doença isquêmica (coração, cérebro, etc) (MIERAS *et al.*, 2004; ABADI; BUDEL, 2011). Os lipídios circulam no sangue ligados a proteínas, formando as lipoproteínas que vão fazer parte do processo aterogênico, onde sua formação esta relacionada tanto com os lipídios circulantes como com os componentes apoproteicos, podendo tanto o aumento, como no caso do LDL, como a diminuição de umas partículas, no caso do HDL, contribuir para o surgimento da aterosclerose, havendo também a importância quanto à qualidade e a classe dessas partículas, desta forma partículas mais densas e pequenas são mais aterogênicas (MIERAS *et al.*, 2004).

Há uma grande variação na concentração de colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) e frações de colesterol nas lipoproteínas que são resultado da combinação entre genes e ambiente (GÓMEZ-GERIQUE *et. al.*, 1999). As concentrações de TG e CT para determinada população são determinados amplamente pelo estilo de vida e dieta, no entanto estes fatores não são considerados nos indicadores dislipidemia de uma população em específica, acatados como os mesmo para populações diferentes (REAL; ASCASO, 2021). Desta forma, níveis de CT e TG que poderiam ser considerados normais para uma determinada população poderia ser alto para outras (REAL; ASCASO, 2021). Em um estudo realizado pela MRFIT (Multiple Risk Factors Intervention Trial) foi demonstrado que uma colesterolemia a partir de 200 mg/dl eleva de forma exponencial o risco de desenvolvimento de doença coronariana, deste modo pode ser considerado que níveis de colesterolemia abaixo deste valor são desejáveis em populações ocidentais industrializadas (MIERAS *et al.*, 2004).

Os riscos de desenvolvimentos de doenças cardiovasculares estão correlacionados

com os níveis de colesterol LDL plasmáticos, devendo estes permanecer abaixo dos 160 mg/dl, devendo estar abaixo dos 130 mg/dl quando há fatores de risco associados (XAVIER, 2013). Para pacientes com doença coronariana e doenças ateroscleróticas, tais como aneurisma da aorta abdominal e doença arterial periférica, este valor de estar abaixo dos 100 mg/dl (ABADI; BUDEL, 2011). Outros fatores de risco a serem considerados para manter níveis de colesterol LDL aceitáveis são tabagismo, pressão alta, níveis de colesterol HDL abaixo de 40 mg/dl, histórico familiar de doença coronariana precoce, idade e sexo (MIERAS *et al.*, 2004; KOPIN; LOWENSTEIN, 2017).

4 | MECANISMOS ETIOPATÔGENICOS DA HIPERLIPIDEMIA

Os lipídeos podem ser obtidos através da dieta, pela absorção intestinal, ou podem ser sintetizados pelo próprio organismo, principalmente no fígado, sendo transportado para pontos, através da corrente sanguínea, onde serão modificados para obtenção de energia (MARANHÃO, 2002; MIERAS *et al.*, 2004). No fígado os lipídios obtidos da dieta se misturam a secreção biliar formando as micelas que são hidrolisadas pelas enzimas pancreáticas resultando em ácidos graxos livres, monoglicerídeos, colesterol livre, etc (MARANHÃO, 2002; MIERAS *et al.*, 2004). Os ácidos graxos livres de cadeia curta atravessam a membranas das células intestinais e caem na corrente sanguínea onde são transportados pela albumina do plasma para diversos tecidos. Já os ácidos graxos de cadeia longa são resintetizados a triglicerídeos, no interior dos enterócitos, formando os quilomícrons (MIERAS *et al.*, 2004).

Os quilomícrons apresentam forma esférica envolta por uma camada de única de fosfolipídeos sendo seu interior constituído predominantemente por triglicerídeos, que formam cerca de 90% do peso da lipoproteína (MARANHÃO, 2002). Estes são transportados através do sistema linfático, onde captam apo C-II, presente na superfície endotelial dos capilares, esta se liga a lipoproteína lipase (LPL), havendo assim a hidrólise de seus triglicerídeos em ácidos graxos livres e glicerol, que são absorvidos pelas células musculares e adiposas, sendo estocadas em seu citoplasma (MARANHÃO, 2002). Quando a maior parte dos triglicerídeos são hidrolisadas pela LPL, partículas remanescentes ou residuais se desligam da enzima e voltam a corrente sendo internalizados pelos hepatócitos através de receptores que reconhecem a apo E, uma vez no interior dos hepatócitos estes são hidrolisados nos lisossomos (MARANHÃO, 2002; MIERAS *et al.*, 2004).

O excesso de triglicerídeos sintetizado pelo fígado, formados a partir da hidrólise dos triglicerídeos nos lisossomos das células hepáticas, é eliminado através do VLDL (MIERAS *et al.*, 2004). Tanto o colesterol como os triglicerídeos também são utilizados para síntese do VLDL, no entanto este apresenta pouco colesterol esterificado em decorrência da baixa atividade da enzima acetil-CoA-colesterol aciltransferase no fígado (MIERAS *et al.*, 2004; REAL; ASCASO, 2021). Fazem parte ainda da partícula do VLDL a apolipoproteína B-100,

apo E e apo C-II e proteínas que são transferidas do HDL, quando o VLDL cai na corrente sanguínea (MIERAS *et al.*, 2004; REAL; ASCASO, 2021). A hidrólise do VLDL ocorre da mesma forma que o quilomícron, embora ocorra de forma mais lenta o que provavelmente esta relacionada ao tamanho reduzido de suas partículas que interagem com um menor número de LPL (MIERAS *et al.*, 2004).

A apo B-100 sofre uma mudança de conformação para permitir a captação de moléculas de apo E a medida que a LPL e outras lipases hidrolisam os fosfolípidos do VLDL (MIERAS *et al.*, 2004). Ao longo desse processo as proteínas de muito baixa densidade vão perdendo apo C-II e triglicéridos, no entanto são enriquecidas com ésteres de colesterol o que faz com que haja uma diminuição de sua afinidade pela LPL (MIERAS *et al.*, 2004). A medida que ocorre a hidrólise dos triglicéridos e a captação da apo C-II e de colesterol livre para o HDL também acontece a captação de colesterol esterificado do HDL o que leva a uma redução do tamanho das partículas de VLDL, que passam a se chamar IDL (lipoproteínas de densidade intermediária), que posteriormente por ação da lipase hepática são convertidas em LDL (lipoproteínas de baixa densidade) (MIERAS *et al.*, 2004; REAL; ASCASO, 2021). Desta forma, partículas grandes contendo apo E são captadas no fígado via receptor LDL enquanto que partículas pequenas que necessitam de apo E são transformadas de LDL através da ação da lipase hepática (MIERAS *et al.*, 2004).

A retirada do LDL na corrente sanguínea ocorre na maioria dos casos via receptor LDL, havendo interação com a região apo B-100 (SORIA *et al.*, 1989). Em outros casos o LDL é metabolizado em outros tecidos através de processos de baixa afinidade ou via receptores chamados scavenger. Nos macrófagos a captação de LDL se dá por baixa afinidade embora esta interação ocorra de forma mais rápida quando é modificado ou oxidado (MIERAS *et al.*, 2004). Esta oxidação pode estar relacionada à interação do LDL com as células da parede do endotélio, o que promove uma lesão e conseqüentemente promove a migração de monócitos que se convertem em macrófagos que ao interagir com o LDL oxidado ou modificados promovem a acumulação de ésteres de colesterol na parede do vaso (MIERAS *et al.*, 2004).

Em condições normais o colesterol, procedente do LDL modificado, se deposita em células não hepáticas, sendo necessário um mecanismo específico de transporte deste colesterol para fora do fígado, que é o único órgão capaz de eliminar colesterol, sendo este transporte mediado pelas lipoproteínas HDL e chamado transporte reverso do colesterol (TRC) (EISEMBERG, 1984). No TRC há o transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado e para tecidos que produzem hormônios esteroides, sendo também utilizados na produção de lipoproteínas, sais biliares e vitamina D, sendo o HDL o responsável por este transporte (AZEVEDO, 2007). No fígado este colesterol pode ser diretamente excretado na bile ou ser metabolizado em ácidos biliares antes de serem excretados (OUIMET *et al.*, 2019).

O HDL do organismo pode ser obtido tanto de lipoproteínas ricas em triglicéridos

como do intestino, onde também são sintetizados as apo AI e a apo IV (FIELDING, 1991). Para isto o colesterol livre, fosfolípidios e apolipoproteínas são transferidos para o HDL, denominadas HDL nascentes, após a hidrólise de partículas ricas em triglicerídeos. As lipoproteínas de alta densidade nascentes apresentam forma discoidal e são os responsáveis por captar o colesterol livre das células extra hepáticas (MIERAS *et al.*, 2004; REAL; ASCASO, 2021). No plasma este colesterol é esterificado pela ação da enzima lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), que utiliza a apo AI como cofator (MIERAS *et al.*, 2004; REAL; ASCASO, 2021). Isto faz com que o colesterol esterificado migre para o centro da partícula que conseqüentemente passa a ter uma forma esférica, havendo a produção de partículas de tamanho pequeno denominadas HDL pequenas ou HDL3 (MIERAS *et al.*, 2004). Com a ação da LCAT e da LpL o HDL3 é esterificado e aumenta de tamanho sendo convertido a HDL2 (MIERAS *et al.*, 2004). Através da ação LH e da LE o colesterol é removido do HDL2 e através de receptores de alta afinidade SR-BI são transferidos para compartimentos celulares das células hepáticas (AZEVEDO, 2007).

5 | CLASSIFICAÇÃO

Denomina-se como hiperlipidemia primária aquela onde os componentes genéticos se sobrepõem aos fatores ambientais (MIERAS *et al.*, 2004; REAL; ASCASO, 2021). Estas podem ser classificadas em hipercolesterolemia, que envolve um desequilíbrio nos níveis de colesterol, incluindo colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDLc) e o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (HDLc), a hipertrigliceridemia, onde os triglicerídeos estão elevados, e a hiperlipidemia mista, que envolve o aumento tanto de colesterol como de triglicerídeos (BEVILACQUA *et al.*, 2007).

A hipercolesterolemia é consequência de um aumento de LDLc e pode ser classificada como hipercolesterolemia familiar (HF) que ocorre devido a defeitos no gene do receptor de LDLc, que quando em homozigose pode ser observada em 1 indivíduo a cada 1 milhão e já em heterozigose atinge 1 em cada 500 pessoas (TERAMOTO *et al.*, 2008). Esta tem maior ocorrência em populações caucasianas e é a responsável por 90% das hiperlipidemias autossômicas seguida pela Apo B-100 defeituosa familiar (BDF) (MIERAS *et al.*, 2004). A BDF é provocada pela ocorrência de várias mutações localizadas em nível do gene da apo B que é a única proteína que compõe o LDL. Esta proteína é sintetizada apenas no fígado, sendo a responsável pelo transporte tanto do LDL como do VLDL (MIERAS *et al.*, 2004). Outros tipos de hipercolesterolemia são a associada a uma proteína da subfamília das subtilases denominada NARC1, a hipercolesterolemia associada à sitosterolemia, provocadas por defeitos nos transportadores intestinais de colesterol, ABCG5 y ABCG8, a hipercolesterolemia autossômica recessiva, que ocorre pela presença de defeitos na proteína ARH estabilizadora do rLDL, a hipercolesterolemia associada as mutações no CYP7A1, a hipercolesterolemias associadas a variantes raras

de apo E e a hipercolesterolemia poligênica, quando a causa genética é indeterminada (BERGE *et al.*, 2000).

A hiperlipidemia mista também apresenta um elevado componente genético, dentre eles podemos citar a hiperlipidemia familiar combinada (HFC) e a hiperlipoproteinemia tipo III (HLP tipo III) (THOMPSON, 1990; MIERAS *et al.*, 2004). Na primeira há uma superprodução de partículas VLDL no fígado, podendo ser acompanhada por alterações catabólicas de partículas ricas em triglicerídeos de origem endógena, tais como VLDL e IDL, ou exógenas, tais como os quilomícrons (THOMPSON, 1990; MIERAS *et al.*, 2004). A HCF ocorre devido a mutações em diferentes genes, apresentando aumento do colesterol, triglicerídeos e apo B e diminuição do colesterol HDL, podendo se apresentar de forma combinada ou isolada, sendo um dos defeitos no metabolismo dos lipídios de maior importância clínica por provocar aterosclerose prematura em sua forma mais grave, no entanto os genes responsáveis por esta doença ainda não são conhecidos, porém possivelmente se trata de uma doença com heterogenicidade muito grande onde um mesmo fenótipo é gerado por mutação em diferentes genes (GENEST *et al.*, 1992; GOLDSTEIN *et al.*, 1973). Além disso, outros genes moduladores e fatores modificáveis, como sexo e idade somados a fatores ambientais podem contribuir para o aparecimento deste fenótipo (MIERAS *et al.*, 2004).

Indivíduos portadores da HLP tipo III apresentam elevação do colesterol total e triglicerídeos acima dos 350 mg/dl, que ocorre devido a um aumento de lipoproteínas com mobilidade beta, que são partículas remanescentes dos quilomícrons de origem intestinal e do catabolismo periférico do VLDL de origem hepática (MIERAS *et al.*, 2004). Estas partículas remanescentes retiradas da circulação no fígado, através endotélio fenestrado, e se depositam no espaço Disse onde os TGs adquirem uma maior proporção de Apo E, por meio da ação da lipoproteína lipase e da lipase hepática, sendo em seguida internalizadas pelos hepatócitos (MIERAS *et al.*, 2004). A Apo E é responsável tanto pela união das partículas remanescentes aos receptores dos hepatócitos, desta forma variações em seus genes impedem a internalização da mesma nestas células (THOMPSON, 1990; MIERAS *et al.*, 2004). Pacientes portadores dessa doença podem apresentar xantomas palmares e cardiomiopatia isquêmica, que é a maior causa de morte entre estes pacientes (THOMPSON, 1990; MIERAS *et al.*, 2004).

O aumento dos triglicerídeos na hipertrigliceridemia pode ser em decorrência da elevação maciça dos quilomícrons no plasma provocando a hiperquilomiconemia familiar (MIERAS *et al.*, 2004). Esta enfermidade é geralmente diagnosticada na infância através de sintomas que aparecem em conjunto, tais como dor abdominal, xantoma eruptivo, hepatoesplenomegalia e episódios de pancreatite (MIERAS *et al.*, 2004). Esta pode ocorrer devido a defeitos nos genes LPL, que provocam deficiência de lipoproteína lipase, e APO C-II, que é um cofator para o funcionamento da LPL (BRUNZEL, 1989). O primeiro caso é uma enfermidade muito rara com ocorrência de 1/500, onde o triglicerídeo se encontra muito elevado entre 400 e 5.000 mg/dl. O segundo caso ocorre com menos frequência, no

entanto é clínica e bioquimicamente semelhante ao primeiro, no entanto neste caso quando um soro contendo APO C-II é adicionado à atividade da LPL volta ao normal (MIERAS *et al.*, 2004).

Hipertrigliceridemia familiar é mais comum que a hiperquilomicronemia e é onde o aumento dos triglicérides pode se dar através do aumento da síntese de partículas VLDL no fígado ou por déficit de catabolismo (MIERAS *et al.*, 2004). Estas partículas se apresentam um conteúdo aumentado de triglicérides, sem que haja aumento do número, o que a torna um mau substrato para a LPL dificultando seu catabolismo. Esta doença só apresenta sintomas com colesterol acima de 1.00 ml/dl, podendo haver dores abdominais, xantomas eruptivos, lipidemia retinalis e risco de pancreatite (MIERAS *et al.*, 2004).

As hiperlipidemias secundárias são aquelas adquiridas ao longo da vida em decorrência de fatores externos, tais como tabagismo, fatores nutricionais, incluindo obesidade e abuso de álcool, ou através do aparecimento de desordens endócrinas como o diabetes mellitus, hipotireoidismo e excesso de hormônios sexuais (DURRINGTON, 1990; STONE, 1994). Este tipo de hiperlipidemia deve ser considerado quando houver ausência de histórico familiar, quando não houve mudanças no estilo de vida ou uso de medicamentos ou em decorrência de alguma condição que não havia anteriormente, tal como uma gravidez ou desenvolvimento de alguma doença (DURRINGTON, 1990; STONE, 1994). Neste tipo de hiperlipidemia podem estar presentes diversos padrões e anormalidades lipídicas, dentre elas podemos citar aumento do LDL, que pode ou não se apresentar juntamente com um aumento do VLDL, podendo haver uma diminuição do HDL, sendo possível também surgir uma hipertrigliceridemia e quilomicronemia (STONE, 1994).

A elevação do LDL na hiperlipidemia secundária pode ser em decorrência da ingestão de ácidos graxos saturados, excesso de calorias e colesterol dietético através da dieta (STONE, 1994). Diversos estudos demonstraram haver uma relação positiva entre ingestão de colesterol e colesterol sérico, onde a cada 100 mg de colesterol ingerido na dieta há um aumento de 10 mg/dL no colesterol total sérico (GRUNDY, 2016). O colesterol é um dentre muitos dos nutrientes que influenciam os níveis de colesterol no soro, dentre estes podemos citar ácidos graxos saturados e trans, fibras solúveis na dieta, e supernutrição (GRUNDY, 2016). Todos estes fatores juntos podem elevar em até 25% os níveis de colesterol no soro, embora cada um desses elementos isolados não apresentem impacto no colesterol total (GRUNDY, 2016).

6 | HIPERLIPIDEMIA E SEUS FATORES AGRAVANTES

Dentre as drogas que podem causar ou piorar hiperlipidemia podemos citar os diuréticos, agentes beta bloqueadores, glicocorticoides e hormônios esteroides (STONE, 1994). Os diuréticos e beta bloqueadores podem promover a elevação do LDL e triglicérides, podendo também diminuir o HDL, Já os glicocorticoides podem aumentar tanto os níveis

de VLDL como os de LDL (CHAIT; BRUNZELL, 1990). Ademais, os hormônios esteroides são precursores dos adrenocorticosteroides, andrógenos, estrógenos e progestinas podem converter, através do uso impróprio, uma pequena anormalidade lipídica primária em uma situação clínica onde há risco de vida (CHAIT; BRUNZELL, 1990).

Aproximadamente um quarto das hiperlipidemias são provocados por distúrbios endócrinos e diabetes mal controlada (BUŁDAK *et al.*, 2019). A maioria das distúrbios endócrinos pode ser diagnosticada ou ter sua suspeita clínica eliminada através de exames físicos e laboratoriais (BUŁDAK *et al.*, 2019). Uma das principais distúrbios endócrinos que levam a hiperlipidemia é o hipotireoidismo, que pode levar a um aumento dos níveis de colesterol e triglicerídeos, uma vez que atua diminuindo a ação da lipoproteína lipase, consequentemente reduzindo a atividade do receptor LDL o que leva a um retardo na liberação do LDL no plasma (CHAIT; BRUNZELL, 1990). Outro distúrbio endócrino que pode levar a hiperlipidemia é a doença de Cushing, onde há excesso da produção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), levando a um aumento de cortisol (CHAIT; BRUNZELL, 1990). Aproximadamente 52% dos pacientes com hipercortisolismo apresentam anormalidades lipídicas secundárias que levam a um alto risco de desenvolver diabetes e consequentemente de doenças cardiovasculares (BUŁDAK *et al.*, 2019).

Estima-se que aproximadamente 50% dos diabéticos apresentam um aumento nos níveis de triglicerídeos em decorrência do baixo controle glicêmico que é dividido principalmente a falta de dieta apropriada (FEHER *et al.*, 2013). Nesses pacientes, o excesso de gorduras na alimentação associada à baixa resistência a insulina levam a uma diminuição da atividade da LPL, o que gera um aumento da síntese de TG e excreção de VLDL, havendo também uma redução do HDL em decorrência da diminuição da transferência de colesterol não esterificado do VLDL para o HDL (BUŁDAK *et al.*, 2019).

Distúrbios na glândula pituitária também podem provocar hiperlipidemia secundária, tais como hiperprolactinemia, acromegalia, deficiência dos hormônios de crescimento e hormônio pituitário combinado (DHPC), síndrome do ovário policístico (SOP), hipogonadismo e hiperparatiroidismo. Estas podem afetar tanto o perfil de glicose como o de lipídios, podendo provocar a aumento de triglicerídeos, LDL e redução do HDL, isolados ou em combinados, sendo capaz de levar ao desenvolvimento de pancreatite e doenças cardiovasculares (PERIĆ *et al.*, 2016).

Alterações nos perfis lipídicos também podem ocorrer na ausência de doenças endócrinas e metabólicas, doenças no fígado, por exemplo, tais como colestase, cirrose e dano hepatocelular, podem levar a hiperlipidemia devido a problemas nos agentes responsáveis pela redução dos lipídios nesse órgão. Pacientes portadores de doenças renais e nefrose também podem apresentar elevação dos níveis de lipídios, havendo aumento de triglicerídeos e LDL bem como redução de HDL, devido a redução da LPL e atraso no catabolismo do VLDL (DURRINGTON, 1990; STONE, 1994). Portadores de porfiria, lúpus eritromatoso sistêmico e transplantados podem apresentar perfis lipídicos

alterados, podendo haver aumento do LDL, colesterol total e triglicerídeos com redução do HDL e hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia respectivamente (DURRINGTON, 1990; STONE, 1994).

71 CONCLUSÃO

Diante do exposto concluímos que a hiperlipidemia é um processo complexo e ocasionado por diversos fatores. Suas consequências danosas para a saúde à torna um grave problema de saúde pública, tornando esse assunto de grande interesse para várias pesquisas.

REFERÊNCIAS

ABADI, L. B.; BUDEL, J. M. ASPECTOS CLÍNICOS LABORATORIAIS DAS DISLIPIDEMIAS.

Cadernos da Escola de Saúde, Curitiba, v. 5, p. 182-195, 2011.

AZEVEDO, C. H. M. **Capacidade da lipoproteína de alta densidade (HDL) de receber lipídeos em diferentes faixas etárias: um estudo in vitro utilizando uma lipoproteína artificial**. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

BERGE, K. E. *et al.* Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. **Science**, v. 290, p. 1771-1775, 2000.

BEVILACQUA, M. R. *et al.* Hiperlipidemias e Fatores Dietéticos: Estudo Transversal Entre Nipo-Brasileiros. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 4, p. 547-558, 2007.

BRUNZEL JD. Familial lipoprotein lipase deficiency and other causes of the chylomicronemia syndrome. **The Metabolic Basis of Inherited Disease**, Edit, 6 ed. New York: McGraw Hill, pág. 1165-1180, 1989.

BUŁDAK, T. *et al.* Endocrine diseases as causes of secondary hyperlipidaemia. **Endokrinologia Polska**, v. 70, n. 6, p. 551-519, 2019.

CARVALHO, T. S. **Perfil epidemiológico das dislipidemias enfoque no sexo e faixa etária**. Dissertação (Mestrado), Programa de Pós Graduação em Biologia Parasitária, Universidade Federal de Sergipe, 2015.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Vital signs: prevalence, treatment, and control of high levels of low-density lipoprotein cholesterol—United States, 1999-2002 and 2005-2008. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**. n. 60, v. 4, p. 109-114, 2011.

CHAIT, A.; BRUNZELL, J. D. Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias). **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v.19, n. 2, p. 259-278, 1990.

DE SOUSA, J. A.; PEREIRA, P.; ALLGAYER, M. C.; MARRONI, N. P.; FERRAZ, A. B. F.; PICADA, J. N. Evaluation of DNA damage in Wistar rat tissues with hyperlipidemia induced by tyloxapol. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 103, n. 1, pág. 51–55, 2017.

DURRINGTON, P. N. Secondary hyperlipidaemia. **British Medical Bulletin**, v. 46, n. 4, p. 1005-1024, 1990.

EISEMBERG S. High Density Lipoprotein Metabolism. **Journal of Lipid Research**, v. 25, n. 10, p. 1017-1058, 1984.

FEHER, M.; GREENER, M.; MUNRO, N. Persistent hypertriglyceridemia in statin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity: targets and therapy**, v. 6, p. 11–15, 2013.

FIELDING, C. J. Reverse Cholesterol Transport. **Current Opinion in Lipidology**, v. 2, p. 376-378, 1991.

GENEST, J. J.; MARTIN-MUNLEY, S. S.; MCNAMARA, J. R.; ORDOVAS, J. M.; JENNER, J.; J, MYER, R. H.; SILBERMAN, S. R.; WILSON, P. W.; SALEM, D. N.; SCHAEFER, E. J. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. **Circulation**, v 85, n. 6, p. 2025-2033, 1992.

GOLDSTEIN, J. L.; SCHROTT, H. G.; HAZZARD, W.; BIERMAN, E. L.; MOTULSKY, A. G. Hyperlipidemia in coronary heart disease. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 52, n. 7, pág. 1544-1568, 1973.

GÓMEZ-GERIQUE, J. A.; GUTIÉRREZ FUENTES, J. A.; MONTOYA, M. T.; PORRES, A.; RUEDA, A.; AVELLANEDA, A.; RUBIO, M. A. Lipid profile of the Spanish population. Drece Study. Drece Study group. **Medicina Clínica (Barc)**, v. 113, n. 19, pág. 730-735, 1999.

GRUNDY, S. M. Does Dietary Cholesterol Matter? **Current Atherosclerosis Reports**, v. 18, n. 11, p. 68, 2016.

KARR, S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. **The American Journal of Managed Care**, v. 23, n. 9, p. S139-S148, 2017.

KOPIN, L.; LOWENSTEIN, C. J. Dyslipidemia. **Annals of Internal Medicine**, v. 167, n. 11, p. 81-96, 2017.

MARANHÃO, R. C. Metabolismo dos quilômícrons e risco de desenvolvimento de doença arterial coronária. **Atheros**, v. 3, n. 13, p. 73-76, 2002.

MIERAS, M. P.; ALONSO, P. M.; GÓMEZ, P. C. Hiperlipidemias: concepto, clasificación y mecanismo etiopatogénico. Hiperlipidemias primarias. **Medicine**, v. 9, n. 18, p. 1089-1104, 2004.

OUIMET, M. *et al.* HDL and Reverse Cholesterol Transport: Basic Mechanisms and their Roles in Vascular Health and Disease. **Circulation Research**, v. 124, n. 10, p. 1505–1518, 2019.

PERIĆ, B. *et al.* Obesity and hypercholesterolemia in patients with prolactinomas: Could DHEA-S and growth hormone be the missing link? **Endocrine Research**, v. 41, n. 3, p. 200–206, 2016.

REAL, J. T.; ASCASO, J. F. Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. **Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis**, v. 33, p. 3-9, 2021.

SORIA, L. F. *et al.* Association Between a Specific Apolipoprotein B Mutation and Familial Defective Apolipoprotein B-100. **Proceedings of the National Academic Science of the USA**, v. 86, n. 2, p. 587-591, 1989.

STEWART, J. *et al.* Hyperlipidemia. **Pediatrics in Review**, v. 41, n. 8, p. 393-402, 2020.

STONE, N. J. Secondary causes of hyperlipidemia. **Medical Clinics of North America**, v. 78, n. 1, p. 117-141, 1994.

TERAMOTO, T. *et al.* Primary hyperlipidemia. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 15, n. 2, p. 49-51, 2008.

THOMPSON, G. R. Primary hyperlipidaemia. **British Medical Bulletin**, v. 46, n. 4, p.986–1004, 1990.

XAVIER, H. T. *et al.* Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 101, n. 4, 2013.

CAPÍTULO 4

INFLUÊNCIA DA GLÂNDULA PINEAL NA HISTOFISIOLOGIA OVARIANA E UTERINA

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 06/02/2022

Manuel de Jesus Simões

Disciplina de Histologia da Universidade

Federal de São Paulo

São Paulo-SP

Orcid: 0000-0003-2770-8618

Álvaro Aguiar Coelho Teixeira

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia

Animal

Recife-PE

Orcid: 0000-0001-5940-9220

Valéria Wanderley Teixeira

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia

Animal

Recife-PE

Orcid: 0000-0001-9533-5476

Joaquim Evêncio Neto

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia

Animal

Recife-PE

Orcid: 0000-0001-6026-1390

Ismaela Maria Ferreira de Melo

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia

Animal

Recife-PE

Orcid: 0000-0002-4150-1923

José Maria Soares Júnior

Programa de Pós-Graduação em Obstetrícia
e Ginecologia da USP – Universidade de São

Paulo

São Paulo-SP

Orcid: 0000-0003-0774-9404

RESUMO: A glândula pineal, através da sua atividade endócrina, liberando o hormônio melatonina regula numerosas funções no organismo. Estudos em animais e humanos têm demonstrado evidências de que a pineal desempenha importante função na regulação do ritmo circadiano e sazonal em várias espécies e no controle endócrino da fisiologia reprodutiva feminina, sendo de grande importância na foliculogênese ovariana e na gestação. O presente trabalho teve por objetivo fazer uma revisão de literatura sobre a influência da glândula pineal sobre a histofisiologia ovariana e uterina. Para isso, foi utilizado artigos nas plataformas PubMed, Scielo, Science Direct, Scopus, Google Acadêmico e Web of Science. Um total de 250 artigos foram selecionados dessas bases de dados, as buscas foram realizadas utilizando os seguintes termos: “ovary and melatonin”, “melatonin and uterus”, melatonin and reproduction”, “melatonin and implantation embrionary”. A literatura atesta a importante função da melatonina em processos tais como: no desenvolvimento e maturação ovocitária, decidualização endometrial e implantação embrionária. Assim, a geração de informações sobre as ações da melatonina no trato reprodutor feminino, podem esclarecer algumas situações patológicas como a poliscistose ovariana e

endometriose.

PALAVRAS-CHAVE: Pineal; Reprodução; Melatonina; Implantação.

ABSTRACT: The pineal gland, through its endocrine activity, releasing the hormone melatonin, regulates numerous functions in the body. Studies in animals and humans have shown evidence that the pineal plays an important role in the regulation of circadian and seasonal rhythm in several species and in the endocrine control of female reproductive physiology, being of great importance in ovarian folliculogenesis and pregnancy. This study aimed to review the literature on the influence of the pineal gland on ovarian and uterine histophysiology. For this, articles on PubMed, Scielo, Science Direct, Scopus, Google Scholar and Web of Science were used. A total of 250 articles were selected from these databases, searches were performed using the following terms: “ovary and melatonin”, “melatonin and uterus”, melatonin and reproduction”, “melatonin and implantation embryonic”. The literature attests to the important role of melatonin in processes such as: in oocyte development and maturation, endometrial decidualization and embryo implantation. Thus, the generation of information about the actions of melatonin in the female reproductive tract can clarify some pathological situations such as ovarian polycystosis and endometriosis.

KEYWORDS: Pineal; Reproduction; Melatonin; Implantation.

1 | MATERIAL E MÉTODOS

Para este estudo foi realizado uma revisão de literatura, utilizando-se trabalhos nas plataformas PubMed, Scielo, Science Direct, Scopus, Google Acadêmico e Web of Science. Tais trabalhos foram incluídos de acordo com o cumprimento dos critérios de elegibilidade. Um total de 250 artigos foram selecionados dessas bases de dados, as buscas foram realizadas utilizando os seguintes termos: “ovary and melatonin”, “melatonin and uterus”, melatonin and reproduction”, “melatonin and implantation embryonic”. Termos relacionados ao tipo de estudo foram adicionados posteriormente como “rats”, “mice”. Nenhuma restrição de linguagem ou de tempo foi aplicada. Toda estratégia de busca foi revisada com o auxílio do Peer Review of Electronic Search Strategies (PRESS).

2 | INTRODUÇÃO

A glândula pineal ou epífise, foi relatada pela primeira vez pelo médico grego Herófilo há cerca de 300 anos a.C., sendo considerada uma espécie de válvula que regularia o fluxo do espírito (ou pneuma), através do terceiro e quarto ventrículos. Herófilo acreditava que o espírito tinha origem do ar e seria transformado em espírito animal no sistema ventricular cerebral, e que este seria a causa de todo o desenvolvimento do conhecimento humano. Anos mais tarde, o médico e filósofo grego Galeno, sugeriu que esta se tratava de uma glândula linfática, e possuía ligação com o sangue. Posteriormente o filósofo francês René Descartes no século XVII, propôs que o estímulo para a função da pineal estava relacionado com a visão (SIMONNEAUX,

RIBELAYGA, 2003).

Anatomicamente a pineal apresenta um formato de uma pinha (daí o seu nome), localizada dentro do sistema nervoso central no epitélamo, ou seja, na parte superior e posterior do diencéfalo, alojada sobre o mesencéfalo, logo abaixo do esplênio do corpo caloso, posteriormente aos dois tálamos, com sua base inserida por meio de uma haste à comissura das habênulas, tendo volume em humanos de cerca de 7,4 mm (comprimento) X 6,9 mm (largura) X 2,5 mm (espessura) (YAMAMOTO, KAGEYAMA, 1980). Em roedores, a pineal apresenta três porções distintas formando o complexo pineal: (1) pineal profunda e (2) pedúnculo pineal, os quais se mantêm próximos ao III ventrículo, e a maior porção da glândula migra na direção dorso-caudal para formar a pineal superficial (3), localizando-se na junção da confluência dos seios sagital superior e transversos, com um volume médio de $127 \pm 39 \times 105 \mu\text{m}^3$ (BOECKMANN, 1980).

Embriologicamente, a pineal deriva de uma evaginação do teto do diencéfalo (CALVO, BOYA, 1981). Sua diferenciação ocorre na fase embrionária, a partir do espessamento da parede da vesícula diencefálica, até se tornar uma formação sólida com agregado de células foliculares. A diferenciação celular produz então células especializadas, os pinealócitos, com função neurosecretora. Possui conexões nervosas com fibras localizadas na retina, no trato retino-hipotálamico (TRH), no núcleo supra-quiasmático (NSQ), núcleo paraventricular (NPV), coluna intermediolateral (CIL) da medula torácica, gânglio cervical superior (GCS) e pineal. Além disso, é inervada pelo sistema nervoso simpático e sua atividade secretora é regulada pela noradrenalina (REITER, 1989).

A caracterização da pineal como glândula endócrina ocorreu por meio do isolamento do seu hormônio, denominado melatonina (5-metoxi-N-acetilriptamina) por Aaron Lerner e colaboradores em 1959 (LERNER *et al.*, 1959). Entretanto, em peixes, anfíbios, répteis e algumas aves (passariformes), além da função endócrina, a pineal apresenta ainda a função fotorreceptora. Em mamíferos, no entanto, apesar de manter seu caráter endócrino, os pinealócitos perdem sua capacidade fotorreceptiva e a pineal, apesar de manter-se conectada diretamente com o SNC, passa a estar sob o comando do ciclo de iluminação ambiental, de forma indireta, através de projeções da retina para estruturas diencefálicas que através de projeções diretas (poucas) ou indiretas, via sistema nervoso autônomo simpático, atingem a glândula pineal (CIPOLLA-NETO, AFECHE, 2008).

De acordo com Reiter (1993) a pineal, através da sua função fotorreceptora, sincroniza os ritmos biológicos ao ciclo de iluminação ambiental através da produção noturna de melatonina. A flutuação diária de síntese e secreção da melatonina sinaliza para o meio interno do organismo se é noite ou dia no meio externo. Além disso, a duração da secreção de melatonina acompanha a duração do escuro e, portanto, as estações do ano, ou seja, em noites mais longas como no inverno há um maior pico secretório de melatonina ao contrário das noites mais curtas como no verão em que a duração do pico de melatonina é menor. A transmissão da informação de claro/escuro ambiental chega à pineal

de maneira indireta, através de projeções da retina, que ao informar a fase escura ocorre a síntese e secreção de melatonina. Isso faz com que seu pico diário coincida sempre com a fase escura, enquanto, durante a fase clara sua concentração encontra-se a níveis basais.

A melatonina (N-acetil-5 metoxi-triptamina) é sintetizada a partir da serotonina (5-hidroxi-triptamina). Nos pinealócitos, o triptofano é transformado em 5-hidroxi-triptofano e, em seguida, em serotonina. Sob a ação da norepinefrina, ocorre um aumento, intra-pinealócito, na concentração de cAMP (adenosina mono-fosfato cíclico), promovendo a ativação da NAT (N-acetil transferase. Esta enzima converte a serotonina em N-acetil-serotonina, a qual é subsequente, através da enzima HIOMT (hidroxi - indol -Oxi-metil - transferase), orto-metilada em N-acetil-5-metoxi-triptamina, comumente chamada de melatonina (REITER, 1993). Entretanto, deve-se salientar que, nos vertebrados superiores existem outros locais de síntese da melatonina, tais como a retina, a glândula harderiana, intestino, gônadas, etc. Porém, a pineal contribui significativamente para o aumento da melatonina no sangue (HUETHER, 1993).

Os principais efeitos da melatonina estão relacionados com a ação nos receptores de membrana – MT1 e MT2, associados a proteína G. Esses receptores são responsáveis por efeitos cronobiológicos e regulação do ritmo circadiano e estão amplamente distribuídos em diferentes órgãos e tecidos. Da mesma forma, os receptores nucleares da melatonina ROR- α /RZR- β foram descobertos. É evidente que muitos efeitos imunoestimulantes e antitumorais são mediados por eles. A função antioxidante da melatonina é baseada na ação do receptor, mas esse hormônio é capaz de retirar diretamente os radicais livres sem a atuação do receptor (BESPYATYKH *et al.*, 2009). Entretanto, a presença de receptores de melatonina nos órgãos reprodutivos e receptores de hormônios sexuais na pineal permite concluir que a melatonina desempenha um papel importante na regulação da reprodução.

3 | FOTOPERÍODO, MELATONINA E A REPRODUÇÃO

A maioria das espécies de mamíferos usa a detecção de modificações no fotoperíodo para registrar mudanças estacionais, regulando o seu comportamento reprodutivo sazonal (fotoperiodismo). O ritmo de secreção da melatonina induz variações na função reprodutiva de animais sazonais, onde a produção natural desse hormônio é mais longa no inverno que no verão, como mencionado anteriormente. Dessa forma, reprodutores de dias longos, como hamster sírio, por exemplo, são reprodutivamente ativos durante o verão, quando as noites são mais curtas (SILMAN, 1993). Já em reprodutores de dias curtos, como as ovelhas, a reprodução ocorre no outono e inverno, onde a melatonina exerce um efeito estimulante no eixo reprodutivo nessa espécie (KENNAWAY, ROWE, 1995).

Animais reprodutores de dias longos são sexualmente deprimidos durante os meses de inverno, quando os níveis elevados de melatonina estão em sua maior duração noturna, estabelecendo assim, o período de repouso reprodutivo. Entretanto, em reprodutores de

dias curtos são sexualmente mais ativos durante os dias mais curtos do ano, quando os níveis de melatonina são máximos em termos de sua duração noturna (CHEMINEAU *et al.*, 2008). Isso significa que a melatonina não é por si só antigonadotrófica ou progonadotrófica. Em vez disso, a mudança de duração da mensagem noturna de melatonina é um sinal passivo que fornece as informações do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal quanto à época do ano (DUPRE *et al.*, 2008).

Os fotorreceptores que medeiam esses eventos reprodutivos são as células ganglionares da retina altamente especializadas que contêm o pigmento melanopsina (QIU *et al.*, 2005). Essas células transmitem informações sobre a duração do dia e da noite através do trato retino-hipotalâmico para o relógio biológico (núcleo supraquiasmático) no hipotálamo anterior (MORGAN, HAZLERIGG, 2008). O sistema nervoso central então envia a informação para os pinealócitos na glândula pineal através de neurônios simpáticos centrais e periféricos, por meio da liberação de noradrenalina regulando a elevação noturna da produção de melatonina (PRENDERGAST *et al.*, 2009).

A reprodução é um processo regulado pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG). Após estímulo dos neurônios hipotalâmicos liberam uma secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), o qual atua na hipófise anterior estimulando a liberação das gonadotrofinas hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). Estes, por sua vez, vão atuar nas gônadas estimulando a produção de hormônios esteróides (testosterona, estrógeno e progesterona) e promover a gametogênese. Os esteróides produzidos pelas gônadas vão determinar as características sexuais secundárias, influenciar o comportamento sexual, modulam a secreção de GnRH e de gonadotrofinas (SISK, FOSTER, 2004).

Em humanos, antes da puberdade, as concentrações de melatonina são muito altas para permitir a ativação hipotalâmica (BUCHANAN *et al.*, 2001). Isso sugere a possibilidade de um efeito direto da melatonina na secreção de GnRH em neurônios hipotalâmicos (ROY *et al.*, 2001). O pico de melatonina em humanos, tal qual em ratas, é alcançado durante a primeira metade da fase de escuro (\pm em torno da meia noite), seguido por uma redução gradual na produção desse hormônio, na segunda metade da noite (REITER, 1993).

Estudos experimentais com ratas relataram a influência da melatonina no funcionamento do sistema genital, principalmente nos ovários e útero. A retirada da pineal (redução dos níveis de melatonina), leva à abertura vaginal precoce, hipertrofia ovariana, estro permanente, queratinização de glândulas endometriais e redução na implantação embrionária. Em contraste, o excesso de melatonina promove atrofia ovariana e uterina, além de retardar o amadurecimento sexual (ADRIAENS *et al.*, 2006).

4 | MELATONINA E FISILOGIA OVARIANA

A ação da melatonina na fisiologia ovariana pode ser analisada por dois aspectos.

De forma indireta, a melatonina influencia na secreção de GnRH/FSH/LH, os quais terão a função de regular a esteroidogênese e gametogênese (SMITH, 2012). No entanto, esse hormônio também pode atuar diretamente nas células ovarianas regulando o crescimento e a atresia folicular, além da esteroidogênese, maturação celular e ovulação (KANG *et al.*, 2009). Isso foi confirmado por trabalhos que relataram a presença de receptores para melatonina nos folículos ovarianos (SOARES JUNIOR *et al.*, 2003).

A liberação dos hormônios gonadotróficos FSH e LH pela adenohipófise ocorrem de forma rítmica variando de um período circadiano (24 h) a um padrão sazonal (estação do ano), em espécie não fotoperiódica e fotoperiódica, respectivamente. Em espécies fotoperiódicas a melatonina tem efeito pró-gonadotrófico, estimulando a liberação hipotalâmica do GnRH e conseqüentemente, promovendo a secreção hipofisária do FSH e pulsos de LH (SCHOMERUS, KORF, 2005) Essa ação é devida a uma mudança no feedback negativo de esteróides sobre a secreção de GnRH (GOODMAN *et al.* 2002). As espécies não fotoperiódicas, como os roedores e humanos, não obedecem a um ritmo reprodutivo sazonal, mas apresentam um ritmo circadiano diário de liberação de melatonina (McMILLIN *et al.*, 2017).

A presença ou ausência das gonadotrofinas FSH e LH em decorrência da regulação de sua liberação pela melatonina, reflete consideravelmente sobre a produção de esteroides sexuais os andrógenos (testosterona e androstenediona), estradiol e progesterona, que desempenham funções importantes no desenvolvimento da foliculogênese ovariana. Nas células da teca interna e da camada granulosa encontramos receptores para o LH e FSH, respectivamente. Os andrógenos são produzidos nas células da teca interna onde o LH ativa a enzima P450 17alfa-hidroxiase/C17. Por sua vez, os andrógenos, pela ação do FSH nas células da camada granulosa, são convertidos aos estrogênios, principalmente o 17 β estradiol (E2), pela ativação da P450 aromatase (DRUMMOND, 2006). Após a ovulação, as células da granulosa se transformam em células da granulosa-luteína (hGL) e passam a produzir progesterona (P4), induzido pela ativação da enzima P450scc, pelo LH (TAKETANI *et al.*, 2011).

Durante a foliculogênese os folículos pré-antrais (primordiais, primários e secundários) e posteriormente aos folículos antrais (terciários) que se desenvolvem, sob estímulo hormonal do FSH, até atingirem o estágio pré-ovulatório, e serem capazes de liberar um ovócito para fertilização. O desenvolvimento após o estágio antral torna-se criticamente dependente dos níveis circulantes de FSH. Entretanto, o elevado número de folículos primordiais que são recrutados da para se desenvolverem durante os ciclos reprodutivos, apenas poucos amadurecerão completamente e liberarão seu ovócito. Os restantes sofrem um processo denominado de atresia folicular. A atresia folicular é mediada por apoptose, que é observada inicialmente na camada de células da granulosa, posteriormente nas células da teca interna (JIANG *et al.*, 2003).

A análise do líquido nos folículos antrais revelaram a presença da melatonina.

Inicialmente, acreditava-se que a sua origem era exclusivamente resultado da sua absorção da circulação sanguínea (TAMURA *et al.*, 2009), entretanto, a presença da enzima acetilserotonina O-metiltransferase (ASOMT) nas células do *cumulus oophorus* dos folículos em bovinos, sugere que o próprio ovário sintetize a melatonina (ZHENG *et al.*, 2018), reforçando que a melatonina do fluido folicular é derivada localmente e sistemicamente (REITER *et al.*, 2013).

A presença de concentrações de melatonina elevadas em folículos pré-ovulatórios, sugere um papel importante na luteinização das células foliculares para formar o corpo lúteo (CL) e na ovulação (ZHENG *et al.*, 2018). De fato, a ação local da melatonina aumenta notavelmente a expressão de mRNA do receptor de LH (mas não de FSH) nas células foliculares, promovendo a sua diferenciação em células luteínicas produtoras de progesterona (RIAZ *et al.*, 2019).

Estudos têm avaliado as relações entre as variações nos níveis de melatonina e o desenvolvimento de alterações morfofisiológicas ovarianas. Experimentos com ratas expostas a altos níveis de melatonina produziram efeitos antigonadotrópicos resultando em falta de ovulação, por inibir a liberação do GnRH (OLCESE, 2020). Porém, quando ratas são submetidas à pinealectomia, há aumento de folículos atresícos nos ovários, do estroma ovariano, puberdade precoce, atrofia ovariana e níveis elevados de E2, estabelecendo a condição de estro permanente (ROMEY *et al.*, 2010).

5 | MELATONINA E A FISILOGIA UTERINA

Nos mamíferos placentários, a implantação é considerada o ponto crítico da gravidez, pois o sucesso da gestação requer o desenvolvimento de uma interação sincronizada entre o endométrio e o blastocisto. A preparação do endométrio é controlada pelo estradiol (E2) e progesterona (P4) produzidos pelos ovários, induzindo a formação das fases estrogênica (proliferativa) e progestacional (secretória), respectivamente, sendo necessárias para a decidualização do endométrio, processo importante para a receptividade do blastocisto (MUNRO, 2019).

A fase estrogênica caracteriza-se pela proliferação dos elementos epiteliais e estromais do endométrio. Já a fase progestacional está envolvida na diferenciação glandular, na glicogênese e no desenvolvimento dos pinopodes no epitélio endometrial de roedores (PANZAN *et al.*, 2006) e humanos (STAVREUS-EVERS *et al.*, 2006). Essas ações são mediadas pelos receptores estrogênico (RE) e da progesterona (RP) no endométrio. O RE aumenta no epitélio e estroma endometrial durante a fase folicular e diminui após a ovulação. O PR também aumenta durante a fase folicular e diminuem no epitélio na fase lútea, mas permanece em um nível alto no estroma (LESNIEWICZ *et al.*, 2009).

A presença de receptores de melatonina (MT1 e MT2) no estroma uterino, os quais são expressos diferentemente em útero não gravídico e útero gravídico, indica que essa

indolamina regula, em roedores, várias funções uterinas durante o ciclo ovariano e prenhez. No útero não gravídico esses receptores estão distribuídos por todo o endométrio na fase de diestro. Porém, nas fases de proestro e estro há uma redução da expressão desses receptores. Isso indica que a melatonina regula negativamente os níveis de estradiol e promove a liberação da progesterona (CHUFFA *et al.*, 2011).

Já no útero gravídico, à medida que a decidualização do estroma uterino progride durante a gravidez, os locais de ligação da melatonina são progressivamente reduzidos e ficam confinados ao estroma externo não decidualizado, denominado de antimesometrial, responsável pela formação da parte materna da placenta (decídua basal). Estudos mostraram ainda que o estradiol e a progesterona exercem influência na regulação dos receptores de melatonina (ZHAO *et al.*, 2002).

A placenta é responsável pelas trocas materno-fetais, secretando hormônios para manter a gestação e promover desenvolvimento fetal. O feto, por sua vez, sofre influência do ritmo circadiano materno desde o primeiro dia de gestação, antes mesmo de desenvolver seu próprio relógio autônomo, sugerindo que esse ambiente rítmico é provavelmente crítico para o desenvolvimento fetal e pós-natal normal (GOTLIEB *et al.*, 2020). De acordo com Lanoix *et al.* (2008) os trofoblastos das vilosidades placentárias não são apenas uma fonte de melatonina, mas também contêm os receptores MT1 e MT2. Esses autores afirmaram ainda que a melatonina produzida localmente provavelmente tem ações parácrinas e/ou autócrinas na placenta regulando várias funções como, por exemplo, na preservação do citotrofoblasto e na homeostase do sinciotrofoblastos, estruturas importantes na formação da parte fetal da placenta.

Várias pesquisas têm demonstrado que os níveis de melatonina no plasma aumentam durante a gestação, atingindo valores elevados no final desse período, sugerindo que esse hormônio desempenhe um papel importante na manutenção da gestação (NAKAMURA *et al.*, 2001). De fato, quando ratas são submetidas à iluminação constante ou pinealectomizadas, observa-se no útero, epitélio endometrial bastante hipertrófico, com áreas apresentando brotos celulares, o estroma compacto, não edematoso, rico em fibras colágenas, e contendo glândulas áreas de estratificação epitelial, além de redução do número de implantações embrionárias, o que está associado aos elevados níveis de estradiol nesses animais, e pode ser revertido pela reposição de melatonina (TEIXEIRA *et al.*, 2002, 2004, ABDEL-HAMID *et al.*, 2019).

6 | CONCLUSÃO

A melatonina desempenha uma função moduladora da histofisiologia ovariana e uterina importante para permitir a qualidade do ovócito e assim, garantir maior potencial de fecundação e sucesso no processo de implantação embrionária.

REFERÊNCIAS

ABDEL-HAMID, H. A., ZENHOM, N. M., TONI, N. D. Melatonin reduced endometrial hyperplasia induced by estradiol in female albino rats. **General Physiology and Biophysics**, v. 38, n. 1, p. 63–71, 2019.

ADRIAENS, I.; *et al.* Melatonin has dose dependent effects on folliculogenesis, oocyte maturation capacity and steroidogenesis. **Toxicology**, v. 228, n 2-3, p. 333-343, 2006.

BESPYATYKH, A. YU., BRODSKY, V. YA., BURLAKOVA O. V. **Melatonin: theory and practice** / Ed. S. I. RAPOPORT, V. A. GOLICHENKOV. M. Medpraktika-M, 100p, 2009.

BOECKMANN, D. Morphological investigation of the deep pineal of the rat. **Cell and Tissue Research**, v. 210, p. 283-294, 1980.

BUCHANAN, T. W.; *et al.* Exogenous cortisol exerts effects on the startle reflex independent of emotional modulation. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 68, n. 2, p. 203–210, 2001.

CALVO, J., BOYA, J. Embryonic development of the rat pineal gland. **The Anatomical Record**, v. 200, p. 491 - 500, 1981.

CHEMINEAU, P.; *et al.* Seasonality of reproduction in mammals: intimate mechanisms and practical applications. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 43, n. 2, p. 40–47, 2008.

CHUFFA, L. G.; *et al.* Melatonin reduces LH, 17 beta-estradiol and induces differential regulation of sex steroid receptors in reproductive tissues during rat ovulation. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 9, p. 108, 2011.

CIPOLLA-NETO, J., AFECHÉ, S. C. **Glândula pineal**. In: AIRES, M. M. (coord.). *Fisiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 3 ed p. 980-990, 2008.

DRUMMOND, A. E. The role of steroids in follicular growth. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 10, p. 4:16, 2006.

DUPRE, S. M.; *et al.* Identification of melatonin regulated genes in the ovine pars tuberalis, a target site for seasonal hormonal control. **Endocrinology**, v. 149, p. 5527–5539, 2008.

GOODMAN, R. L.; *et al.* Neuroendocrine control of pulsatile GnRH secretion during the ovarian cycle: evidence from the ewe. **Reproduction (Cambridge, England) Supplement**, v. 59, p. 41–56, 2002.

GOTLIEB, N., MOELLER, J., KRIEGSFELD, L. Development and Modulation of Female Reproductive Function by Circadian Signals. In: WRAY S., BLACKSHAW S. (eds) *Developmental Neuroendocrinology. Masterclass in Neuroendocrinology*, vol 9. Springer, Cham. p. 413-446, 2020.

HEUTHER, G. The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. **Experientia**, v. 49, p. 665 - 670, 1993.

HEUTHER, G. The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. **Experientia**, v. 49, p. 665 - 670, 1993.

JIANG, J. Y.; *et al.* Regulation of cell death and cell survival gene expression during ovarian follicular development and atresia. **Frontiers in Bioscience**, v. 8, p. d222-d237, 2003.

- KANG, J. T.; *et al.* Effects of melatonin on in vitro maturation of porcine oocyte and expression of melatonin receptor RNA in cumulus and granulosa cells. **Journal of Pineal Research**, v. 46, p. 22–28, 2009.
- KENNAWAY, D. J., ROWE, S. A. Melatonin binding sites and their role in seasonal reproduction. **Journal of Reproduction and Fertility-Supplement**, v. 49, p. 423–35, 1995.
- LERNER, A. B.; *et al.* Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. **Journal of American Chemical Society**, n. 80, p. 2587, 1959.
- LESNIEWICZ, T.; *et al.* Comparative evaluation of estrogen and progesterone receptor expression with connexins 26 and 43 in endometrial cancer. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 19, n. 7, p. 1253–1257, 2009.
- McMILLIN, M.; *et al.* Melatonin inhibits hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release and reduces biliary hyperplasia and fibrosis in cholestatic rats. **American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 313, n. 5, G410–G418, 2017.
- MORGAN, P. J., HAZLERIGG, D. G. Photoperiodic signaling through the melatonin receptor turns full circle. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 20, p. 820–826, 2008.
- MUNRO, M. G. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. **Fertility and Sterility**, v. 111, p. 629–640, 2019.
- NAKAMURA, Y.; *et al.* Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. **Journal Pineal Researcher**, v. 30, p. 29 – 33, 2001.
- OLCESE, J. M. Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 85, 2020.
- PANDA, S.; *et al.* Illumination of the melanopsin signaling pathway. **Science**, v. 307, p. 600–604, 2005.
- PANZAN, M. Q.; *et al.* Metoclopramide-induced hyperprolactinemia caused marked decline in pinopodes and pregnancy rates in mice. **Human Reproduction**, v. 21, p. 2514–2520, 2006.
- PRENDERGAST, B. J., NELSON, R. J., ZUCKER, I. **Mammalian seasonal rhythms: behavior and neuroendocrine substrates**. In: Hormones, brain, and behavior, 2nd ed. (eds D. W. PFAFF, A. P. ARNOLD, A. M. ETGEN, S. E. FAHRBACH & R. T. RUBIN), p. 507–538. San Diego, CA: Academic Press, 2009.
- QIU, X.; *et al.* Induction of photosensitivity by heterologous expression of melanopsin. **Nature**, v. 433, p. 745–749, 2005.
- REITER, R. J. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. **Endocrine Reviews**, v. 12, n. 2, p. 151 - 80, 1991.
- REITER, R. J. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. **Experientia**, v. 49, p. 654 - 664, 1993.
- REITER, R. J.; *et al.* Peripheral reproductive organ health and melatonin: ready for prime time. **International Journal of Molecular Science**, v. 14, p. 7231–7272, 2013.
- RIAZ, H.; *et al.* Effect of melatonin on regulation of apoptosis and steroidogenesis in cultured buffalo granulosa cells. **Animal Science Journal = Nihon chikusan Gakkaiho**, v. 90, n. 4, p. 473–480, 2019.

- ROMEU, L. R. G.; *et al.* Effects of melatonin on histomorphology and on the expression of steroid receptors, VEGF, and PCNA in ovaries of pinealectomized female rats. **Fertility and Sterility**, v. 95, n. 4, p. 1-6, 2010.
- ROY, D.; *et al.* Cyclical regulation of GnRH gene expression in GT1-7 GnRH-secreting neurons by melatonin. **Endocrinology**, v. 142, n. 11, p. 4711-4720, 2001.
- SCHOMERUS, C., KORF, H. W. Mechanisms regulating melatonin synthesis in the mammalian pineal organ. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1057, p. 372-383, 2005.
- SILMAN, R. E. Melatonin: a contraceptive for the nineties. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 49, p. 3-9, 1993.
- SIMONNEAUX, V., RIBELAYGA, C. Generation of the Melatonin Endocrine Message in Mammals: A Review of the Complex Regulation of Melatonin Synthesis by Norepinephrine, Peptides, and Other Regulation Pineal Transmitters. **Pharmacological Reviews**, v. 55, p. 325- 395, 2003.
- SISK, C. L., FOSTER, D. L. The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci* 7: 1040-1047. **Nature Neuroscience**, v. 7, p. 1040-1047, 2004.
- SMITH, J. T. The role of kisspeptin and gonadotropin inhibitory hormone in the seasonal regulation of reproduction in sheep. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 43, n. 2, p. 75-84, 2012.
- SOARES, JR.; *et al.* Functional Melatonin Receptors in Rat Ovaries at Various Stages of the Estrous Cycle. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 306, n. 2, p. 694-702, 2003.
- STAVREUS-EVERS A.; *et al.* Glycodelin is present in pinopodes of receptive-phase human endometrium and is associated with down-regulation of progesterone receptor B. **Fertility and Sterility**, v. 85, p. 1803-1811, 2006.
- TAKETANI, T., *et al.* Protective role of melatonin in progesterone production by human luteal cells. **Journal of Pineal Research**, v. 51, p. 207-213, 2011.
- TAMURA H.; *et al.* Melatonin and the ovary: Physiological and pathophysiological implications. **Fertility and Sterility**, v. 92, p. 328-343, 2009.
- TEIXEIRA, A. A. C.; *et al.* Evaluation of the implantation in pinealectomized and/or submitted to the constant illumination rats. **International Journal of Morphology**, v. 22, p. 189-194, 2004.
- TEIXEIRA, A. A. C.; *et al.* Morphologic aspects of the endometrium, in the estrus phase, of pinealectomized rats. **Revista Chilena de Anatomia**, v. 20, n. 2, p. 145 - 149, 2002.
- YAMAMOTO, I.; RHOTON, A. L. Jr.; PEACE, D. A. Microsurgery of the third ventricle, 1: microsurgical anatomy. **Neurosurgery**, v.8, n.3, p.334-356, 1981.
- ZHAO, H., PANG, S. F., POON, A. M. Variations of mt1 melatonin receptor density in the rat uterus during decidualization, the estrous cycle and in response to exogenous steroid treatment. **Journal of Pineal Research**, v. 33, n. 3, p. 140-145, 2002.
- ZHENG, M.; *et al.* Melatonin concentration in follicular fluid is correlated with antral follicle count (AFC) and in vitro fertilization outcomes in women undergoing assisted reproductive technology (ART) procedures. **Gynecological Endocrinology**, v. 34, p. 446-450, 2018.

EFEITO DA INFUSÃO DE *Heteropterys tomentosa* SOBRE O ENVELHECIMENTO DO RIM, BAÇO E FÍGADO EM RATOS WISTAR IDOSOS

Data de aceite: 01/02/2022

Data da submissão: 07/02/2022

Lucas Andrioli Mazzuco

Universidade Estadual do Paraná Campus
Paranaguá - PR
<http://lattes.cnpq.br/8724959131485967>

Fabricia de Souza Predes

Universidade Estadual do Paraná Campus
Paranaguá - PR
<http://lattes.cnpq.br/7003352389601856>

RESUMO: O envelhecimento é caracterizado pelo declínio fisiológico do organismo e por consequência das células de diversos órgãos que o compõem. Não se sabe ao certo quais as razões para tal declínio, mas já é estabelecida a associação deste fato ao estresse oxidativo, que causa alterações morfológicas, anatômicas, estruturais e funcionais gerando danos há órgãos como baço, rim e fígado. A raiz de *H. tomentosa* apresenta diversos fins terapêuticos, que podem auxiliar no combate ao envelhecimento, como a redução do estresse oxidativo e por consequência a redução das mudanças que acometem estes órgãos. Foram utilizados 12 ratos Wistar com idade de 15 meses divididos em dois grupos. O grupo controle foi tratado com água e o grupo Ht que foi tratado com infusão de *H. tomentosa* por 70 dias. Ao final do tratamento coletou-se o fígado, rim e baço para análises biométricas e morfométricas. Os

órgãos foram incluídos em parafina e as seções coradas com hematoxilina e eosina. As análises morfométricas foram feitas no software Image J. Tanto o rim como o baço não apresentaram resultados significativos com a administração da *H. tomentosa*. Já o fígado demonstrou resultados satisfatórios, recuperando-se de alguns dos efeitos do envelhecimento.

PALAVRA-CHAVE: Planta medicinal, raiz, histologia, morfometria.

EFFECT OF HETEROPTERYS TOMENTOSA OVER THE AGING OF KIDNEY, SPLEEN AND LIVER IN ELDERLY WISTAR RATS

ABSTRACT: Aging is characterized by the physiological decline of the organism and, consequently, of the cells of the various organs that compose it. The reasons for this decline are not clear, but the association with oxidative stress is already established. It causes morphological, anatomical, structural and functional changes, causing damage to organs such as the spleen, kidney and liver. The root of *H. tomentosa* has several therapeutic purposes, which can help combat aging, such as reducing oxidative stress and, consequently, reducing the changes that affect these organs. Twelve 15-month-old Wistar rats were divided into two groups. The control group was treated with water and the Ht group was treated with an infusion of *H. tomentosa* for 70 days. At the end of the treatment, the liver, kidney and spleen were collected for biometric and morphometric analysis. The organs were embedded in paraffin and the sections stained with hematoxylin and eosin. Morphometric

analyses were performed using Image J software. Both kidney and spleen did not show significant results with the administration of *H. tomentosa*. The liver, on the other hand, showed satisfactory results, recovering from some of the effects of aging.

KEYWORDS: Medicinal plant, source, histology, morphometry

1 | INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento é caracterizado pelo declínio das funções biológicas e fisiológicas em diversos órgãos do corpo. Ainda não é claro o que causa tal efeito, porém o estresse oxidativo, distúrbios no metabolismo de energia e a desregulação primária do sistema imune podem desempenhar um grande papel no envelhecimento (MAHESH *et al.*, 2009; RAMES *et al.*, 2011). Com envelhecimento é observado aumento no estresse oxidativo, que de acordo com a teoria dos radicais livres, a uma destruição do equilíbrio entre a geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) e o sistema limpador antioxidante (MAHESH *et al.*, 2009). Isso porque, as moléculas geradas pelo estresse oxidativo, levam a uma alteração da homeostase celular, danificando biomoléculas (LEITE *et al.*, 2015). As células tem diversos mecanismos de defesa natural contra as EROs, porém durante o processo de envelhecimento há uma insuficiência de antioxidantes, permitindo que danos ocorram e gerem mudanças anatômicas e funcionais em diversos órgãos (RAMES *et al.*, 2011).

Alguns órgãos podem sofrer danos severos com o envelhecimento. Entre eles os rins, baço e fígado foram estudados neste trabalho. O rim tem como função filtrar o sangue fornecido pelas artérias renais (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004), excretar os metabólitos, controlar a concentração da maioria dos líquidos corpóreos, manter a composição iônica do volume extracelular, participar da regulação de equilíbrio ácido base e sintetizar hormônios e enzimas, entre outros (TELLES *et al.*, 2015). Com o envelhecimento, no rim ocorrem alterações estruturais em tecido cicatricial, diminuição da massa renal, espessamento da íntima vascular intra-renal, alterações no glomérulo, infiltração de células inflamatórias e fibrose no estroma (MAHESH *et al.*, 2009).

O baço é o maior órgão linfóide secundário com funções na circulação sistêmica, contendo 2 compartimentos funcionais morfológicamente distintos, polpa vermelha e branca. A polpa vermelha responsabiliza-se por filtrar o sangue removendo materiais estranhos, eritrócitos danificados ou deformados e plaquetas, servir como armazenamento de ferro, eritrócitos e plaquetas. Já a polpa branca faz parte do sistema de defesa, visto que contém cerca de 25% de linfócitos e inicia respostas imunes a antígenos chegados pelo sangue (CESTA, 2006). As mudanças morfológicas notáveis neste órgão, são: encolhimento da polpa branca (perda de células), aumento da polpa vermelha e alteração da composição celular, entre outros (ZHANG *et al.*, 2007; BELLINGER *et al.*, 1992).

O fígado executa diversas funções para a manutenção da homeostasia do

organismo como: envolvimento nas respostas imunes, no metabolismo e armazenamento de nutrientes, síntese de algumas proteínas e hormônios (RUSSO *et al.*, 2019). Ele possui (na maioria dos animais) lóbulos separados por tecido conjuntivo, e é revestido por uma cápsula deste tecido e capilares sinusoides (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013). Com o envelhecimento, o fígado apresenta perda de peso e de hepatócitos, aumento de tecido fibroso e diminuição de sua funcionalidade (CAMPOS *et al.*, 2000; SOUSA *et al.*, 2019).

A *Heteropterys tomentosa* A. Juss. (Malpighiaceae) é uma planta medicinal conhecida popularmente como “nó-de-cachorro”, endêmica do Brasil, encontrada no Mato Grosso, Goiás e norte de Minas Gerais. Seu extrato é consumido de maneira rudimentar, contudo, são descritas na literatura vários efeitos terapêuticos (LEITE *et al.*, 2015). Levantamentos etnobotânicos, estudos fitoquímicos e farmacológicos realizados com a planta indicam o grande potencial para uso medicinal e exploração econômica, mas é importante ressaltar o uso do manejo sustentável (MENDES *et al.*, 2018).

A *H. tomentosa* é conhecida pelo efeito afrodisíaco de sua raiz, é também utilizada contra debilidades do sistema nervoso e diabetes (FREITAS, *et al.*, 2014). Faz-se o uso dela como tônico e estimulante, vaso dilatador e antiúlcera na medicina popular brasileira (HUERTA-REYES *et al.*, 2015). Muitos estudos realizados com a *H. tomentosa* em ratos indicam resultados satisfatórios com relação a seus benefícios terapêuticos (FREITAS, *et al.*, 2014), ação antimicrobiana e antifúngica (HUERTA-REYES *et al.*, 2015), neutralização dos efeitos tóxicos da ciclosporina na próstata ventral (FREITAS, *et al.*, 2015), potente propriedade antioxidante (LEITE *et al.*, 2012), aumento do rendimento da espermatogênese (GOMES *et al.*, 2011) e fortalecimento dos tendões (MONTEIRO *et al.*, 2011). Tem também benefícios relacionados com a redução do estresse oxidativo, devido a capacidade antioxidante com a melhora dos déficits de aprendizagem e memória em ratos (HUERTA-REYES *et al.*, 2015). O aumento da capacidade de resistência dos músculos esqueléticos em ratos treinados (PIROVANI *et al.*, 2016), possível regeneração do sistema nervoso central graças a flavonoides presentes em sua raiz (BEZERRA *et al.*, 2016) e redução do estresse oxidativo no testículo de ratos Wistar expostos ao cádmio (LEITE *et al.*, 2015) são também resultados da ação da planta. Estudos recentes demonstram que ela pode ser utilizada como tônico sem causar toxicidade e fornece evidências científicas de seu potencial adaptogênico mostrando que além de melhorar a performance cognitiva, podem combater sintomas relacionados ao envelhecimento (FRAGA *et al.*, 2017; PANOSSIAN *et al.*, 2021; MUSILLO *et al.*, 2021).

Muitos estudos realizados com a *H. tomentosa* em ratos indicam resultados satisfatórios com relação a seus benefícios terapêuticos. Possui efeito afrodisíaco, tônico e estimulante, vaso dilatador; age contra debilidades do sistema nervoso, diabetes e efeitos tóxicos da ciclosporina na próstata ventral; ação antiúlcera, antimicrobiana, antifúngica, antioxidante e adaptogênica; gera aumento do rendimento da espermatogênese, fortalecimento dos tendões e resistência dos músculos esqueléticos em ratos treinados

(GOMES *et al.*, 2011; MONTEIRO *et al.*, 2011; LEITE *et al.*, 2012; FREITAS, *et al.*, 2014; HUERTA-REYES *et al.*, 2015; BEZERRA *et al.*, 2016; PIROVANI *et al.*, 2016; FRAGA *et al.*, 2017; PANOSSIAN *et al.*, 2021; MUSILLO *et al.*, 2021).

Em vista dos variados efeitos terapêuticos desta planta, despertou-se o interesse em avaliar o efeito da infusão *H. tomentosa* no baço, rim e fígado de ratos idosos.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Preparo da Infusão

As raízes de *H. tomentosa* foram coletadas em Nova Xavantina (MT) e identificadas por comparação com a exsiccata depositada no Herbário da Universidade Federal do Mato Grosso sob o registro n° 23928.

As raízes secas foram moídas e armazenadas em porções de 25 g. A infusão foi preparada na concentração 250 g/l com rendimento em peso seco de 68,66 mg/ml (MONTEIRO *et al.*, 2008). A infusão era deixada em repouso por 4 horas, filtrada e armazenada refrigerada por até quatro dias (CHIEREGATTO, 2005; MONTEIRO *et al.*, 2008).

Animais

Foram utilizados 12 ratos Wistar de 15 meses (CEMIB- Campinas-SP). Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (protocolo 2177-1).

Tratamentos

Cada grupo experimental foi formado por 6 animais e receberam os seguintes tratamentos: Grupo C – Controle e Grupo Ht – infusão de *H. tomentosa*.

A infusão da raiz de *H. tomentosa* foi administrada por gavagem em doses de 104 mg/kg/dia (CHIEREGATTO, 2005; MONTEIRO *et al.*, 2008). Os animais do grupo controle receberam 0,5 ml/dia de água filtrada por gavagem. Os animais foram pesados semanalmente para ajuste da dose. Os animais foram eutanasiados após 70 dias de tratamento.

Coleta de amostras e preparo do material histológico

Vinte e quatro horas após o último tratamento, os animais foram pesados e anestesiados com a mistura de Xilazina e Ketamina (10 e 80 mg/Kg de peso, respectivamente). O fígado, rim e baço foram coletados e fixados por imersão em Bouin por 6 horas para as análises morfológicas e estereológicas. Os fragmentos dos órgãos

foram incluídos em parafina. Seções de 5 micrômetros foram corados com hematoxilina e eosina e as lâminas montadas com bálsamo do Canadá sintético. Foram feitas as análises morfológicas do baço, rim e fígado. Imagens foram capturadas em microscópio de luz acoplado à câmera fotográfica e avaliadas no software Image J.

Análise estereológica do baço

No baço, foram mensurados limite interno e externo da zona marginal que corresponde a uma trama de células entre a polpa vermelha e a polpa branca (células B) cercando o foliculo, a diferença dessas duas medidas resultou na área ocupada pela zona marginal. O tamanho do foliculo esplênico foi mensurado considerando-se a área interna da zona marginal (que corresponde ao seu tamanho). Também foi contado o número de foliculos esplênicos por área em imagens com aumento de 100X (MOITA, 2010).

Análise estereológica do rim

No rim, foram obtidas as proporções volumétricas do parênquima renal utilizando-se um retículo com 130 intercessões (pontos), em aumento de 200X e foram contados 1300 pontos por animal. Foram contados pontos sobre o túbulo renal e o corpúsculo renal, diferenciando pontos sobre o espaço de Bowman e o glomérulo. Foram medidas as áreas do corpúsculo renal e glomérulo, além disso área do espaço de Bowman foi calculada pela subtração da área do corpúsculo pela do glomérulo (SBERVELHERI *et al.*, 2009). Foram utilizados 20 corpúsculos para cada animal. Posteriormente, foi contabilizado o número de glomérulos por área segundo a metodologia de Lacerda (2000).

Análise estereológica do fígado

No fígado, foi obtida a proporção volumétrica dos componentes hepáticos (citoplasma e núcleo dos hepatócitos, células de Kupffer e capilares sinusoides) em imagens com aumento de 200X. Foram contados 1300 pontos por animal utilizando retículo com 130 intercessões (pontos). O diâmetro dos núcleos dos hepatócitos também foi mensurado, sendo 150 medições por animal.

Análise estatística

A análise estatística foi feita no programa GraphPad Prism 6. A normalidade foi testada através do teste Kolmogorov-Smirnov, seguido pelo pós teste Dallal-Wilkinson-Lillie. Em caso de homogeneidade de variâncias e valores normais de Skewness e Kurtosis entre - 1 e 1, foi utilizado o teste t não pareado bi-caudal. Em contrapartida, quando não paramétricos, optou-se pelo teste U de Mann Whitney.

3 I RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Tabela 1 estão os resultados biométricos analisados. Não houve diferença estatística significativa entre os pesos corporais e dos órgãos estudados quando comparado ao controle. Segundo Predes, a ausência de alteração destes parâmetros e no comportamento e aparência física são indicativos de ausência de toxicidade da planta (PREDES et al, 2014). Resultados similares foram encontrados por Cordeiro (2018), que utilizou as mesmas condições experimentais deste estudo, entretanto comparou os efeitos do envelhecimento com ratos adultos jovens e os ratos idosos de 18 meses.

Órgãos	Grupo C	Grupo Ht
Peso corporal	560 ± 18	569 ± 25
Fígado	17,98 ± 0,74	18,56 ± 1,28
Baço	1,38 ± 0,08	1,37 ± 0,15
Rim	2,13 ± 0,09	2,22 ± 0,17

Tabela 1 – Biometria de ratos idosos de 15 meses em gramas (Média ± EPM).

Grupo C: grupo controle. Grupo Ht: grupo *H. tomentosa*.

A análise morfométrica do baço (Tabela 2), não apresentou diferença significativa entre o grupo controle e *Ht*. Cordeiro (2018) que avaliou os mesmos parâmetros em animais de 18 meses também não encontrou variação. Entretanto, observou aumento do centro germinativo quando comparou ratos idosos com adultos jovens, sugerindo resposta imunológica aumentada. Na Figura 1A e B, é possível observar o foliculo esplênico (corado em roxo), dividido por uma trama de células B, mais claras, separando o centro germinativo da zona marginal.

Parâmetros	Grupo C	Grupo Ht
Área do foliculo linfoide x 10 ³ (µm ²)	130,4 ± 16,6	143,8 ± 10,7
Área do centro germinativo x 10 ³ (µm ²)	54,2 ± 10,2	54,2 ± 4,64
Área da zona marginal x 10 ³ (µm ²)	76,1 ± 7,11	89,5 ± 8,27
Nº de foliculos/área (mm ²)	1,45 ± 0,12	1,39 ± 0,08

Tabela 2 - Morfometria do baço de ratos idosos de 15 meses (Média ± EPM).

Grupo C: grupo controle. Grupo Ht: grupo *H. tomentosa*.

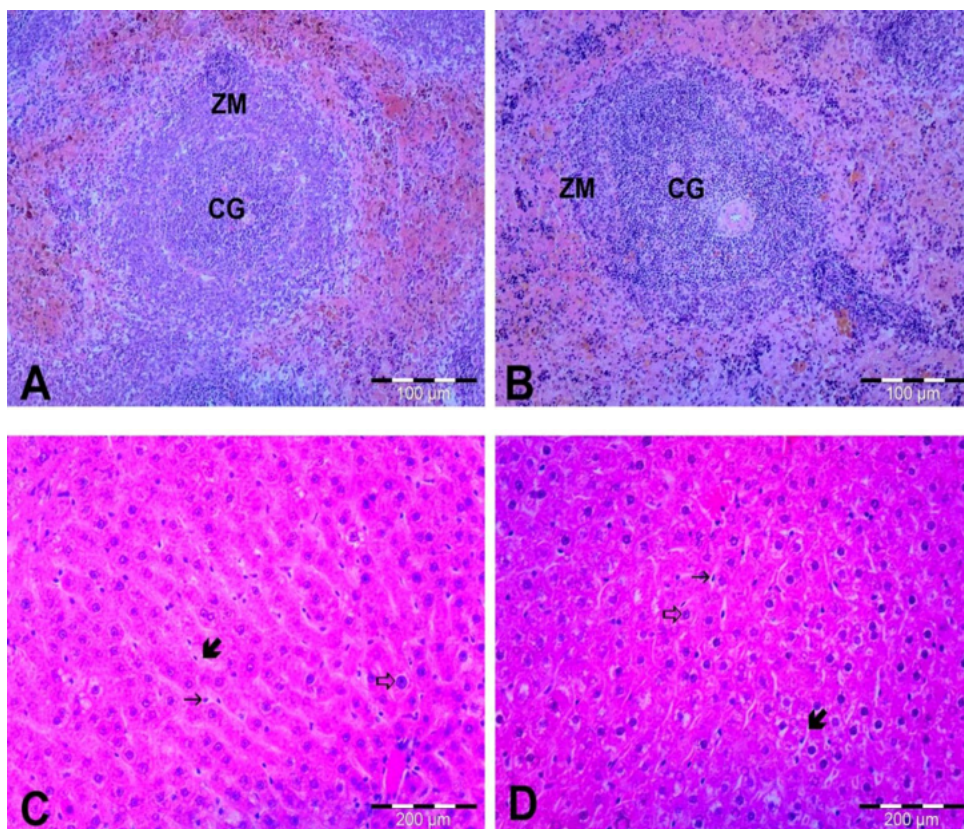
No rim não foi observado alteração significativa (Tabela 3). Estes resultados corroboram com Cordeiro (2018) que avaliou tais parâmetros em animais idosos de 18 meses. Entretanto, foi relatado aumento da área do glomérulo associado com diminuição do número de glomérulos renais funcionais visto durante o envelhecimento. Na Figura 1E

e F, temos a morfologia do tecido renal. É possível visualizar os glomérulos, separados do parênquima renal por uma trama de células achatadas que formam a Capsula de Bowman. Além disso é possível observar os túbulos renais compostos por uma camada de células cúbicas delimitando o lúmen do túbulo.

Parâmetros	Grupo C	Grupo Ht
Área do glomérulo x 10 ³ (μm)	22,6 ± 1,0	24,8 ± 1,8
Área do corpúsculo x 10 ³ (μm)	18,0 ± 0,7	19,7 ± 1,3
Área espaço de Bowman x 10 ³ (μm)	4,6 ± 0,3	5,1 ± 0,7
Nº de glomérulos/ área (mm ²)	2,5 ± 0,13	2,4 ± 0,10
Proporção volumétrica de corpúsculo (%)	15,21 ± 0,66	16,10 ± 1,40
Proporção volumétrica de túbulos (%)	84,79 ± 0,67	83,90 ± 1,40

Tabela 3 - Morfometria do rim de ratos idosos de 15 meses (Média ± EPM).

Grupo C: grupo controle. Grupo Ht: grupo *H. tomentosa*.



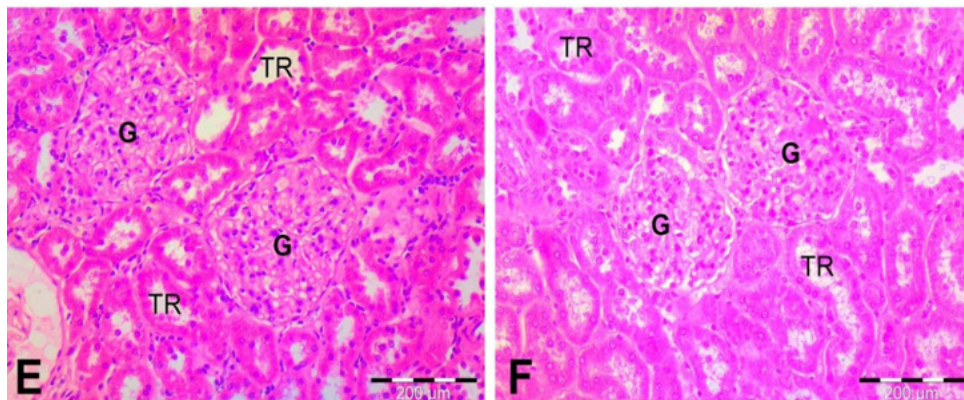


Figura 1: Seções de cortes histológicos dos tecidos do baço, fígado e rim. A e B: Folículos esplênicos com centros germinativos (CG) e zonas marginais (ZM). C e D: Fígado. Setas inclinadas: capilar sinusóide. Setas finas: Células de Kupffer. Setas vazadas: Núcleo de hepatócito. E e F: Parênquima renal com glomérulos (G) e túbulos renais (TR).

Nas Figuras 1C e D, o parênquima hepático podemos observar os cordões de hepatócitos e capilares sinusóides. Estes capilares são revestidos de células endoteliais e contêm células de Kupffer na sua superfície intraluminal e são visíveis através de seus núcleos diminutos, corados em roxo.

No fígado, foi observado aumento significativo na proporção volumétrica dos núcleos de hepatócitos acompanhado pela diminuição da proporção volumétrica do citoplasma nos animais tratados (Tabela 4)

No estudo de Cordeiro (2018) vemos que ocorre diferença nos parâmetros hepáticos entre ratos jovens (56 dias) e idosos (18 meses) pertencentes aos grupos controle. Os ratos jovens apresentaram proporção volumétrica do núcleo dos hepatócitos, das células de Kupffer e dos capilares sinusóides, maiores que dos ratos idosos, enquanto apenas a proporção volumétrica do citoplasma dos hepatócitos foi maior que a dos ratos jovens. Comparando nossos dados com os de Cordeiro (2018) é possível observar que a proporção do núcleo dos hepatócitos e demais componentes do parênquima hepático, do grupo controle (15 meses), é comparável aos ratos controles 18 meses e conseqüentemente menor que o do grupo controle de ratos jovens. Já a proporção volumétrica do citoplasma, do nosso grupo controle, assim como nos ratos velhos de Cordeiro (2018), é maior do que a dos ratos jovens da mesma autora. Então nossos dados corroboram com os de Cordeiro (2018). Já nos ratos idosos 15 meses tratados com o extrato da planta observou-se uma proporção menor do citoplasma e maior do núcleo dos hepatócitos, em comparação aos animais idosos não tratados e estes dados corroboram o de Cordeiro (2018) de 18 meses. Estes resultados, diferente do esperado para ratos velhos sugerem um efeito benéfico do extrato.

Estes dados são similares aos encontrados por Predes (2018) quando ratos Wistar

foram tratados com o extrato de *Arctium lappa*, associados ao cádmio ou não. Nos animais tratados com *A. lappa* a proporção nuclear aumentou significativamente, enquanto que a proporção do citoplasma diminuiu. Predes et al (2014) sugerem que estas alterações possivelmente representam recuperação do tecido hepático. Acreditamos que a *H. tomentosa* também apresenta propriedades semelhantes. Para mais, estudos (NUCCI, 2016) sugerem que o aumento do número de núcleos de hepatócitos corresponde ao aumento da divisão celular, ou mitose, além de sugerir uma regeneração de tecido (2014). Estas informações também corroboram com os nossos resultados.

Parâmetros	Grupo C	Grupo Ht
Hepatócito	95,63	93,94
Citoplasma hepatócito (%)	89,98 ± 0,68	85,65 ± 0,24*
Núcleo de hepatócito (%)	5,65 ± 0,47	8,29 ± 0,32*
Célula de Kupffer (%)	2,90 ± 0,27	3,90 ± 0,27
Capilar sinusoide (%)	1,46 ± 0,51	2,15 ± 0,35
Diâmetro do núcleo de hepatócito (µm)	6,42 ± 0,31	6,67 ± 0,17

Tabela 4 - Morfometria do fígado de ratos idosos de 15 meses (Média ± EPM).

Grupo C: grupo controle. Grupo Ht: grupo *H. tomentosa*. * Variação estatisticamente significativa (p<0,05)

4 | CONCLUSÃO

Conclui-se que a infusão da *H. tomentosa* não foi eficaz em evitar o processo de envelhecimento e seus danos com relação ao baço e rim, porém também não causou nenhum dano morfológico e estereológico aparente nos mesmos órgãos. Entretanto, demonstrou resultados com relação ao fígado, reduzindo danos causados por conta do envelhecimento no órgão, podendo assim indicar efeito benéfico à saúde. Vale lembrar que o uso da *H. tomentosa* não substitui outras práticas benéficas à saúde humana, como exercícios físicos, boa alimentação, dentre outros. Neste contexto, também são necessários mais estudos clínicos, para avaliar o efeito da planta no organismo humano propriamente.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa foi financiada pela Fundação Araucária.

REFERÊNCIAS

BELLINGER, D. L. et al. **A longitudinal study of age-related loss of noradrenergic nerves and lymphoid cells in the rat spleen.** *Experimental Neurology*, p. 295-311, 1992.

BEZERRA, A. G. et al. **Phytochemical analysis of hydroethanolic extracts from powdered roots of *Panax ginseng* CA Meyer and *Heteropterys tomentosa* A. Juss and evaluation of their effects on astrocyte cell death.** *Química Nova*, v. 39, n. 5, p. 581-587, 2016.

CAMPOS, M. T. F. et al. **Factors that affect the aged people food intake and nutrition.** Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, p. 157-165. 2000.

CESTA, M. F. **Normal Structure, Function, and Histology of the Spleen.** Toxicologic Pathology, 34:455–465, 2006.

CHIEREGATTO, L. C. **Effects of the cronical treatment with extracts from *Heteropterys aphrodisiaca* O. Mach. and *Anemopaegma arvense* (Vell.) Steff. in the testicle of adult rats Wistar.** 81 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia, diagnóstico e controle de doenças; Epidemiologia e controle de qualidade de prod. de) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2005.

CORDEIRO, R. F. **Efeito da infusão da raiz de *Heteropterys tomentosa* sobre as alterações morfológicas e estereológicas causadas pelo envelhecimento no rim, fígado e baço de ratos Wistar.** Monografia. Universidade Estadual do Paraná, 2018.

FRAGA, G. A. et al. ***Heteropterys tomentosa* A. Juss: toxicological and adaptogenic effects in experimental models.** Nutrition and health, v. 23, n. 4, p. 289-298, 2017.

FREITAS, K. M. et al. **The effects of Cyclosporin A and *Heteropterys tomentosa* on the rat liver.** Annals of the Brazilian Academy of Sciences, p. 369-379, 2015.

FREITAS, K. M. et al. **Effects of cyclosporin A associated or not with *Heteropterys tomentosa* (A. Juss.) on liver, kidney, testis, epididymis, prostate and thymus of Wistar rats.** UNICAMP, 2014.

GOMES, MARCOS L. M. et al. **Association of the infusion of *Heteropterys aphrodisiaca* and endurance training brings spermatogenetic advantages.** Biological research, v. 44, n. 3, p. 235-241, 2011.

HUERTA-REYES, M.; JUÁREZ, R. M. F.; AGUILAR-ROJAS, A. ***Heteropterys* Genus: a review of its phytochemistry and pharmacology.** International Journal of Pharmacology. 11 (6): 523-531, 2015.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. In: **Histologia Básica.** Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, ed.12, p. 318-332, 2013.

LACERDA, A. M. C. **Fisiologia e Fisiopatologia: Estereologia do rim: determinação do Vv, Nv e volume médio do glomérulo.** Jornal Brasileiro de Nefrologia. 22 (2):103-9, 2000.

LEITE, M. T. et al. **Canonical analysis technique as an approach to determine optimal conditions for lactic acid production by *Lactobacillus helveticus* ATCC 15009.** International Journal of Chemical Engineering, v. 2012, p. 9, 2012.

LEITE, R. P. **Atividade antioxidante do extrato NSE50 de *Heteropterys tomentosa* (A. Juss.) em testículo de ratos Wistar.** 2015. 80 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, Campinas, SP. Disponível em: <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/317858>>. Acesso em: 27 ago. 2019.

MAHESH, R.; BHUVANA, S.; BEGUM, H. A. M. **Effect of *Terminalia chebula* aqueous extract on oxidative stress and antioxidant status in the liver and kidney of young and aged rats.** In: Cell Biochemistry and Function. V. 27, p. 358-363, 2009.

MANDARIM-DE-LACERDA. **Ferramentas estereológicas na pesquisa biomédica.** A. Acad. Bras. Ciênc. Rio de Janeiro. v. 75, n. 4, 2003

MENDES, F. R; RODRIGUES, E. “***Heteropterys tomentosa* A. Juss.” Plantas Medicinai e Aromáticas da América do Sul.** Springer, Dordrecht. 227-239, 2018.

MOITA, L. **Efeitos do treinamento físico moderado sobre a morfometria do baço de ratos adultos endotoxêmicos submetidos à desnutrição perinatal. Dissertação (Mestrado em Patologia).** Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco. 2010.

MONTEIRO et al. **More resistant tendons obtained from the association of *Heteropterys aphrodisiaca* and endurance training.** BMC Complementary Alternative Medicine. 14: 5-13, 2011.

MONTEIRO, J. C. et. al. ***Heteropterys aphrodisiaca* infusion reduces the collateral effects of cyclosporine a on the testis.** The Anatomical Record. 291:809–817, 2008.

MUSILLO, C. et al. **Natural products improve healthspan in aged mice and rats: A systematic review and meta-analysis.** Neuroscience & Biobehavioral Reviews. v. 121, p. 89-105, 2021.

NUCCI, R. A. B. **Análise morfoquantitativa do fígado de ratos idosos submetidos a administração de esteroides anabolizantes androgênicos e ao treinamento resistido.** Universidade São Judas Tadeu. 2016.

PANOSSIAN, Alexander G. et al. **Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress-and aging-related diseases.** Medicinal research reviews, v. 41, n. 1, p. 630-703, 2021.

PAULA- FREIRE, L. I. G. et al. **Evaluation of the antinociceptive activity of *Ocimum gratissimum* L. (Lamiaceae) essential oil and its isolated active principles in mice.** Phytotherapy Research. 27: 1220-24, 2013.

PIROVANI, J. C. M. ***Heteropterys tomentosa* improves the endurance capacity of skeletal muscles in trained rats.** Journal of Pharmacy and Biological Sciences. v. 11, n. 4, p. 39-45, 2016.

PREDES, F. S. et al. **Hepatoprotective effect of *Arctium lappa* root extract on cadmium toxicity in adult Wistar rats.** Biological trace element research, v. 160, n. 2, p. 250-257, 2014.

RAMES, T. et al. **Effect of fermented *Panax ginseng* extract (GINST) on oxidative stress and antioxidant activities in major organs of aged rats.** Experimental Gerontology. p. 77–84, 2011.

RUSSO, A. J. F. M. et al. **The importance of livers in the immunological approach: a report of experience.** Brazilian Journal of Health Review. v. 2, n. 4, p. 3608-3612, 2019.

SBERVELHERI, M. M. et al. **Toxicological analysis of liver, kidney and blood plasma parameters of male Wistar rats treated with nó-de-cachorro infusion (*Heteropterys aphrodisiaca*, O. Mach).** Acta Microscopica. v. 18, 2009.

SOUSA, F. L. M; Cavalcante J. L. P. **Consumo alimentar e alterações hepáticas no envelhecimento.** Aging.; 8 (1): 117-126, 2019.

TELLES, C; BOITA, E. R. F. **Importância da terapia nutricional com ênfase no cálcio, fósforo e potássio no tratamento da doença renal crônica.** Perspectiva Erechim. v. 39, n. 145, p. 143-54, 2015.

ZHANG, L. et al. **Effects of aging and dietary restriction on ubiquitination, sumoylation, and the proteasome in the spleen.** FEBS Letters. p. 5543–5547, 2007

CAPÍTULO 6

FREQUÊNCIA DE HAPLÓTIPOS EM GENES DE CITOCINAS E SUA ASSOCIAÇÃO COM A ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 18/02/2022

Ariane Laguila Altoé

Universidade Estadual de Maringá
Departamento de Medicina
Maringá, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/5836714713824700>

Joana Maira Valentini Zacarias

Universidade Estadual de Maringá
Departamento de Ciências Básicas da Saúde
Maringá, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9785375643750078>

Ana Maria Sell

Universidade Estadual de Maringá
Programa de Pós-graduação em Biociências e
Fisiopatologia
Departamento de Análises Clínicas e
Biomedicina
Maringá, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4645023765493660>

RESUMO: A espondilite anquilosante (EA) é uma doença reumática que cursa com entesite e sacroileíte. Estudos anteriores mostraram que as citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral-alfa (TNF) e interleucina-17 (IL-17) influenciam no desenvolvimento da EA. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a possível associação dos alelos, genótipos e haplótipos de *TNF* e *IL17A* e *IL17F* no desenvolvimento de entesite e sacroileíte na EA. Nesse estudo caso-controle foram investigados 142 pacientes

com EA e 193 controles. A genotipagem de *HLA-B*27* foi realizada por PCR-SSP e de *TNF* e *IL17* por PCR-RFLP. As análises foram organizadas por gênero, *HLA-B*27*, *TNF* e *IL17* e a presença de entesite ou sacroileíte. As frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas foram obtidas pelo programa SNPStats e a possível associação foi analisada por regressão logística ou pelo teste do Qui-quadrado. Valores de $P < 0,05$ foram considerados significativos e a associação foi avaliada pelo OR (*Odds Ratio*) com intervalo de confiança de 95%. A presença do *HLA-B*27* foi associada à entesite e a sacroileíte. As distribuições das frequências alélicas e genotípicas para as variantes -208 e -308 de *TNF* e para *IL17A* não diferiram entre casos e controles. No entanto, o alelo variante de *IL17F* e os genótipos nos modelos de herança codominante, dominante e sobredominante foram fatores de risco à entesite e à sacroileíte na EA, para ambos os sexos. Os haplótipos formados pelas variantes -208 e -308 de *TNF* e por *IL17A* e *IL17F* não foram associados ao risco ou proteção às formas clínicas de EA. Concluindo, a variante do polimorfismo de *IL17F* foi associada à susceptibilidade ao desenvolvimento de entesite e sacroileíte em pacientes com EA.

PALAVRAS-CHAVE: Espondilite Anquilosante; Fator de Necrose Tumoral alfa; Interleucina-17; Antígeno HLA-B27.

ABSTRACT: Ankylosing spondylitis (AS) is a rheumatic disease that manifests in different clinical forms such as enthesitis and sacroiliitis. Previous studies have shown that inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor-alpha

(TNF) and interleukin-17 (IL-17) influence the development of AS. Thus, the aim of this study was to evaluate the possible association of the *TNF* and the *IL17A* and *IL17F* allele, genotype and haplotype on the development of enthesitis and sacroiliitis in AS. In this case-control study, 142 patients with AS and 193 controls were investigated. The *HLA-B*27* genotyping was performed by PCR-SSP and the *TNF* and *IL17* by PCR-RFLP. Analyses were performed according to gender, *HLA-B*27*, and *TNF* and *IL17* on the AS clinical forms of enthesitis or sacroiliitis. Allele, genotype and haplotype frequencies were performed by SNPStats and the association by chi-square or logistic regression. *P*-values <0.05 were considered significant and the association was evaluated by OR (Odds Ratio) with a 95% confidence interval. The *HLA-B*27* was associated with enthesitis and sacroiliitis. The *TNF*-208 and -308 and the *IL17A* allele and genotype frequency distributions did not differ between cases and controls. However, the *IL17F* allele variant and the genotypes in the codominant, dominant and overdominant inheritance models were a risk factor for enthesitis and sacroiliitis in AS, for both genders. The *TNF* -208 and -308 and the *IL17A* and *IL17F* haplotypes were not associated with the clinical forms of AS. In conclusion, the *IL17F* variant was associated with the susceptibility to the development of enthesitis and sacroiliitis in patients with AS.

KEYWORDS: Ankylosing spondylitis; Tumor Necrosis Factor alpha; Interleukin-17; HLA-B27 antigens.

1 | INTRODUÇÃO

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença reumática, inflamatória crônica, que se caracteriza principalmente pelo comprometimento das articulações sacroilíacas do esqueleto axial (coluna vertebral) e das articulações periféricas. A EA normalmente tem início nas primeiras décadas de vida e acomete preferencialmente indivíduos do gênero masculino (proporção de 2:1 em relação ao feminino), caucasianos e HLA-B27 positivos (BRAUN; SIEPER, 2007).

A principal característica da EA é a sacroileíte (inflamação das articulações sacroilíacas) que causa, de início, dor lombar (lombalgia) de caráter inflamatório, rigidez matinal e limitação do esqueleto axial. Além disso, podem ocorrer múltiplas lesões inflamatórias focais confinadas às inserções ligamentares (entesite) com erosões ósseas e nova formação óssea (GRAN; HUSBY, 1993).

Em 1973 uma forte conexão entre espondilite anquilosante e o gene *HLA-B*27* (*Human Leucocyte Antigen-B27*) foi reportada. Estima-se que mais de 90% dos pacientes caucasianos com EA são *HLA-B*27* positivos. Entretanto, o fato de que apenas 1-2% da população positiva para o gene *HLA-B*27* realmente desenvolve a EA, e de que existem pacientes *HLA-B*27*-negativos com a doença sugerem que há outros fatores de risco para o desenvolvimento da espondilite anquilosante (ROCHA LOURES et al., 2018; NEVES et al., 2021).

Por se tratar de uma doença crônica inflamatória, polimorfismos em genes que interferem no nível de produção de citocinas são associados à EA. Dentre esses

polimorfismos, os SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) das citocinas *TNF* (fator de necrose tumoral)-238 (rs361525), *TNF*-308 (rs1800629) e interleucinas (*IL*)17A (rs2275913) e *IL*17F (rs763780) têm destaque na patogenia da doença, contribuindo para uma resposta inflamatória exacerbada que leva ao dano cartilaginoso comumente encontrado nos pacientes com EA (ROCHA LOURES et al., 2018; BRAGA et al., 2021).

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar as frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas dos SNPs de *TNF* e *IL*17 e sua associação com a espondilite anquilosante e suas condições clínicas, mais particularmente a sacroileíte e a entesite, em pacientes da região Sul do Brasil.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Neste estudo caso-controle, foram incluídos 142 pacientes adultos previamente selecionados pelo grupo do Laboratório de Imunogenética da Universidade Estadual de Maringá (LIG-UEM), não aparentados, com espondilite anquilosante (EA), residentes em diferentes municípios da região norte/noroeste do Estado do Paraná. O diagnóstico de EA foi baseado no Critério ASAS de 2009/2011 (SIEPER et al., 2009; RUDWALEIT et al., 2011) para EA axial e periférica. O grupo controle foi constituído por 193 indivíduos sem a doença e pareados por sexo, idade e grupo étnico. A seleção dos controles seguiu os seguintes critérios de inclusão: não apresentar EA, artrite psoriásica (AP), doenças autoimunes e reumáticas e, ainda, não ter grau de parentesco com indivíduos desse mesmo grupo controle ou com o grupo de pacientes analisados (caso).

A população do estudo foi triada pelo mesmo grupo de reumatologistas em clínicas de reumatologia particulares e pelo Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Regional de Maringá (HURM) e encaminhados ao LIG-UEM. Todos os pacientes e controles foram esclarecidos sobre o propósito da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi executado conforme as normas do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá (Parecer COPEP no 687.222/14, CAAE 27723114.0.0000.0104).

As genotipagens foram previamente realizadas: *HLA-B*27* foi genotipado por PCR-SSP (LARA-ARMI et al., 2020) e *IL-17* e *TNF* por PCR-RFLP (ROCHA LOURES et al., 2018).

As frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas em pacientes e controles foram obtidas pelo programa computacional SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>, SOLÉ et al., 2006). As comparações entre os grupos caso e controle foram realizadas pelo teste de Qui-quadrado com correção de Yates ou teste exato de Fisher e, quando as covariáveis gênero e presença ou ausência de *HLA-B*27* foram incluídas, por análise de regressão pelo software SNPStats. As análises foram realizadas em pacientes que apresentavam as condições clínicas de sacroileíte e entesite. O risco de desenvolver as formas clínicas

de EA em portadores de determinados polimorfismos genéticos foi calculado por meio da determinação do OR (*Odds Ratio*) e do intervalo de confiança (IC de 95%): quando $OR > 1$, considerou-se o indivíduo susceptível ao fator analisado; quando $OR < 1$, considerou-se o indivíduo protegido contra o fator analisado. Valores de $P < 0,05$ foram considerados significativos. Para verificar se as proporções genotípicas dos genes analisados estavam em equilíbrio segundo o Teorema de Hardy-Weinberg foi utilizado o software SNPStats.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo foram analisados 335 indivíduos distribuídos entre casos e controles pareados por gênero, conforme apresentado na tabela 1. Pareamento também foi observado quando pacientes foram separados nas formas clínicas entesite e sacroileíte. Esse fato é importante a fim de evitar um possível fator de confusão na análise da distribuição dos polimorfismos de citocinas, uma vez que a EA é mais frequente em indivíduos do sexo masculino.

	Mulheres	Homens	Total
Caso	75 (52,8%)	67 (47,2%)	142 (42%)
Controle	113 (58,5%)	80 (41,5%)	193 (58%)
Total	188 (56%)	147 (44%)	335 (100%)

Tabela 1 – Número de pacientes com Espondilite Anquilosante e de controles distribuídos por gênero. $P > 0,05$.

O gene *HLA-B*27* está associado ao desenvolvimento da EA (BRAUN; SIEPER, 2007; CRAVO; TAVARES; DA SILVA, 2006; NEVES et al., 2021) e, inclusive, a presença desse antígeno de histocompatibilidade é utilizada como critério de diagnóstico para a suspeita clínica da doença. No entanto, a sua presença não é fator determinante à doença (BRAUN; SIEPER, 2007; NUNES, 2015).

Em nosso estudo foi observado que 29% e 40% dos pacientes com EA associada à entesite e à sacroileíte, respectivamente, eram positivos para o *HLA-B*27*, enquanto 6% dos controles possuíam este marcador. Estes resultados reunidos na tabela 2 confirmam a associação do *HLA-B*27* com EA e suas formas clínicas.

	Presença de <i>HLA-B*27</i>	Ausência de <i>HLA-B*27</i>
Entesite ^a		
Casos	16 (29%)	39 (71%)
Controles	11 (6%)	182 (94%)
Sacroileíte ^b		
Casos	51 (40%)	76 (60%)
Controles	11 (6%)	182 (94%)

Tabela 2 - Distribuição da frequência de *HLA-B*27* nos indivíduos com Espondilite Anquilosante com entesite e sacroileíte associada e nos controles.

^a $P < 0,05$; OR=6,79 e 95%IC=2,93-15,75; ^b $P < 0,05$; OR=11,10 e 95%IC=5,49-22,46

Várias citocinas pró-inflamatórias produzidas por células *T-helper* de modo exacerbado estão envolvidas na patogênese de doenças autoimunes como a EA (MEI et al., 2010). Além do gene *HLA-B*27*, alguns autores também propuseram que as variantes nos genes *TNF -238*, *TNF -308*, *IL17A* e *IL17F* estão envolvidas na patogênese da EA (ROCHA LOURES et al., 2018). Assim, a possível associação entre os SNPs dos genes *TNF* e *IL17* e sua relação com a manifestação dos sintomas clínicos entesite e sacroileíte foram investigadas.

A distribuição das frequências genotípicas para *TNF* e *IL17* estavam de acordo com o esperado para o Equilíbrio de Hardy-Weinberg. As distribuições das frequências alélicas e genotípicas em relação aos modelos de herança para as variantes -238 e -308 de *TNF* e para a variante *IL17A* não diferiram nos indivíduos com EA e entesite e EA e sacroileíte em relação aos controles.

Para a variante *IL17F*, porém, nossos resultados demonstraram que o alelo C e o genótipo T/C, nos modelos de herança codominante, dominante e sobredominante, representaram fator de risco ao desenvolvimento de entesite e sacroileíte na EA (tabelas 3 e 4). O melhor modelo de escolha foi o sobredominante, de acordo com o menor AIC (Solé et al., 2006): neste modelo, o genótipo heterozigoto T/C é comparado ao pool de genótipos homozigotos, ou seja, T/T+C/C.

A associação de *IL17F* com a EA foi encontrada em outros estudos (ROCHA LOURES et al., 2018; BRAGA et al., 2021), mesmo em indivíduos *HLA-B*27* negativos (NEVES et al., 2021).

Modelo de herança	Genótipo	Controle N=193 n (%)	Caso N=55 n (%)	OR (95% IC)	P	AIC
Codominante	T/T	176 (91,2)	39	1,00	0,0018	239,3
	T/C	15 (7,8)	(70,9)	4,41 (1,92-		
	C/C	2 (1,0)	16 (29,1) 0 (0,0)	10,13) 0,00		
Dominante	T/T	176 (91,2)	39	1,00	0,0013	239,6
	T/C-C/C	17 (8,8)	(70,9) 16 (29,1)	3,89 (1,73- 8,73)		
Recessivo	T/T-T/C C/C	191 (99,0) 2 (1,0)	55 (100,0) 0 (0,0)	1,00 0,00	0,36	249,1
Sobre- dominante	T/T-C/C	178 (92,2)	39	1,00	5e-04	238*
	T/C	15 (7,8)	(70,9) 16 (29,1)	4,46 (1,94- 10,24)		
Alelos	T	367 (95,0)	94 (85,0)			
	C	19 (5,0)	16 (15,0)	3,29 (1,63- 6,64)	5e-04	

Tabela 3 – Análise da associação das variantes de *IL17F* com a Espondilite Anquilosante e entesite associada, ajustado por gênero e *HLA-B*27*.

*Melhor modelo de herança de acordo com o menor AIC (Sole et al., 2006). n= número de indivíduos

Modelo de herança	Genótipo	Controle N=193 n (%)	Caso N=127 n (%)	OR (95% CI)	P	AIC
Co- dominante	T/T	176	89 (70,1%)	1,00	9e-04	366,8
	T/C	(91,2%)	36 (28,4%)	3,75 (1,84-		
	C/C	15 (7,8%) 2 (1%)	2 (1,6%)	7,63) 1,78 (0,20- 15,69)		
Dominante	T/T	176	89 (70,1%)	1,00	2e-04	
	T/C-C/C	(91,2%) 17 (8,8%)	38 (29,9%)	3,52 (1,78- 6,96)		
Recessivo	T/T-T/C C/C	191 (99%) 2 (1%)	125 (98,4%) 2 (1,6%)	1,00 1,45 (0,16- 12,89)	0,74	378,6
Sobre- dominante	T/T-C/C	178	91 (71,7%)	1,00	2e-04	365,1*
	T/C	(92,2%) 15 (7,8%)	36 (28,4%)	3,71 (1,83- 7,55)		
Alelos	T	367 (95,0)	214 (84,0)			
	C	19 (5,0)	40 (16,0)	3,61 (2,04- 6,39)	5e-04	

Tabela 4 - Análise da associação das variantes de *IL17F* com a Espondilite Anquilosante e sacroileíte associada, ajustado por gênero e *HLA-B*27*.

*Melhor modelo de herança de acordo com o menor AIC (Sole et al., 2006). n= número de indivíduos.

Embora a espondilite anquilosante seja uma doença mais prevalente em homens do que em mulheres, neste estudo o alelo C e o genótipo T/C de *IL17F* foram associados à susceptibilidade ao desenvolvimento de entesite e de sacroileíte em pacientes com EA para ambos os gêneros (tabelas 5 e 6). Para os demais SNPs de citocinas analisadas (*TNF* e *IL17A*) não foi observada diferença na distribuição das frequências em relação ao gênero.

	Casos	Controles	OR (95% CI)
Feminino*	n	n	1,00
T/T	26	103	4,42 (1,48-
T/C	9	8	13,17)
C/C	0	2	0,00
Masculino*			1,00
T/T	13	73	4,41 (1,22-
T/C	7	7	15,91)
C/C	0	0	-

Tabela 5 - Distribuição das frequências genotípicas de *IL17F* em indivíduos com EA e entesite associada e controles, separados por gênero, com N=248, ajustado por *HLA-B*27*.

* $P > 0,05$; n= número de indivíduos.

	Casos	Controles	OR (95% CI)
Feminino*	n	n	1,00
T/T	48	103	4,86 (1,88-12,55)
T/C	18	8	1,50 (0,13-17,10)
C/C	1	2	
Masculino*			1,00
T/T	41	73	2,63 (0,90-7,71)
T/C	18	7	
C/C	1	0	-

Tabela 6 - Distribuição das frequências genotípicas de *IL17F* em indivíduos com EA e sacroileíte associada e controles, separados por gênero, com N=320, ajustado por *HLA-B*27*.

* $P > 0,05$; n= número de indivíduos

Os haplótipos *TNF* -238_ *TNF* -308 e *IL17A*_ *IL17F* não foram associados à entesite ou à sacroileíte na EA (tabela 7).

Haplótipo	Entesite		Sacroileíte	
	Casos N= 55 (%)	Controles N=193 (%)	Casos N= 127 (%)	Controles N=193 (%)
TNF-238/ TNF-308				
G/G	77,7	79,1	76,6	77,7
G/A	15,3	13,7	15,8	15,3
A/G	5,16	5,5	5,3	5,2
A/A	1,84	1,8	2,3	1,8
IL17A/IL17F				
G/T	71,0	66,0	70,9	63,8
A/T	24,1	19,6	24,1	20,5
G/C	3,9	8,7	3,9	8,3
A/C	1,0	5,9	1,00	7,5

Tabela 7 - Distribuição das frequências haplotípicas de *TNF* -238_ *TNF* -308 e de *IL17A*_ *IL17F* em indivíduos com entesite e sacroileíte na EA e controles, ajustado por gênero e *HLA-B*27*.

$P > 0,05$: entre casos e controles para entesite e sacroileíte na EA.

Os resultados obtidos apontaram que a presença do gene *HLA-B*27* e a variante de *IL17F* foram considerados fatores de risco ao desenvolvimento das formas clínicas entesite e sacroileíte na EA.

Até onde vai o nosso conhecimento, não foram encontrados na literatura estudos que fizessem análises na distribuição de frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas relacionando grupos controles e indivíduos com essas duas manifestações clínicas comuns na EA.

4 | CONCLUSÃO

Ao avaliar as frequências dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) dos genes *TNF* e *IL17* e sua associação com as manifestações clínicas na Espondilite Anquilosante em pacientes da região Sul do Brasil, encontrou-se que a variante do polimorfismo de *IL17F* foi associada à susceptibilidade ao desenvolvimento de entesite e de sacroileíte em pacientes com EA.

REFERÊNCIAS

BRAGA, M. et al. **Influence of *IL10* (rs1800896) Polymorphism and *TNF-a*, *IL-10*, *IL-17A*, and *IL-17F* Serum Levels in Ankylosing Spondylitis.** *Frontiers in Immunology*, Switzerland, v. 12, n. 653611, p. 1-8, Jul, 2021.

BRAUN, J.; SIEPER, J. **Ankylosing spondylitis.** *Lancet*, [S.I.], v. 369, n. 9570, p. 1379-90, Apr, 2007.

CRAVO, A.R.; TAVARES, V.; DA SILVA, J.C. **Terapêutica anti-*TNF* alfa na Espondilite Anquilosante.** Acta Med Port, Lisboa, v. 19, p. 141-150, 2006.

GRAN, J.T.; HUSBY, G. **The epidemiology of ankylosing spondylitis.** Seminars in arthritis and rheumatism, United States, v. 22, n. 5, p. 319–334, Apr, 1993.

LARA-ARMI, F.F.; VISENTAINER, J.E.L.; ALVES, H.V.; ROCHA-LOURES, M.A.; NEVES, J.S.F.; COLLI, C.M.; et al. **Optimization of *HLA-B*27* ALLELE Genotyping by PCR-SSP.** Clinics, São Paulo, v. 75, e1840, 2020.

MEI, Y.; PAN, F.; GAO, J.; GE, R.; DUAN, Z.; ZENG, Z.; et al. **Increased serum *IL-17* and *IL-23* in the patient with ankylosing spondylitis.** Clinical Rheumatology, Bruxelas, v. 30, p. 269-273, 2011.

NEVES, J.S.F. et al. ***IL17F*: A Possible Risk Marker for Spondyloarthritis in *HLA-B*27* Negative Brazilian Patients.** Journal of Personalized Medicine, Switzerland, v. 11, n. 520, p. 1-10, Jun, 2021.

NUNES, J.D.D.V. **Espondilite anquilosante: genética e mecanismos moleculares.** 2015. 71 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Lusófona de Humanidades Tecnológicas, Escola de Ciência e Tecnologias da Saúde, Lisboa, 2015.

ROCHA LOURES, M.A. et al. **Influence of *TNF* and *IL17* Gene Polymorphisms on the Spondyloarthritis Immunopathogenesis, Regardless of *HLA-B27*, in a Brazilian Population.** Mediators of Inflammation, New York, v. 2018, p. 1-7, Apr, 2018.

RUDWALEIT, M.; VAN DER HEIJDE, D.; LANDEWÉ, R.; AKKOC, N.; BRANDT, J.; CHOU C.T.; et al. **The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general.** Ann Rheum Dis. Londres, v. 70, n. 1, p. 25-31, 2011.

SIEPER, J.; RUDWALEIT, M.; BARALIAKOS, X.; BRANDT, J.; BRAUN, J.; BURGOS-VARGAS, R.; et al. **The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis.** Ann Rheum Dis, Londres, v. 68, suppl. 2, p. ii1-ii44, 2009.

SOLÉ, X.; GUINÓ, E.; VALLS, J.; INIESTA, R.; MORENO, V. **SNPStats: a web tool for the analysis of association studies.** Bioinformatics, Oxford, v. 22, n. 15, p. 1928-29, 2006.

CAPÍTULO 7

ESCABIOSE HUMANA: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA ATUAL

Data de aceite: 01/02/2022

Vanessa Barros Almeida

Departamento de Biologia, Centro de Ciências da Natureza
Universidade Federal do Piauí – UFPI

Antonio Rosa de Sousa Neto

Departamento de Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal do Piauí – UFPI

Marly Marques Rêgo Neta

Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal do Piauí – UFPI

Mayara Macêdo Melo

Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal do Piauí – UFPI

Angelica Jesus Rodrigues Campos

Departamento de Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal do Piauí – UFPI

Ivina Meneses dos Santos e Silva

Departamento de Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal do Piauí – UFPI

Alexandre Maslinkiewicz

Departamento de Medicina Comunitária, Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal do Piauí – UFPI

Kelly Myriam Jiménez de Aliaga

Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal do Piauí – UFPI

Daniela Reis Joaquim de Freitas

Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal do Piauí – UFPI

RESUMO: A escabiose ou sarna humana é uma infestação parasitária causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei var hominis* e está entre as Doenças Tropicais Negligenciadas que afetam principalmente comunidades pobres no mundo todo, alcançando mais de um bilhão de pessoas. Possui epidemiologia complexa, estando muitas vezes relacionada às condições ambientais, tornando seu controle difícil. O objetivo deste trabalho é discorrer sobre o tema, caracterizando seu agente etiológico, suas características gerais, tratamento controle. Como resultados, encontramos que o ácaro não possui divisão corporal, apresentando um único tagma, o idiossoma, e que sua reprodução é sexuada e ocorre na pele do hospedeiro, com a fêmea fazendo a postura de 2 a 3 ovos por dia; as larvas emergem após 48 a 72 h e atingem a idade adulta em 10 a 14 dias, acasalando e então repetindo o ciclo. A transmissão ocorre por contato direto pele a pele ou pela transmissão indireta via roupas, roupas de cama e outros fômites. Quando da primeira infecção, os sintomas geralmente não aparecem por até 2-6 semanas após a infecção, sendo bem mais reduzido este tempo quando

ocorre uma segunda infecção. O diagnóstico ocorre por exame das áreas afetadas pela coceira e através de raspagem da pele no local afetado, observando-a ao microscópio. O tratamento recomendado é realizado com Ivermectina via oral, Permetrina 5% em creme, ou Deltametrina, em loções e shampoos, de maneira diária por 7 a 10 dias. Já para mulheres grávidas e crianças abaixo de 2 anos recomenda-se enxofre 10% diluído em Petrolatum; para alívio do prurido pode-se utilizar anti-histamínicos sedantes. A escabiose é prevenida evitando o contato direto da pele com uma pessoa infestada ou com itens como roupas ou roupas de cama usadas por uma pessoa infestada. Toda a roupa da pessoa infectada deve ser lavada com água quente e secada com alta temperatura. Os ácaros da sarna geralmente não sobrevivem mais de 2 a 3 dias longe da pele humana. Para concluir, é necessário dar atenção à esta doença que, apesar de ser de simples diagnóstico e tratamento, ainda é muito negligenciada e atinge grande número de pessoas no Brasil.

PALAVRAS-CHAVE: Sarna; Saúde pública; Controle de infecções.

ABSTRACT: Scabies or human scabies is a parasitic infestation caused by the mite *Sarcoptes scabiei var hominis* and is among the Neglected Tropical Diseases that mainly affect poor communities worldwide, reaching more than one billion people. It has complex epidemiology, being often related to environmental conditions, making its control difficult. The objective of this work is to discuss the subject, characterizing its etiological agent, its general characteristics, control treatment. As a result, we found that the mite does not have body division, presenting a single tagma, the idiosome, and that its reproduction is sexual and occurs on the skin of the host, with the female laying 2 to 3 eggs per day; the larvae emerge after 48 to 72 h and reach adulthood in 10 to 14 days, mating and then repeating the cycle. Transmission occurs by direct skin-to-skin contact or by indirect transmission via clothing, bedding, and other fomites. With the first infection, symptoms usually do not appear for up to 2-6 weeks after infection, with this time being much shorter when a second infection occurs. The diagnosis is made by examining the areas affected by itching and by scraping the skin at the affected site, observing it under a microscope. The recommended treatment is performed with oral Ivermectin, Permethrin 5% in cream, or Deltamethrin, in lotions and shampoos, daily for 7 to 10 days. For pregnant women and children under 2 years old, 10% sulfur diluted in Petrolatum is recommended; to relieve itching, sedating antihistamines can be used. Scabies is prevented by avoiding direct skin contact with an infected person or with items such as clothing or bedding worn by an infected person. All clothing of the infected person should be washed in hot water and dried with a high temperature. Scabies mites usually do not survive more than 2 to 3 days away from human skin. To conclude, it is necessary to pay attention to this disease that, despite being simple to diagnose and treat, is still very neglected and affects many people in Brazil.

KEYWORDS: Scabies; Public health; Infection Control.

INTRODUÇÃO

A escabiose humana, também conhecida como sarna humana, está entre as Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) - um grupo diversificado de 20 condições, predominantes em áreas tropicais, que afetam principalmente comunidades pobres, sobretudo mulheres e crianças, causando consequências devastadoras na saúde, sociedade e economia. Além

disso, afetam mais de um bilhão de pessoas, possuem epidemiologia complexa, estando muitas vezes relacionada às condições ambientais tornando seu controle desafiador (WHO, 2022).

Etiologicamente, a sarna humana é uma infestação parasitária causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei var hominis*. Estima-se que mundialmente afeta mais de 200 milhões de pessoas a qualquer momento, com a prevalência variando de 0,2% a 71%. Outrossim, a sarna é endêmica em muitos ambientes tropicais com poucos recursos, com uma prevalência média estimada de 5 a 10% em crianças, onde as suas complicações impõem um grande custo aos sistemas de saúde, mas em economias de alta renda os casos são esporádicos. Surtos em instituições de saúde e comunidades vulneráveis contribuem para um custo econômico significativo nos serviços nacionais de saúde (WHO, 2020).

Nesse contexto, uma pesquisa descreveu dois surtos de escabiose independentes que ocorreram em um hospital terciário de Portugal, com ambos os surtos gerando impacto significativo, com centenas de indivíduos expostos e custos consideráveis (GOMES *et al.*, 2020). Dessa maneira, o presente trabalho tem como objetivo discorrer sobre o problema atual que é a escabiose humana, seu agente etiológico e suas características gerais.

CLASSIFICAÇÃO SISTEMÁTICA

O ácaro causador da sarna humana foi classificado em 1746 pelo sueco Linnaeus como *Acarus humanus* subcutâneo. Em 1778 foi oficializado como *Sarcoptes scabiei* por De Geer (BOUJELBANE, 2019).

Atualmente, a sistemática de *Sarcoptes scabiei* está registrada da seguinte forma, segundo Markell *et al* (2003) e Brusca *et al* (2018):

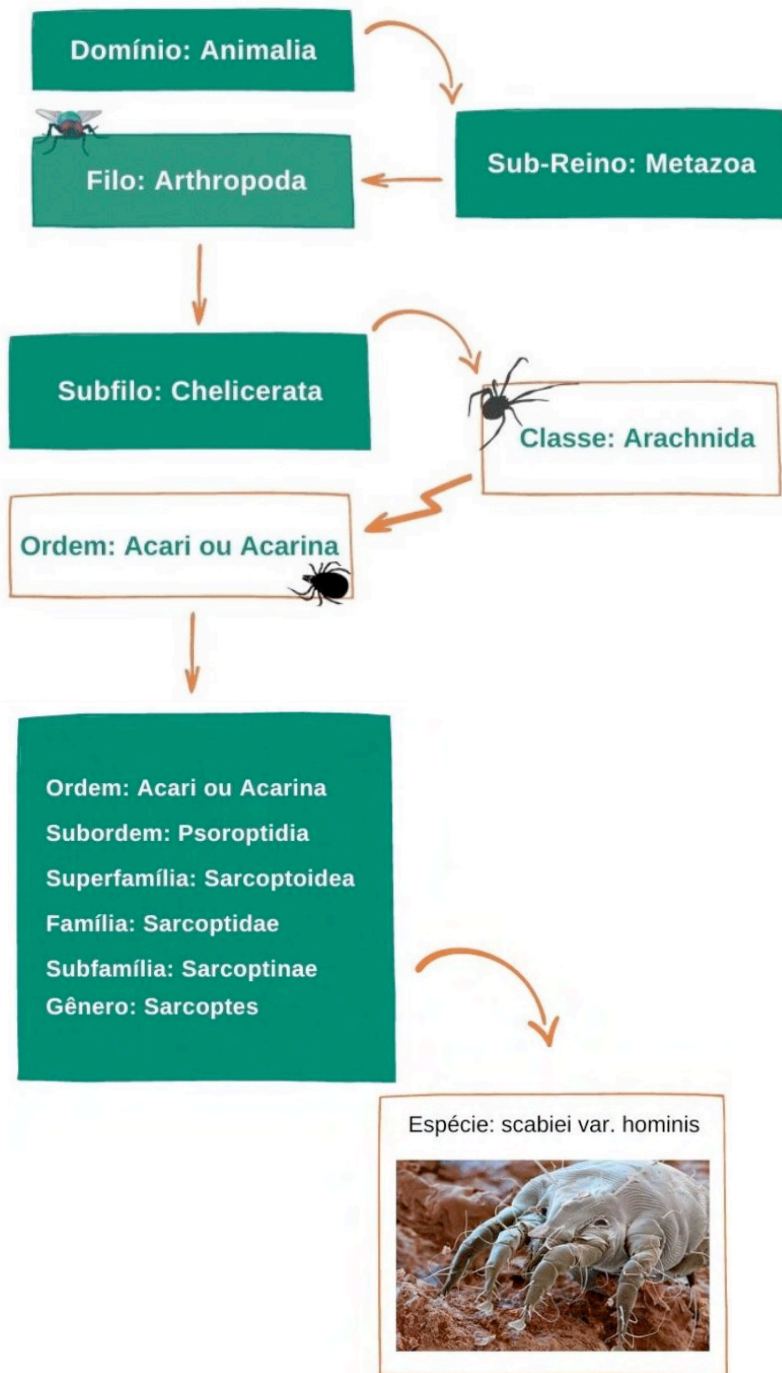


Figura 1. Sistemática de *Sarcoptes scabiei*. (Foto retirada de <https://meupet.elanco.com/pt-br/parasitas/sarnas/todos-os-parasitas/sarnas-as-varias-manifestacoes-de-um-mal-inconveniente/>).

Fonte: Os Autores, 2022.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

Os ácaros possuem quatro estágios de desenvolvimento: ovos, larvas, ninfas e adultos. Os ovos são elipsoides e grandes em comparação com o tamanho dos ácaros adultos (em torno de metade do seu comprimento). As larvas recém-nascidas têm três pares de pernas, e sofrem metamorfose para formar ninfas, que possuem quatro pares de patas e tamanho maior; e por fim tornam-se adultos com quatro pares (os pares 3 e 4 não se projetam além da margem do corpo). As fêmeas adultas são maiores que os machos (0,3-0,6 mm de comprimento, enquanto os machos adultos possuem até 3 mm de comprimento) (AUSTRALIAN SOCIETY FOR PARASITOLOGY, 2022). Seus corpos são, de forma geral, circulares achatados ventralmente e cobertos por finas estrias transversais. Seu corpo não apresenta tagmatização como ocorre em outros grupos de invertebrados, apresentando-se na forma de idiossoma. O gnatossoma, estrutura anterior, apresenta estruturas de alimentação especializadas, incluindo palpos e quelíceras (MARKELL *et al*, 2003).

HOSPEDEIROS E TRANSMISSÃO

A gama de hospedeiros de *Sarcoptes scabiei* é grande: basicamente, todos os animais mamíferos no mundo todo. As subespécies encontradas em diferentes mamíferos são diferentes da subespécie de humanos, e são responsáveis por causar sarna em animais. Embora o potencial de transmissão cruzada de muitas subespécies não tenha sido estabelecido, acredita-se que a transmissão zoonótica ocorra, embora estas infestações não aparentemente não se estabeleçam permanentemente em humanos (RODRIGUES, 2014; LARSON, 1978).

O ciclo de vida do ácaro da sarna começa quando a fêmea grávida se enterra na epiderme humana e coloca ovos (de 2 a 3 ovos por dia), onde as larvas emergem (após 48 a 72 h) e formam novas tocas, posteriormente as larvas atingem a idade adulta (de 10 a 14 dias), acasalam e o ciclo se repete. A transmissão ocorre por contato direto pele a pele, com o *Sarcoptes scabiei var hominis* sendo capaz de sobreviver no ambiente, fora do corpo humano de 24 a 36 h em condições normais de ambiente (21°C e 40 a 80% de umidade relativa) e ainda sendo capaz de infestar outras pessoas. Ressalta-se que a transmissão indireta via roupas, roupas de cama e outros fômites, já foi proposta; mas tem sido difícil de provar experimentalmente (CHANDLER; FULLER, 2018).

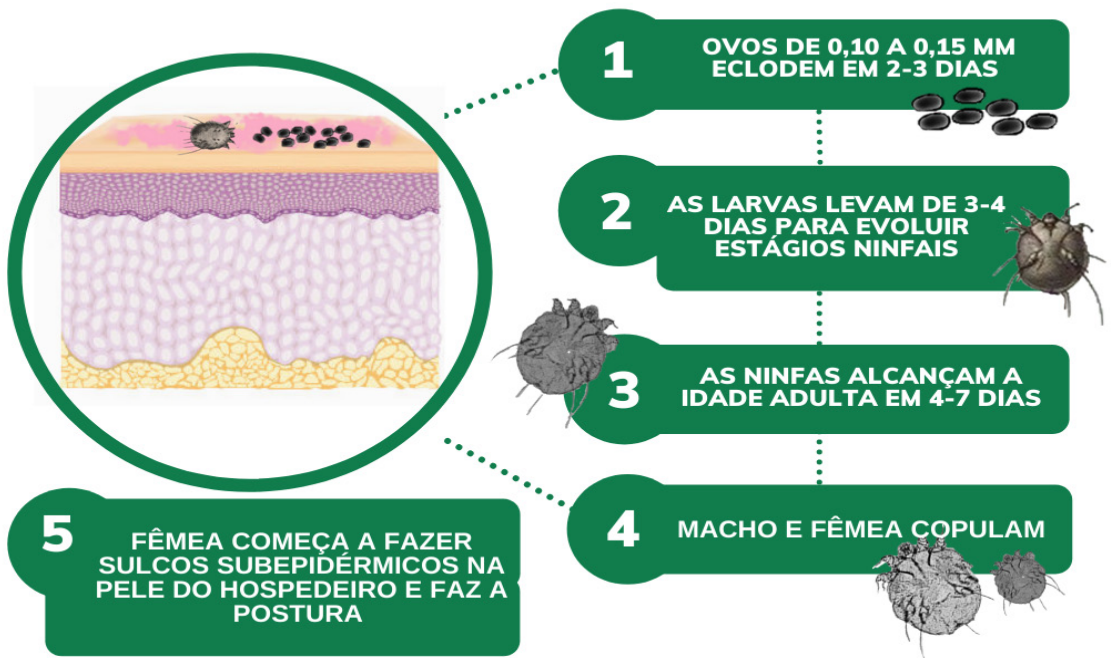


Figura 2. Ciclo biológico de *Sarcoptes scabiei*.

Fonte: Os Autores, 2022.

CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

Quando da primeira infecção, os sintomas geralmente não aparecem por até dois meses (2-6 semanas) após a infestação; mas a pessoa infestada ainda pode transmitir sarna durante esse período. Porém, em casos em que o indivíduo já teve sarna antes os sintomas aparecem em intervalo de dias (1-4 dias) após a exposição. Ressalta-se que uma pessoa infestada pode transmitir sarna, mesmo na ausência de sintomas, até que seja tratada com sucesso e os ácaros e os ovos sejam destruídos (CDC, 2010; CDC, 2022).

Possuem dentre seus sintomas coceira e erupção cutânea, que são causados pela sensibilização às proteínas e fezes do parasita. A coceira intensa (prurido) ocorre especialmente à noite com uma “erupção da sarna” semelhante a uma espinha (pápula) com coceira (pruriginosa) também sendo comum. Dessa maneira, a coceira e a erupção cutânea podem afetar grande parte do corpo ou ser limitadas a locais comuns com dobras de pele, tais como: dedos, pulso, cotovelo, axila, pênis, mamilo, cintura, nádegas e escápulas. Com a cabeça, o rosto, o pescoço, as palmas das mãos e os pés sendo os principais atingidos em bebês e crianças muito pequenas (CDC, 2010).

A coceira causada pela escabiose pode levar a ulcerações na pele, propiciando a piodermite, com a bactéria *Staphylococcus aureus* sendo um dos principais microorganismos envolvidos (ARMITAGE *et al.*, 2019). Além disso, em algumas pessoas com elevada imunossupressão ainda pode ocorrer a forma grave de escabiose (crostosa ou norueguesa), essa variedade de doença é altamente contagiosa; nela, os ácaros se multiplicam aos milhões, causando extensas crostas hiperqueratóticas na pele (BORGES *et al.*, 2018).

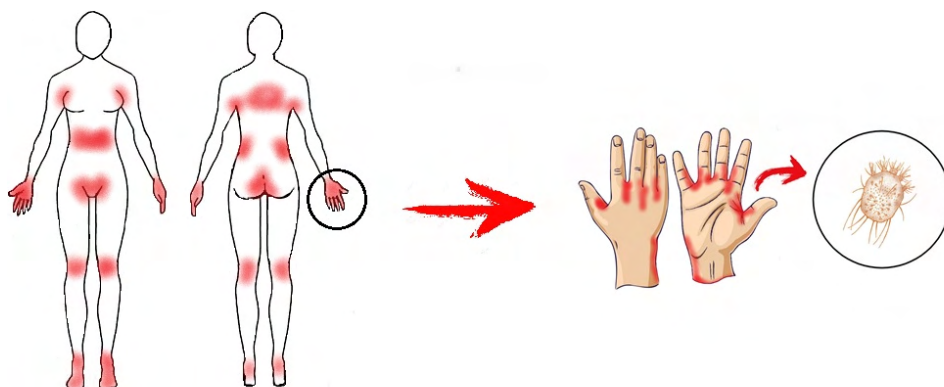


Figura 3. Esquema representativo da escabiose em humanos e do ácaro *Sarcoptes scabiei var hominis*. Os locais indicados em vermelho são os pontos mais afetados pela doença em humanos, sendo mais a doença agressiva em pontos onde ocorre dobras de pele ou atrito constante, como é o caso dos dedos das mãos.

Fonte: Os autores, 2022.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A pesquisa clínica e epidemiológica da sarna tem sido limitada pela falta de padronização dos métodos diagnósticos. Assim, considerando os Critérios de Consenso da Aliança Internacional para o Controle da Sarna (IACS) de 2020 para o Diagnóstico de Escabiose o diagnóstico compreende três níveis, representando graus de certeza diagnóstica, com o nível A sendo a sarna confirmada (nível mais específico), exigindo visualização direta do ácaro ou de seus produtos. O nível B equivale à sarna clínica e o nível C compreende a suspeita de sarna. Estes dois últimos níveis são os mais sensíveis, mas menos específicos, dependendo da avaliação clínica dos sinais e sintomas (ENGELMAN *et al.*, 2020). De forma geral, o diagnóstico de sarna ocorre por exame das áreas afetadas pela coceira e através de raspagem da pele no local afetado, observando-a ao microscópio (DINULOS, 2020).

O tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil é realizado com Ivermectina, dose única, via oral, conforme a escala de peso corporal com a dose podendo

ser repetida após 1 semana (ROSUMECK.; NAST; DRESSLER, 2018). Outro medicamento que pode ser utilizado é Permetrina a 5% em creme, uma aplicação à noite, por 6 noites, ou Deltametrina, em loções e shampoos, de maneira diária por 7 a 10 dias. Já para mulheres grávidas e crianças abaixo de 2 anos recomenda-se o enxofre a 10% diluído em Petrolatum. Já para alívio do prurido pode-se utilizar anti-histamínicos sedantes (BRASIL, 2010).

Ressalta-se que havendo infecção secundária deve-se utilizar antibioticoterapia sistêmica, devendo-se evitar a iatrogenia pelo uso de escabicida repetidas vezes. Com o fracasso terapêutico sendo considerado se ocorrer a presença de sinais e sintomas após 2 semanas e a reinfestação se os sintomas reaparecerem após 4 semanas (BRASIL, 2010).

PREVENÇÃO E CONTROLE

A escabiose é prevenida evitando o contato direto da pele com uma pessoa infestada ou com itens como roupas ou roupas de cama usadas por uma pessoa infestada. Roupas de cama e roupas usadas ou usadas junto à pele devem ser lavadas e secas na máquina usando os ciclos de água quente e secadora quente ou lavadas a seco. Itens que não podem ser lavados a seco ou lavados podem ser desinfestados armazenando-os em um saco plástico fechado por vários dias a uma semana. Os ácaros da sarna geralmente não sobrevivem mais de 2 a 3 dias longe da pele humana. Crianças e adultos geralmente podem retornar à creche, escola ou trabalho no dia seguinte ao tratamento (BRASIL, 2010).

Pessoas com sarna crostosa e seus contatos próximos, incluindo membros da família, devem ser tratados de forma rápida e agressiva para evitar surtos. Os surtos institucionais podem ser difíceis de controlar e requerem uma resposta rápida, agressiva e sustentada. O quarto usado por um paciente com sarna crostosa deve ser cuidadosamente limpo e aspirado após o uso. A desinfestação ambiental usando *sprays* ou névoas de pesticidas ou inseticidas geralmente é desnecessária e desencorajada (BRASIL, 2010).

As roupas utilizadas pelo paciente nos últimos 3 dias, roupas de cama/cobertores e toalhas devem ser lavados com água quente (55° a 60°) por pelo menos 20 minutos e passados a ferro ou colocados na máquina de secar. Roupas que não puderem ser lavadas ou caso não haja disponibilidade da água quente, deve-se deixar fechadas em um saco plástico vedado, sem contato com o ar por 3 dias (LOS ANGELES COUNTY PUBLIC HEALTH, 2019).

REFERÊNCIAS

ARMITAGE, Edwin P.; SENGHORE, Elina; DARBOE, Saffiatou; BARRY, Momodou; CAMARA, Janko; BAH, Sulayman; MARKS, Michael; CERAMI, Carla; ROCA, Anna; ANTONIO, Martin. High burden and seasonal variation of paediatric scabies and pyoderma prevalence in The Gambia: a cross-sectional study. *Plos Neglected Tropical Diseases*, [S.L.], v. 13, n. 10, p. e0007801, 14 out. 2019. Public Library of Science (PLoS).

AUSTRALIAN SOCIETY FOR PARASITOLOGY. *Sarcoptes*. Disponível em: <http://parasite.org.au/parasite/text/sarcoptes-text.html>. Acessado em 15 de janeiro de 2022.

BOUJELBANE, Laila. *La Sarna Humana: Una Enfermedad Emergente?* 2019. P.1-40. Monografia (Graduação em Farmácia) - Curso de Farmácia - Universidade de Sevilla, Sevilla, fevereiro, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica.* – 8. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRUSCA, R. C., MOORE, W., SHUSTER, S. M. *Invertebrados*. 3ª edição, 2018. Guanabara Koogan. 1032 p.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). 2010. <https://www.cdc.gov/parasites/scabies/disease.html>

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). *Scabies: Medications*. Atlanta (GA): CDC, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/scabies/treatment.html>. Acesso em: 21 fev. 2022.

CHANDLER, David J.; FULLER, Lucinda C. A Review of Scabies: an infestation more than skin deep. *Dermatology*, [S.L.], v. 235, n. 2, p. 79-90, 13 dez. 2018. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000495290>.

DINULOS, J. G. H. *Infestação por sarna*. 2020. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-da-pele/infec%C3%A7%C3%B5es-parasit%C3%A1rias-da-pele/infesta%C3%A7%C3%A3o-por-sarna#:~:text=Pessoas%20com%20sarna%20apresentam%20coceira,e%20observando%20Da%20ao%20microsc%C3%B3pio>. Acessado em 18 de fevereiro de 2022.

ENGELMAN, D.; YOSHIZUMI, J.; HAY, R.J.; OSTI, M.; MICALI, G.; NORTON, S.; WALTON, S.; BORALEVI, F.; BERNIGAUD, C.; BOWEN, A.C. The 2020 International Alliance for the Control of Scabies Consensus Criteria for the Diagnosis of Scabies. *British Journal Of Dermatology*, [S.L.], v. 183, n. 5, p. 808-820, 29 mar. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.18943>.

GOMES, Nuno; GUEDES, Pedro Moura; NORTON, Pedro; AZEVEDO, Filomena; LISBOA, Cármen. Dois Surtos de Escabiose num Hospital Terciário em Portugal. *Acta Médica Portuguesa*, [S.L.], v. 33, n. 12, p. 803, 2 dez. 2020. Ordem dos Medicos. <http://dx.doi.org/10.20344/amp.12840>.

LARSSON, MARIA HELENA MATIKO AKAO. Evidências epidemiológicas da ocorrência de escabiose, em humanos, causada pelo *Sarcoptes scabiei* (DeGeer, 1778) var. *canis* (Bourguignon, 1853). *Revista de Saúde Pública* [online]. 1978, v. 12, n. 3 [Acessado 21 Fevereiro 2022], pp. 333-339. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-89101978000300007>>. Epub 27 Mar 2006. ISSN 1518-8787. <https://doi.org/10.1590/S0034-89101978000300007>.

LOS ANGELES COUNTY PUBLIC HEALTH. *Scabies Prevention and Control Guidelines for Healthcare Settings - Acute Communicable Disease Control Program*. 2019. Disponível em: <http://publichealth.lacounty.gov/acd/docs/Scabies/ScabiesGuidelinesFinal.pdf>. Acessado em 14 de fevereiro de 2022.

MARKELL, E.; JOHN, D.T.; KROTOSKI, W.A. *Parasitologia Médica*. 8ª ed., 2003. Guanabara Koogan. 447p.

RODRIGUES, T.O.S. Sarna Humana. 2014. P.1-60 Monografia (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Curso de Farmácia - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

ROSUMECK, S.; NAST, A.; DRESSLER, C. Ivermectin and permethrin for treating scabies. The Cochrane database of systematic reviews, 4(4), CD012994. 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012994>. Acessado em 15 de fevereiro de 2022.

SÁNCHEZ-BORGES, M.; GONZÁLEZ-AVELEDO, L.; CAPRILES-HULETT, A.; CABALLERO-FONSECA, F. Scabies, crusted (Norwegian) scabies and the diagnosis of mite sensitisation. *Allergologia Et Immunopathologia*, [S.L.], v. 46, n. 3, p. 276-280, maio 2018. Codon Publications. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2017.05.006>.

WHO, 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/scabies>.

WHO, 2022. https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab_1.

CAPÍTULO 8

PROPOSTA DA SÍNTESE DE UMA CUMARINA SENSÍVEL A ESPÉCIES OXIDATIVAS PARA DETECÇÃO DE SANGUE

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 17/02/2022

Bianca Lima de Morais

Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos
Gama- DF
<http://lattes.cnpq.br/2244081359060729>

Alberto de Andrade Reis Mota

Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos
Gama- DF
<http://lattes.cnpq.br/3601576335655535>

Gyzelle Pereira Vilhena do Nascimento

Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos
Gama- DF
<http://lattes.cnpq.br/6940105522124089>

Simone Cruz Longatti

Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos
Gama- DF
<http://lattes.cnpq.br/0459458620075861>

RESUMO: O perito criminal tem como finalidade principal auxiliar as investigações criminais através da procura de vestígios em locais de crime, geralmente estando manchas sanguíneas entre os principais vestígios encontrados. Em decorrência disto, foram criados métodos para sua identificação, como o método de luminescência utilizando o reagente luminol. Este trabalho

propõe uma síntese de uma cumarina sensível a espécies oxidativas para detecção de sangue, com intuito de se criar uma alternativa para o luminol. Para a criação da molécula e propostas de reação foram utilizados artigos encontrados nas bases: Web of Science, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Pubmed e Google Acadêmico, além de livros e sites confiáveis que contribuíssem para o enriquecimento do trabalho. O luminol por reagir com átomos de ferro, independentemente de sua origem, pode levar a resultados falsos positivos; na molécula proposta neste trabalho isto seria evitado devido a sua especificidade a proteínas sanguíneas. A proposta de síntese da nova molécula mostrou-se totalmente viável, além disso está molécula também poderia ser utilizada para detecção de espécies reativas de oxigênio em células vivas, abrindo assim perspectivas para mais de uma utilização.

PALAVRAS-CHAVE: cumarina; sangue; espécies oxidativas; detecção.

PROPOSAL OF THE SYNTHESIS OF A COUMARIN SENSITIVE TO OXIDATIVE SPECIES FOR BLOOD DETECTION

ABSTRACT: The main purpose of the criminal expert is to assist criminal investigations by searching for traces at crime scenes, usually with blood stains among the main traces found. As a result, methods were created for its identification, such as the luminescence method using the luminol reagent. This work proposes a synthesis of a coumarin sensitive to oxidative species for blood detection, to create an alternative for luminol. For the creation of the molecule and

reaction proposals, articles found in the databases were used: Web of Science, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Pubmed and Google Scholar, as well as reliable books and websites that contributed to the enrichment of work. Luminol by reacting with iron atoms, regardless of their origin, can lead to false positive results; in the molecule proposed in this work this would be avoided due to its specificity to blood proteins. The proposed synthesis of the new molecule proved to be fully viable and in addition the proposed molecule can also be used for the detection of reactive oxygen species in living cells, thus opening perspectives for more than one use.

KEYWORDS: coumarin; blood; oxidative species; detection.

1 | INTRODUÇÃO

A criminalística ou ciência forense tem como finalidade principal oferecer assistência às investigações criminais seja inocentando um suspeito ou apontando o envolvimento do mesmo no crime (FERREIRA, 2016). Por isso, o papel do investigador forense ou perito criminal é de suma importância por ser o responsável pela análise dos vestígios descobertos nas cenas de crimes, a fim de produzir uma prova material para o caso investigado (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE PERITOS CRIMINAIS FEDERAIS, 2021).

As manchas de sangue são os vestígios mais comumente encontrados numa cena, sua detecção poderá mudar totalmente o rumo de uma investigação (MIRANDA *et al.*, 2016). Este material quando encontrado é capaz de determinar uma possível ligação entre o criminoso e a vítima (SCHIRO, 2021).

Para dificultar a atividade pericial os criminosos tendem a esconder qualquer tipo de vestígio que os associam ao local do crime seja limpando os traços sanguíneos seja escondendo as roupas usadas no ato ou até mesmo a arma (JÚNIOR e RAMOS, 2012). Desta forma, com o intuito de identificar os vestígios sanguíneos a perícia criou métodos chamados de testes presuntivos de sangue. As amostras colhidas nos locais serão submetidas a testes sensíveis, entretanto pouco específicas, com a intenção de determinar se a mesma é sangue ou não (CHEMELLO, 2007).

Esses testes em sua maioria se assemelham com a atividade que à peroxidase exerce sobre a hemoglobina, como os testes de luminescência (luminol e fluoresceína), de Kastle-Meyer¹, de Adler-Ascarelli² (TOBE *et al.*, 2007). Os resultados se positivam em amostras contendo atividade peroxidase e se negativam quando não apresentarem (FILHO e FRANCEZ, 2016).

O luminol é o principal reagente utilizado nos métodos de luminescência devido sua alta sensibilidade e praticidade, porém baixa especificidade. Este é fundamentado na emissão de luz, no qual, em meio alcalino, o luminol reage com um agente oxidante, no caso o ferro presente no sangue, para se tornar então uma molécula fluorescente (VASCONCELLOS e PAULA, 2017).

1 O reagente de Kastle-Meyer é um teste colorimétrico que utiliza fenolftaleína como indicador químico.

2 O reagente de Adler-Ascarelli é um teste colorimétrico que utiliza benzidina como indicador químico.

Esse reagente por ser indispensável e necessário numa investigação sua aquisição gera aumento nos custos para as instituições de criminalística, visto que é um produto importado. Atualmente um dólar americano, no dia 04/10/2021, é equivalente a R\$ 5,44. Com isto, se faz necessário a criação de novos modelos equivalentes aos testes já existentes.

Com o propósito de criar uma alternativa para esse reagente o presente trabalho tem por objetivo propor a sintetização de um protótipo cumarínico fluorescente sensível a espécies oxidativas de oxigênio para detecção de sangue.

2 | REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O que é a luminescência?

A luminescência consiste na emissão de luz gerada por uma substância decorrente dos seus estados eletronicamente excitados (LAKOWICZ, 2010). Dentro da luminescência existem categorias que se diferenciam conforme a natureza da fonte de energia excitadora, são elas: a quimioluminescência, a fotoluminescência, a eletroluminescência, a termoluminescência. A quimioluminescência ocorre a partir de uma reação química, a fotoluminescência por absorção de radiação eletromagnética, a eletroluminescência por associação da energia com campos elétricos, a termoluminescência por estímulo térmico (GARCÍA, 2012). Porém, para este trabalho será somente enfatizado a fotoluminescência, mais especificamente a fluorescência.

2.2 Fluorescência

A fotoluminescência é dividida em fluorescência e fosforescência, no qual se diferenciam segundo o tempo em que o estado excitado de uma determinada substância emite luminosidade. (PASSOS, 2021).

A emissão de luz acontece quando uma molécula é excitada, através da absorção de radiação eletromagnética, e então retorna para seu estado fundamental, liberando esta energia na forma de luz. O diferencial está na luminosidade da fosforescência que tem um maior tempo de duração em relação a fluorescência (SKOOG *et al.*, 2007).

Para que uma molécula fluorescente seja capaz de emitir luz está necessitará de determinadas estruturas como, planaridade, rigidez estrutural, grupos aromáticos, ligações p-conjugadas e anéis condensados (NOGUEIRA, 2019). Estas características fazem com que a molécula possua uma dificuldade em dissipar a radiação absorvida por meios não radioativos como rotacionais ou vibracionais (uma vez que a molécula é rígida) e também que sua radiação emitida possua uma energia consideravelmente menor que a radiação absorvida (mecanismos de estabilização do estado excitado são favorecidos por sistemas p conjugados), o que torna vantajoso sua aplicação em experimentos de imageamentos celulares por exemplo, onde a emissão da molécula se distancia da emissão

da fonte de excitação, gerando imagens mais nítidas (há uma redução do chamado efeito “photobleaching”).

Abaixo alguns exemplares de moléculas com esses aspectos (figura 1 e figura 2).

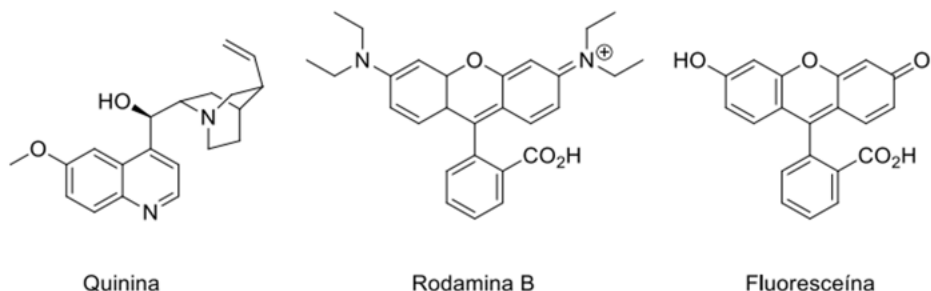


Figura 1 – Exemplos de moléculas fluorescentes

Fonte: NOGUEIRA, 2019.

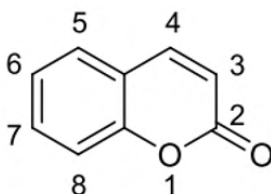


Figura 2 – Cumarina.

Fonte: NOGUEIRA, 2019.

O fenômeno da fluorescência foi primeiramente visualizado por John Frederick William Herschel, em 1845, através da observação da solução de quinino à luz do sol. E em 1852, o matemático e físico, George G. Stokes descreveu que a energia de emissão era menor do que a da absorção. Assim, a fluorescência ocorrerá normalmente em energias mais baixas ou comprimento de onda mais longos (LAKOWICZ, 2010).

Com a descoberta desse fenômeno notou-se que os mesmos poderiam ser úteis em determinadas áreas, como: na criminalística, para a identificação de sangue, na bioquímica, para mensurar o tamanho e a forma das proteínas (medição de anisotropia), na análise e quantificação de compostos orgânicos e inorgânicos através da espectroscopia de luminescência molecular (LAKOWICZ, 2010).

2.3 Luminol

Na criminalística o luminol (figura 3) é o reagente quimioluminescente mais utilizado para visualização de vestígios sanguíneos em roupas, objetos ou lugares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 2021). Grande parte das investigações criminais baseiam-se

no fato de que nada desaparece sem deixar vestígios (KHAN *et al.*, 2014). Com isso, a ideia básica do luminol está na capacidade do ferro, presente na hemoglobina, em catalisar a oxidação deste reagente na presença de uma espécie oxidante, no caso a água oxigenada é misturada a este reagente antes de sua aplicação em locais. Após ser misturado e aplicado, havendo a presença de ferro, o luminol será oxidado rapidamente a uma molécula extremamente fluorescente. (STOICA *et al.*, 2016).

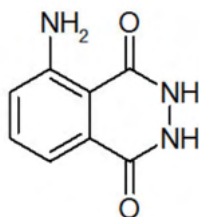


Figura 3 - Luminol.

Fonte: VASCONCELLOS e PAULA, 2017.

O luminol é capaz de revelar traços sanguíneos passados, mesmo que estes tenham sido realizados há muitos anos, além disso, também é capaz de revelar a presença de sangue mesmo em locais nos quais houveram limpeza, uma vez que há necessidade apenas de traços de ferro para catalisar sua oxidação. Uma grande vantagem desse composto é não afetar a cadeia de DNA, o que permite a identificação entre vítima e suspeito (SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 2021).

2.4 Cumarinas

As cumarinas são glicosídeos fenólicos, pertencentes aos metabólitos secundários³, sua estrutura química consiste em um anel benzênico fundido a um éster cíclico (figura 2) (DIAS, 2015). Em 1820, Vogel foi o primeiro a descobri-los através da isolação da semente presente no cumaru (SOUZA; RENNÓ; FIGUEROA-VILLAR, 2016). Estes compostos podem ser encontrados em diferentes espécies botânicas como, no Guaco, na Arnica, e em óleos essenciais (BORGES *et al.*, 2005).

A síntese da cumarina por ser algo simples e limpo tornou-se atrativo para a indústria de alimentos e cosméticos (PASSOS, 2021). A obtenção desses compostos acontece por meio de clássicos métodos, como a reação de Pechmann, condensação de Perkin, condensação de Knoevenagel (CUNHA *et al.*, 2015).

Sua versatilidade mostrou-se ampla tendo sido descobertas ao longo dos anos diversas propriedades farmacológicas (PASSOS, 2021). Alguns exemplos das suas

³ São substâncias altamente específicas e importantes para sobrevivência dos vegetais.

propriedades: antioxidantes, anti-inflamatórios, antimicrobianos, anticoagulantes (DIAS, 2015).

2.4.1 Fluorescência da cumarina

A cumarina contém em sua estrutura química um grande sistema π - π conjugado, que é rico em elétrons e propriedades de transferência de carga. E justamente por apresentar essas características fotofísicas é amplamente usado como sensores fluorescentes para atividades biológicas (RAUNIO; PENTIKÄINEN; JUVONEN, 2020). Por exemplo, a substituição na posição 7 por grupos doadores de elétrons influenciam na produção de moléculas altamente fluorescentes (LAVIS e RAINES, 2014).

2.5 Atividade peroxidase

As peroxidases são uma série de enzimas oxidoreduases que na presença de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) catalisam a oxidação de compostos aromáticos aquosos (NICELL e WRIGHT, 1997). Estas enzimas estão distribuídas entre mamíferos, fungos, bactérias e plantas (KOCH, 2021). Além de serem importantes na eliminação do peróxido na desintoxicação celular (SCHMIDT, 2008).

Essas classes de enzimas podem ser dítidas em hêmicas e não hêmicas. As hêmicas catalisam o peróxido de hidrogênio utilizando o íon ferro do grupamento heme presente na hemoglobina (KOCH, 2021). As não hêmicas utilizam a cisteína, presente no centro ativo da enzima peroxirredoxina, para ser oxidada pelo peróxido de hidrogênio (SCHMIDT, 2008).

3 | PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

Na presente monografia as bases de dados usadas foram Web of Science, Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Pubmed e Google Acadêmico, além de livros e sites confiáveis que pudessem contribuir para o enriquecimento do trabalho.

Inicialmente foram buscados artigos propondo a síntese de uma cumarina ácida a partir de reagentes comuns e baratos e que apresentassem bons rendimentos de reação. Após a escolha do desta primeira etapa, foi buscado na literatura, estruturas moleculares que causassem o efeito de “*quencher*” da fluorescência da cumarina. Dentre as moléculas encontradas, a escolhida para o trabalho foi o ferroceno, devido sua capacidade de suprimir a fluorescência da cumarina e por este núcleo ser facilmente oxidado, podendo a fluorescência da cumarina ser assim restaurada. Dentre os encontrados a tese de Passos (2021) serviu como grande base para esta monografia.

Foram propostos neste trabalho duas rotas sintéticas para o novo composto, uma pela obtenção deste através de uma reação envolvendo a formação de um cloreto de ácido (com a utilização do cloreto de tionila) e posteriormente uma reação ácido-base com um

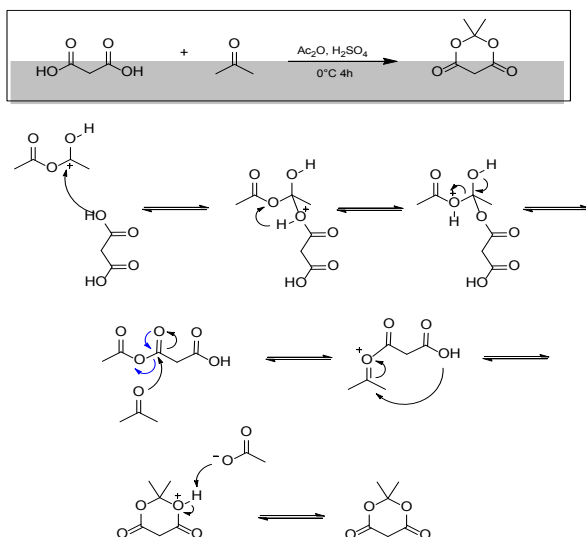
ferroceno carregando um grupo funcional básico (no caso um aminoferroceno) e outra rota através do mecanismo do reagente de acoplamento de peptídeos chamado (Benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfônio hexafluorofosfato ou mais comumente conhecido PyBOP.

Ambas as rotas reacionais propostas a princípio se mostram viáveis.

4 | APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

4.1 Síntese do ácido de Meldrum (precursor da cumarina)

Com a intenção de reduzir o custo da síntese desse novo composto, é proposto sintetizar o ácido de Meldrum (um reagente de partida para a síntese da cumarina e que poderia ser comprado mais barato ao invés da cumarina já pronta) a partir da condensação do ácido malônico com a acetona, por 4h, à 0°C (Esquema 1) (XIAO *et al.*, 2013).



Esquema 1 – Síntese do ácido de Meldrum.

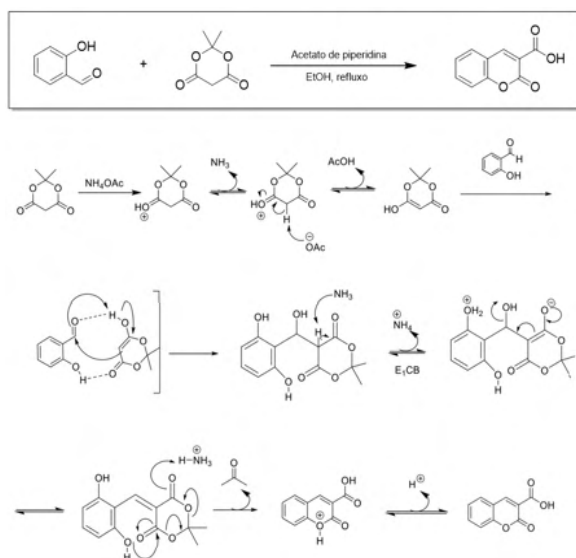
Fonte: Do autor, 2021.

Esta reação (Esquema 1) inicia-se com o ácido sulfúrico (H_2SO_4), funcionando como um catalizador ácido, protonando o anidrido acético (Ac_2O). Após sua protonação, ocorre o ataque nucleofílico da hidroxila do ácido malônico à carbonila do anidrido acético, formando um intermediário cationico (a carga positiva está situada no oxigênio da hidroxila que realizou o ataque). O próximo passo é a migração do próton deste oxigênio positivo para o oxigênio central do anidrido acético e a posterior saída de um acetato e formação de uma acetila ($-\text{COCH}_3$, que será um bom grupo de saída) no ácido malônico. Ocorre então um ataque nucleofílico da acetona na mesma carbonila onde agora está ligado ao grupo acetila, que irá sair como acetato, sendo formada uma nova molécula intermediária cationica (a carga positiva está localizada no oxigênio que pertencia anteriormente a

acetona). Este sofrerá um ataque intramolecular pela hidroxila vizinha, para formar, após a saída do próton, o produto. Segundo a literatura esta reação gera um rendimento de acima de 50% (NOGUEIRA, 2019).

4.2 Síntese da cumarina

Para a síntese da cumarina o trabalho de Song; Wang; Lam (2003) utilizou-se do método tradicional, a condensação de Knoevenagel. Esta condensação objetiva adquirir uma cumarina ácida, gerada através da reação entre o salicilaldeído, um aldeído fenólico e o ácido de Meldrum, um composto dicarboxilado, tendo como produto o ácido cumarina-3-carboxílico. Segundo os autores, esta reação deve ser feita sob refluxo, tendo o acetato de piperidina como catalisador e o etanol como solvente da reação (Esquema 2).



Esquema 2 – Síntese do ácido cumarina-3-carboxílico.

Fonte: PASSOS 2021 (Adaptado).

O mecanismo (Esquema 2) acontece com o acetato de piperidina doando seu próton para oxigênio do ácido de Meldrum o deixando com carga positiva, em seguida ocorre a liberação de amônia (NH_3) presente na piperidina e a retirada de um próton ainda do ácido de Meldrum (presente no carbono α deste composto) pelo íon acetato. Seguidamente é adicionado o salicilaldeído que forma uma ligação de hidrogênio com o ácido, estas ligações favorecem a reação entre ambos os compostos através da transferência protônica do álcool formado no ácido de Meldrum com a carbonila do salicilaldeído e o ataque da dupla ligação do ácido (formada anteriormente) à carbonila do aldeído. Ocorre então a desidratação do intermediário via uma reação de eliminação. Por último, há ciclização da

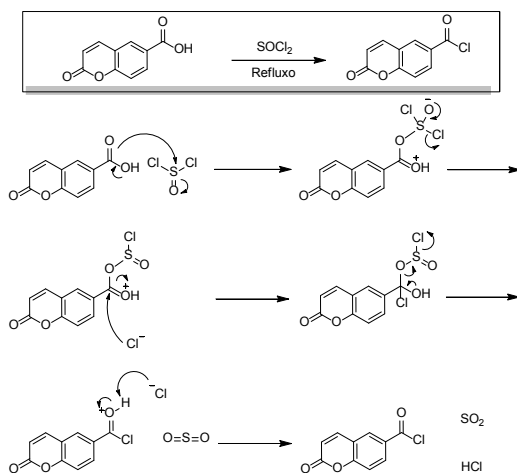
estrutura em consequência da perda de uma molécula de acetona e a eliminação de um próton, gerando o derivado de cumarina (PASSO, 2021).

4.3 Formação de uma amida na cumarina ácida

Após a síntese da cumarina contendo o ácido carboxílico, o próximo passo proposto é a formação de uma amida na cumarina ácida. Em decorrência disso, surgem dois caminhos que podem ser percorridos para a formação da amida: o primeiro é a formação de um cloreto ácido sendo posteriormente adicionado o grupamento aminoferroceno e o segundo caminho seria a utilização de um reagente chamado de PyBOP. Ambos os mecanismos serão descritos a seguir:

4.3.1 Formação da amida a partir do cloreto de ácido

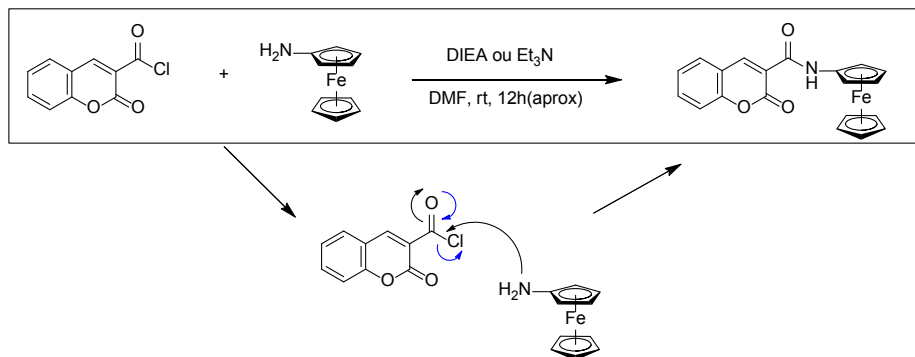
O primeiro caminho utiliza-se da metodologia descrita por Chimenti *et al.* (2009), nela a cumarina ácida é transformada em cloreto ácido, por meio da substituição de um grupamento ácido (-OH) por um cloreto (-Cl), que é bom grupo de saída. Esta substituição acontece sobre adição do cloreto de tionila (SOCl_2) sob refluxo (Esquema 3).



Esquema 3 – Substituição do grupamento ácido por cloreto.

Fonte: Do autor, 2021.

A transformação do ácido carboxílico em cloreto torna a carbonila ainda mais eletrofílica, ou seja, rica em elétrons. Desta maneira, é feita usando a proposta de Hoffmanns e Metzler-Nolte (2006) uma reação com o grupamento, de caráter básico, o aminoferroceno que age como um nucleófilo substituindo o cloro presente no composto formando uma amida (Esquema 4).



Esquema 4 – Reação com o reagente aminoferroceno.

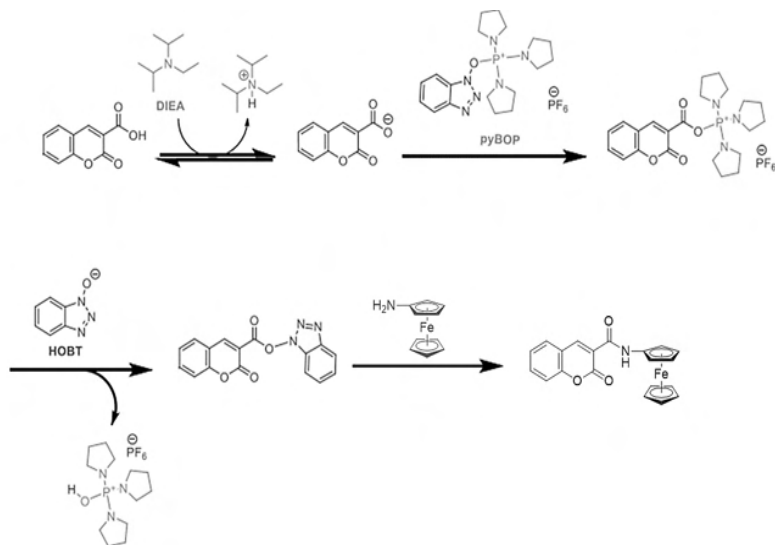
Fonte: Do autor, 2021.

O mecanismo desta reação começa com o ataque do nitrogênio a carbonila do composto com cloreto, a dupla ligação sobe e quando essa dupla volta acontece a saída do cloro, onde o mesmo pega para si o próton do nitrogênio estabilizando e formando o composto final.

A formação dessa amida contendo o ferroceno é o ligante responsável por fazer a molécula possuir propriedade de “liga” e “desliga” de sua fluorescência, ou seja, com o ferroceno “ligado” sem o ferroceno “desligado” (efeito de “*quencher*”). Segundo Chen *et al.* (2012) o ferroceno é capaz de suprimir a fluorescência de compostos, e ao reagir com substâncias oxidantes este composto produz uma nova espécie, na qual o ferroceno é convertido em um ciclopentadieno, com propriedades novamente fluorescentes.

4.3.2 ormação da amida a partir da utilização do PyBOP

O segundo caminho utiliza-se da metodologia demonstrada por Passos (2021) que é a formação de amidas e ésteres por meio de um agente de acoplamento chamado de PyBOP. Seu mecanismo acontece quando um próton do ácido carboxílico é abstraído pela base N,N-diisopropiletilamina (DIEA) deixando o oxigênio com carga negativa sobrando, logo depois é adicionado o reagente PyBOP, onde seu fósforo com carga positiva ataca o oxigênio gerando quebra da ligação P-O. Sequencialmente o grupo hidroxibenzotriazol (HOBT) adiciona-se a carboxila do intermediário, formando um intermediário. Por fim, ocorre um ataque ao grupo amina ou hidroxila e a saída do núcleo HOBT obtendo, assim, a formação do grupo amida ou éster, como pode se observar no Esquema 5.



Esquema 5 – Mecanismo proposto para a formação da amida via utilização do PyBOP

Fonte: Passos (2021) Adaptado.

4.4 Análise das sínteses

Ao comparar a molécula proposta (cumarina-amida-ferroceno) com o Luminol, que é o reagente mundialmente conhecido para detecção de sangue, seu mecanismo de identificação se baseia na presença do ferro contido no sangue, enquanto a deste trabalho em enzimas oxidativas presentes no sangue.

Por se basear apenas na presença do átomo de ferro, o luminol não sofre tanto o efeito do tempo ou de alterações dos locais contendo o sangue. Os átomos de ferro muitas vezes podem continuar no local mesmo após a limpeza de uma suposta “cena de um crime”, além de não acontecer sua degradação com o tempo, o ferro é um elemento estável, podendo assim, uma amostra de sangue ser identificada mesmo com o passar dos anos de sua presença. Ao contrário, as enzimas presentes no sangue, que levariam a oxidação do ferroceno podem não ser tão estáveis, estando desta maneira suscetíveis ao tempo e às condições.

O luminol por reagir com átomos de ferro, independentemente de sua origem, pode levar a resultados falsos positivos. A presença de ferro em amostras ou locais, mesmo não sendo provenientes do sangue podem tornar este reagente fluorescente, o que não acontece com a cumarina-amino-ferroceno. Neste composto, apenas enzimas oxidantes fariam com que sua fluorescência fosse “ligada”, pela degradação do ferroceno, desta maneira sendo o composto ativado apenas por materiais biológicos contendo estas enzimas, no caso o sangue.

Em virtude de à molécula ser ativada apenas por enzimas oxidantes uma outra

aplicação interessante seria no mapeamento de espécies oxidativas geradas durante o estresse ou durante o processo respiratório, são fatores onde ocorrem o aparecimento destes tipos de espécimes. Conseguiríamos mapear o nível de estresse das células através da intensidade da fluorescência, ou seja, quanto mais estressado mais fluorescente.

Através da leitura de artigos relacionados a síntese de cumarinas e a formação de amidas via cloreto de ácidos constatou-se que a metodologia com o cloreto de tionila usada por Chimenti *et al.* (2009) gera ácido clorídrico (HCl), a formação deste composto diminui o rendimento da reação atrapalhando o próximo passo reacional, uma vez que o composto aminoferroceno possui maior caráter básico e o HCl por ser um composto altamente reativo reage com está base, formando uma amônia, e “matando” o reagente. Além disto, percebe-se que esta via gera em um produto com maior custo quando relacionado ao luminol, assim sendo este caminho uma alternativa de pouco interesse a ser percorrida.

A metodologia do PyBop usada com sucesso por Passos (2021) demonstrou ser o caminho mais viável, ao gerar um maior rendimento da reação quando comparado com o cloreto de tionila, além de utilizar uma reação a menos, por não haver a necessidade da formação de um cloreto de ácido e por ser mais econômica. E esta reação é feita em condições mais amenas, ou seja, em menores temperaturas e sem formação de ácidos fortes em meio reacional.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, durante o trabalho percebe-se que a síntese da cumarina-amino-ferroceno utilizando qualquer um dos caminhos são possíveis de serem realizadas em laboratório, constatou-se que a via do PyBOP seria a mais interessante pelo seu maior rendimento com menor custo. Além de, abrirem as portas para uma nova aplicação, no caso detecção de espécies oxidativas em células vivas. Pode melhorar

REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE PERITOS CRIMINAIS FEDERAIS. **O Que é Perícia Criminal?**. Disponível em: <https://apcf.org.br/pericia-criminal/o-que-e-a-pericia-criminal/#:~:text=A%20pericia%20criminal%20é%20atividade,indispensável%20para%20elucidação%20de%20crimes>. Acesso em: 12 ago. de 2021.
- BORGES, F. *et al.* Simple Coumarins and Analogues in Medicinal Chemistry: Occurrence, Synthesis and Biological Activity. **Current Medicinal Chemistry**, v.12, n.8, p. 887-916, 2005.
- CHEN, S. *et al.* Spectroscopic Response of Ferrocene Derivatives Bearing a BODIPY Moiety to Water a New Dissociation Reaction. **Chem. Eur. J.**, v.18, n.3, p. 925–930, 2012.
- CHEMELLO, E. **Ciência Forense: Manchas de Sangue**. Disponível em: http://www.quimica.net/emiliano/artigos/2007jan_forense2.pdf. Acesso em: 05 mai. 2021.

CHIMENTI, F. *et al.* Synthesis, Molecular Modeling, and Selective Inhibitory Activity Against Human Monoamine Oxidases of 3-Carboxamido-7-Substituted Coumarins. **J. Med. Chem.**, v.52, n.7, p. 1935–1942, 2009.

CUNHA, S. *et al.* Síntese de Ácidos Cumarino-3-Carboxílicos e sua Aplicação na Síntese Total da Aiapina, Cumarina e Umbeliferona. **Quim. Nova**, v.38, n.8, p. 1125-1131, 2015.

DIAS, A. R. S. V. G. **Cumarinas: Origem, Distribuição e Efeitos Tóxicos.** 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2015.

FERREIRA, A. G. Química Forense e Técnicas Utilizadas em Resoluções de Crimes. **Acta de Ciências e Saúde**, v.2, n.5, 2016.

FILHO, C. R. D. e FRANCEZ, P. A. C. **Introdução à Biologia Forense.** 1. ed. São Paulo: Editora Millennium, 2016.

GARCÍA, B. C. História da Luminescência. **Circumscribere**, v.12, p. 76-83, 2012.

HOFFMANN, U. e METZLER-NOLTE, N. Use of the Sonogashira Coupling Reaction for the “Two-Step” Labeling of Phenylalanine Peptide Side Chains with Organometallic Compounds. **Bioconjugate Chem.**, v.17, n.1, p. 204–213, 2006.

JÚNIOR, E. F e RAMOS, F. B. Exames presuntivos para detecção de sangue. **Revista Jus Navigandi**, Teresina, v.17, n.3206, 2012.

KHAN, P. *et al.* Luminol-Based Chemiluminescent Signals: Clinical and Nonclinical Application and Future Uses. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v.173, n.2, p. 333–355, 2014.

KOCH, M. S. *et al.* Aspectos Gerais da Mieloperoxidase e seu Envolvimento em Doenças: Uma Breve Revisão. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.3, p. 28677-28691, 2021.

LAKOWICZ, J. R. **Principles of fluorescence spectroscopy.** 3. ed. Springer: Maryland, 2010.

LAVIS, L. D. e RAINES, R. T. Bright Building Blocks for Chemical Biology. **ACS Chemical Biology**, v.9, n.4, p. 855–866, 2014.

MIRANDA, G. E. *et al.* Detecção de Manchas de Sangue pelo Luminol Onde Houve Entintamento das Paredes – Estudo de Caso. **Rev. Bras. Crimin**, v.5, n.1, p. 14-17, 2016.

NICELL, J. A. e WRIGHT, H. A Model of Peroxidase Activity with Inhibition by Hydrogen Peroxide. **Enzyme and Microbial Technology**, New York, v.21, p. 302-310, 1997.

NOGUEIRA, F. M. **Síntese, Caracterização e Estudo Fotofísico de Potenciais Sensores Fluorescentes Derivados de Cumarina.** 2019. Dissertação. (Mestrado em Química) - UNB, Brasília, 2019.

PASSOS, S. T. A. **Design Racional de Híbridos Fluorescentes de Cumarinas para Aplicação em Bioimageamento.** 2021. Dissertação (Doutorado em Química) – UNB, Brasília, 2021.

RAUNIO, H.; PENTIKÄINEN, O.; JUVONEN, R. O. Coumarin-Based Profluorescent and Fluorescent Substrates for Determining Xenobiotic-Metabolizing Enzyme Activities In Vitro. **Int. J. Mol. Sci.**, v.21, n.13, p. 4708, 2020.

SCHMIDT, T. F. **Estudo da Interação da Peroxidase de Raiz Forte em Interfaces Nanoestruturadas**. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia dos Materiais) – IFSC/USP, São Carlos, 2008.

SHIRO, G. **Collection and Preservation of Blood Evidence from Crime Scenes**. Disponível em: <https://www.crime-scene-investigator.net/blood.html>. Acesso em: 07 jun. de 2021.

SKOOG *et al.* **Fundamentos de Química Analítica**. 8. ed. São Paulo: Editora Thomson, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA. **Luminol, C₈H₇N₃O₂**. Disponível em: http://qnint.s bq.org.br/qni/popup_visualizarMolecula.php?id=2eLGFd_XXUgSeHHije-NELsm90_5K5cJ9WW6kav-5rHZOiZWY-qFIWyOKxwCd6lYFU8FOIG96GJ_-ws_EWRXJA==. Acesso em: 24 de out. de 2021.

SONG, A.; WANG, X.; LAM, K. S. A convenient synthesis of coumarin-3-carboxylic acids via Knoevenagel condensation of Meldrum's acid with ortho-hydroxyaryl aldehydes or ketones. **Tetrahedron Letters**, v.44, n.9, p. 1755–1758, 2003.

SOUZA, L. G.; RENNÓ, M. N.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Coumarins as Cholinesterase Inhibitors: A Review. **Chemico-Biological Interactions**, v.254, p. 11-23, 2016.

STOICA, B. A. *et al.* Improving Luminol Blood Detection in Forensics. **Journal of forensic sciences**, v.61, n.5, p. 1331–1336, 2016.

TOBE, S. S. *et al.* Evaluation of Six Presumptive Tests for Blood, Their Specificity, Sensitivity, and Effect on High Molecular-Weight DNA. **Journal of forensic sciences**, v.52, n.1, p. 102-109, 2007.

VASCONCELLOS, F. A. e PAULA, W. X. Aplicação Forense do Luminol—Uma Revisão. **Revista Criminalística e Medicina Legal**, v.2, n.1, p. 28–36, 2017.

XIAO, J. M. *et al.* Novel Fluorescent Cephalosporins: Synthesis, Antimicrobial Activity and Photodynamic Inactivation of Antibiotic Resistant Bacteria. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.59, p. 150-159, 2013.

CAPÍTULO 9

IDENTIFICAÇÃO DAS FUNÇÕES CANÔNICAS E NÃO-CANÔNICAS DE SNORNAS ASSOCIADOS A CÂNCERES: UMA BREVE DESCRIÇÃO DA LITERATURA

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 07/02/2022

Wesliany Everton Duarte

Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

São Luís, Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/0501265944470874>

Eldevan da Silva Barbosa

Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)

Zé Doca, Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/8385390184626284>

Francisca de Brito Souza Araújo

Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)

Zé Doca, Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/3517596979383542>

Larissa Rodrigues de Sousa

Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)

Zé Doca, Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/5592182089146389>

Wemerson Matheus Matos Silva

Faculdade Supremo Redentor (FACSUR)

Pinheiro, Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/9276839526173882>

Ana Gabrielly de Melo Matos

Universidade Estadual do Maranhão (UEMA) /

Departamento de Ciências Exatas e Naturais

Bacabal, Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/1409134844631350>

Amanda Marques de Sousa

Universidade Federal do Pará (UFPA)

Belém, Pará

<http://lattes.cnpq.br/4364343735188173>

Thaís da Conceição da Silva

Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)

Zé Doca, Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/9979829834124140>

Jaqueline Diniz Pinho

Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)

Zé Doca, Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/6694295336757147>

Alania Frank Mendonça

Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)

Zé Doca, Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/3865263332119363>

Ana Carla Silva Jansen

Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)

Zé Doca, Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/4905415169864624>

Eleilde Almeida Araújo

Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

São Luís, Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/1999200802746140>

RESUMO: Os pequenos RNAs nucleares (snoRNAs) pertencem a classe de RNAs não codificantes (ncRNA) e estão envolvidos em diferentes processos, especialmente no processamento de RNAs ribossômicos (rRNAs), RNAs mensageiros (mRNAs) e outros ncRNAs. Estudos recentes têm apontado que os snoRNAs teria funções não-canônicas, como: regular a estrutura da cromatina, ser precursor de miRNAs e piRNAs, splicing alternativo, mediadores de estresse oxidativo, também podem ser processados em pequenos RNAs semelhantes

a microRNAs e piRNAs, além de outras funções desconhecidas. Neste contexto, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão integrativa quanto às funções canônicas e não-canônicas de snoRNAs cuja alteração na expressão já foi associada a câncer. Foram selecionados 25 artigos onde havia relatos sobre a participação dos snoRNAs em câncer e/ou sobre a sua função como microRNAs ou piRNAs, cuja fonte de pesquisa foi o Pubmed. Para identificação das funções canônicas foi utilizado as ferramentas de bancos de dados online. Conforme os dados analisados na literatura, identificamos que cerca de 17 snoRNAs já foram abordados em diversos cânceres, entre eles estão o câncer de próstata e o câncer de pulmão, verificamos que o SNORA42 e SNORD78 foram os mais abordados. Foi observado ainda que o SCARNA15 (ACA45) e SNORD75 possuem função como microRNAs e piRNAs, respectivamente. Sobre as funções canônicas, os mais relatados foram SNORD44 e SNORD50A. Estes dados demonstram a diversidade de funções dos snoRNAs, além disso, o estudo destas biomoléculas pode ajudar a elucidar o processo de tumorigênese e progressão do câncer.

PALAVRAS-CHAVE: biomarcadores, cânceres, sdRNAs, snoRNAs, epigenética

ABSTRACT: Small nuclear RNAs (snoRNAs) belong to the class of non-coding RNAs (ncRNA) and are involved in different processes, especially in the processing of ribosomal RNAs (rRNAs), messenger RNAs (mRNAs) and other ncRNAs. Recent studies have pointed out that snoRNAs have non-canonical functions, such as: regulating the structure of chromatin, being a precursor of miRNAs and piRNAs, alternative splicing, mediators of oxidative stress, they can also be processed into small RNAs similar to microRNAs and piRNAs, in addition to of other unknown functions. In this context, this work aims to carry out an integrative review regarding the canonical and non-canonical functions of snoRNAs whose alteration in expression has already been associated with cancer. Twenty-five articles were selected where there were reports on the participation of snoRNAs in cancer and/or on their function as microRNAs or piRNAs, whose research source was Pubmed. To identify the canonical functions, online database tools were used. According to the data analyzed in the literature, we identified that about 17 snoRNAs have already been addressed in several cancers, among them are prostate cancer and lung cancer, we found that SNORA42 and SNORD78 were the most addressed. It was also observed that SCARNA15 (ACA45) and SNORD75 function as microRNAs and piRNAs, respectively. About the canonical functions, the most reported were SNORD44 and SNORD50A. These data demonstrate the diversity of functions of snoRNAs, in addition, the study of these biomolecules can help to elucidate the process of tumorigenesis and cancer progression.

KEYWORDS: biomarkers, cancers, sdRNAs, snoRNAs, epigenetics

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Epigenética

A epigenética é caracterizada como um conjunto de modificações que ocorrem no fenótipo, precisamente na função do gene e que não interfere na sequência de bases do DNA, podendo ser herdados (FANTAPPIÉ, 2013). O estudo da epigenética foi refinado para

refletir os crescentes insights moleculares (HARVEY, Z.H et al., 2018). As modificações epigenéticas são hereditárias, porém durante o desenvolvimento embrionário, várias das marcas epigenéticas parentais são deletadas e redefinidas, algumas dessas modificações que podem ser resultantes da resposta imune a estímulos têm potencial para escapar da remodelação e serem transmitidas para as gerações subsequentes que não são expostas a esses estímulos (SEN, R. et al., 2021). Dentre as principais alterações epigenéticas causadas pela modulação da expressão gênica, estão a metilação de DNA, modificações de histonas e RNAs não codificantes (ncRNAs), sendo estes mecanismos importantes para a regulação epigenética (OLIVEIRA et al., 2010). Desse modo, essas alterações na regulação epigenética conduz a diversas doenças como, doenças neurodegenerativas, como: Alzheimer, mal de Parkinson, doença de Huntington, além de distúrbios do desenvolvimento e o câncer (GHOSH, P. et al., 2021; SEN, R. et al., 2021).

1.2 RNAs não codificantes

Com o avanço da tecnologia foi possível conhecer melhor os ncRNAs, vistos que por muito tempo eles foram considerados como “lixo”, porém essas biomoléculas desempenham um papel crucial na regulação gênica, além de estarem em maior quantidade no genoma dos seres multicelulares (LINS, 2018).

Atualmente os ncRNAs são classificados de acordo com o seu comprimento, os pequenos RNAs não codificantes (sncRNAs) com até 200 nucleotídeos; e os RNAs longos não codificantes (lncRNAs) com mais de 200 nucleotídeos (ARAÚJO, V. C. S. 2017). Existem diversas famílias de sncRNAs em mamíferos, sendo algumas delas: microRNAs (miRNAs), RNAs de interferência pequenos (siRNAs), RNAs que interagem com proteínas PIWI (piRNAs), RNAs nucleolares pequenos (snoRNAs), RNA ribossomal (rRNA) e RNA transportador (tRNA) (LE THOMAS et al., 2014). As diferentes famílias de sncRNAs possuem diferentes funções, como: modificação de outros RNAs (por exemplo, snoRNAs) e regulação da transcrição (por exemplo, miRNAs, siRNAs e tRNA) (GRIFFITHS-JONES, 2004).

Diferentes grupos de pesquisa têm demonstrado a importância dos ncRNAs na regulação da expressão gênica em vias metabólicas fundamentais, tais como tradução, replicação, diferenciação e apoptose. Estas moléculas também são fundamentais no desenvolvimento de diferentes doenças, tais como câncer, Alzheimer e doenças cardiovasculares (TAFT et al. 2010).

1.3 SnoRNAs

Os pequenos RNAs nucleolares (snoRNAs) estão dentro da classe dos sncRNAs. Há três classes de snoRNAs: H/ACA box (SNORA), C/D box (SNORD) e os pequenos RNAs corpo de Cajal (scaRNAs) (MOURKSI et al., 2020). Estas biomoléculas são amplamente distribuídas no nucléolo das células eucarióticas (ESTELLER, 2011).

A maioria dos snoRNAs estão codificados em regiões intrônicas de genes codificadores ou de lncRNAs, e um pequeno grupo de snoRNAs são originados nas regiões intergenéticas (MANNOR et al. 2012), as exceções são os snoRNAs SNORD3, SNORD8, SNORD13 e SNORD118, que possuem promotores próprios (FALALEEVA et al. 2017) e são transcritos pela RNA polimerase II (FALALEEVA & STAMM 2013). Após serem transcritos e processados, os snoRNAs podem permanecer no núcleo ou serem direcionados a outros compartimentos celulares onde dão origem a outros sncRNAs com diferentes funções (FALALEEVA & STAMM 2013).

A expressão destas biomoléculas pode ser modificada por uma variedade de mudanças genéticas tais como: a) superexpressão; b) translocação; c) mutações, e, d) variações do número de cópias (DSOUZA et al., 2021). Mecanismos epigenéticos, também podem alterar a expressão gênica como; a) metilação do DNA; e b) modificação de histonas (DSOUZA et al., 2021; STEPANOV et al., 2015).

Historicamente, a primeira doença humana associada ao snoRNA descrita é a síndrome de Prader-Willi (PWS), uma doença genética rara caracterizada por hipotonia e hiperfagia (LEUNG et al., 2009). Assim, alterações genéticas nos snoRNAs podem ter um impacto mais amplo no sistema celular e fisiológico, podendo assim levar a patologias (STEPANOV et al., 2015; DEOGHARIA & MAJUMDER, 2019).

1.4 Diversidade de função dos snoRNAs

A função mais bem caracterizada dos snoRNAs é guiar a modificação química de outras espécies de RNA, incluindo RNAs ribossômicos, RNAs de transferência e pequenos RNAs nucleares. Estas biomoléculas desempenham um papel crucial na biogênese dos ribossomos e modificações pós-transcricionais de RNAs, essa ação canônica é realizada através da interação física entre os snoRNAs e seus alvos pelo pareamento de bases Watson-Crick (MCMAHON et al., 2019; BERGERON, D. et al., 2020).

Além das funções supracitadas, a literatura também aponta sobre as seguintes funções: acetilação de rRNA, metilação de tRNA, regulação da abundância de mRNA, reguladores da homeostase do colesterol e reguladores do estresse metabólico e oxidativo, regular a estrutura da cromatina, splicing alternativo ser precursor de miRNAs e piRNAs (MLECZKO, A.M et al., 2016; BRATKOVIC, T. et al., 2020; DSOUZA et al., 2019).

A capacidade de exercer essas atividades por esta biomolécula têm chamado atenção substancial, pois evidências crescentes mostram que quando se encontram desreguladas, podem participar do processo carcinogênico (ZHANG, D et al., 2015). Neste contexto, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão integrativa quanto às funções canônicas e não-canônicas de snoRNAs cuja alteração na expressão já foi associada a câncer.

2 | METODOLOGIA

Foram selecionados 25 artigos onde havia relatos sobre a participação dos snoRNAs em câncer e/ou sobre a sua função como microRNAs ou piRNAs, cuja fonte de pesquisa foi o Pubmed. Para identificação das funções canônicas foi utilizado as ferramentas de bancos de dados online, como: snoRNABase (<https://www-snoRNA.biotoul.fr/>) e o RNA central (<https://rnacentral.org/>). Para esta revisão, utilizamos como critério de seleção snoRNAs que apresentavam três ou mais relatos na literatura.

3 | RESULTADOS

De acordo com o observado na literatura, cerca de 17 snoRNAs já foram abordados em câncer, aqueles que mais se destacaram foram: SNORA42 e SNORD78, os quais tiveram relatos em câncer de pulmão e câncer de próstata. Além disso, quanto à função de microRNAs e piRNAs, destacaram-se SCARNA15 (ACA45) e SNORD75. (Tabela 01).

Referências	Função não- canônica	snoRNAs	Função canônica
Zheng. et al., (2015).	Atua na transição epitélio-mesenquimal (EMT) e na proliferação de células tumorais através da parada do ciclo celular em câncer de pulmão.	SNORD78	Orientar a metilação 2'O-ribose de 28S rRNA G4593
Gao et al., 2015	Associados a fatores de pior prognóstico de câncer de pulmão.		
Martens-Uzonova et al., 2015	Associado a pior prognóstico de câncer de próstata (CaP).		
Lópes-Corral, L. et al., (2012).	Superexpressão em mieloma múltiplo	SNORD27	Guiar a metilação 2'O-ribose de 18S rRNA A27
Mleczko, A.M. et al., (2016).	Papel de microRNAs		
Mleczko, A.M. et al., (2016).	Papel de microRNAs	SNORD15A	Guiar a metilação 2'O-ribose de 28S rRNA A3764
Mleczko, A.M. et al., (2016).	Papel de microRNAs	SCARNA15 (ACA45)	Guiar a pseudorilatação do resíduo U37 do snRNA spliceossomal U2
Mleczko, A.M. et al., (2016).	Papel de microRNAs	SNORA81	Previsto para guiar a pseudouridilatação de 28S rRNA U4606
Liang, J et al., (2019).	Deleção inibiu a tumorigenicidade de células de câncer de mama <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	SNORD3A (U3)	SnoRNAs órfão
Wang et al., (2019).	Potencial biomarcador em amostras não-invasivas em câncer de pulmão		
Mleczko, A.M. et al., (2016).	Papel de microRNAs		

Wang et al., (2019).	Associado a fatores de pior prognóstico em câncer gástrico	SNORD118 (U8)	SnoRNAs órfão
Liang, J et al., (2019).	Deleção inibiu a tumorigenicidade de células de câncer de mama <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>		
Wang et al, (2021)	Potencial biomarcador em amostras não-invasivas em câncer de pulmão	SNORD83A	SnoRNAs órfão
Patterson, D.G et al., (2017).	Semelhante a microRNA. Capaz de promover a invasão de células de câncer de mama.	SNORD93 (HBII-316)	Guiar a metilação da 2'O-ribose de 18S rRNA A576
He, X. et al., (2015).	Função semelhante a piRNA.	SNORD75	Orientar a metilação 2'O-ribose de 28S rRNA C4032.
Ding et al., (2020).	Associado a fatores de pior prognóstico em carcinoma hepatocelular.	SNORD31	Guiar a metilação 2'O-ribose de 28S rRNA G4166
Yuan, S et al., (2017)	Baixa expressão em tecidos de câncer de mama e câncer de cabeça e pescoço.	SNORD44	Orientar a metilação 2'O-ribose de 18S rRNA A166
Yi et al., (2018)	Potencial biomarcador para prognóstico de CaP	SNORA42	Guiar a pseudouridilação dos resíduos U109 e U572 de 18S rRNA
Okugawa. et al., (2017).	Potencial biomarcador para recorrência e prognóstico em pacientes com câncer colon-retal.		
Mannor et al., (2014).	Redução dos níveis de transcrição de genes como: OCT4, SOX2, NOTCH1, NANOG, SMO e ABCG2 em câncer de pulmão.		
Yang et al., (2017).	Associados a fatores de pior prognóstico em câncer colon-retal.	SNORD33	Guiar a metilação 2'O-ribose de 18S rRNA U1326
Lião. et al., (2010).	Sensibilidade e especificidade na distinção de tecido tumoral e não-tumoral em câncer de pulmão.		

Lião. et al., (2010).	Potencial biomarcador para detecção precoce de câncer de pulmão de células não pequenas.	SNORD76	Guiar a metilação 2'O-ribose de 28S rRNA A2350
Chen, L.Y. et al., (2015).	Proliferação e transição epitélio-mesenquimal via Wnt/B-catenina em câncer Hepatocelular		
Jung, Park. (2020).	Atua como um supressor tumoral no glioblastoma.		
Yoshida et al., (2021).	Potencial biomarcador para prognóstico em câncer colon-retal.	SNORA21	Prevê que guie a pseudoridelação dos resíduos U4401 e U4470 de 28S rRNA.
Qin et al., (2019).	Alta expressão associada e marcadores envolvidos em transição epitélio-mesenquimal em câncer de vesícula biliar.		
Gao et al., (2015).	Associados a fatores de pior prognóstico em câncer de pulmão		
Dong. et al., (2021)	Potencial biomarcador em amostras não-invasivas em câncer de pulmão.	SNORD55	Guiar a metilação 2'O-ribose de 28S rRNA C2791
Crea. et al., (2016).	Associado a migração e proliferação celular em câncer de próstata.		
Zhang et al., (2020).	Proliferação, Migração e Invasão celular em câncer colon-retal.	SNORA71A	Guiar a pseudouridilatação de U406 em 18S rRNA
Hu et al., (2022).	Associado a metástase em câncer de mama.		
Dong. et al., (2009).	Potencial supressor tumoral em câncer de próstata	SNORD50A	Guiar a metilação 2'O-ribose de 28S rRNA C2848 e G2863.
MacMahon et al., (2019).	Associado ao pior prognóstico e medeia a atividade oncogênica de RAS em câncer Hepatocelular.	SNORA24	Prevê que guie a pseudoridelação dos resíduos U863 e U609 de 18S rRNA.

Tabela 01: snoRNAs relatados em cânceres e com funções semelhantes a microRNA e piRNA.

Fonte: criado pelo autor com base em relatos encontrados na literatura.

4 | DISCUSSÃO

O estudo dos snoRNAs podem abrir caminho para aplicações clínicas inovadoras, tanto como biomarcadores quanto como alvos terapêuticos, desde sua descoberta esses sncRNAs têm sido considerados para estudo, a fim de entender o seu papel funcional em condições normais e patológicas (STEPANOV et al., 2015; DEOGHARIA & MAJUMDER, 2019). Neste contexto é importante entender as funções destas biomoléculas.

Os dados apresentados nesta revisão de literatura confirmam que os fragmentos gerados a partir dos snoRNAs (sdRNAs), como microRNAs e piRNAs são capazes de regular a expressão gênica, além de estarem relacionados a patologias como o câncer

(WAJAHAT, M et al., 2021). Dentre aqueles observados na literatura, destaca-se ACA45, que tem com a capacidade de inibir a atividade de CDC2L6, em um padrão semelhante ao microRNA (MLECZKO, A.M. et al., 2016). U3 também é capaz de interagir Argonata 2 nos complexos de silenciamento induzidos por RNA (RISC) (ISMAEL, H. et al., 2016).

Além dos trabalhos supracitados, SNORD78 e SNORD44, são capazes de produzirem um fragmento de 28 nt de comprimento, sendo denominados de sd78-3' e sd44-5', respectivamente, esses sdRNAs foram fortemente regulados positivamente em amostras de tecido maligno em comparação com o normal (MARTENS-UZUNOVA, E.S. et al., 2015). E, SNORD93, por sua vez, gera sdRNA-93, cuja expressão foi mais evidente em células metastáticas quando comparado com células de tumor primário. Neste mesmo trabalho foi observado que a inibição desse sdRNA diminuiu a invasão de células do câncer de mama (PATTERSON, D.G et al., 2017).

Os snoRNAs também podem apresentar funções semelhantes a piRNAs como é o caso do SNORD75, no qual foi relatado que a expressão de pi-sno75 nas células do câncer de mama é muito menor do que nos tecidos normais, enquanto a sua superexpressão em células cancerosas leva à regulação positiva de TRAIL, o qual pode desencadear a via extrínseca da apoptose pela ligação de seus receptores DR4 e DR5 (HE, X et al., 2015).

Os pequenos RNAs nucleolares também possuem papel importante na regulação de processamento e edição de mRNA, por exemplo o SNORD115 regula o splicing alternativo de cinco pré-mRNAs, a saber: *DPM2*, *TAF1*, *RALGPS1*, *PBRM1* e *CRHR1* (LIANG, J et al., 2019). Em um estudo realizado por Falaleeva, M et al., (2015) revelaram que o SNORD115 e SNORD116 influenciam os níveis de expressão de vários genes e modificam a atividade de cada um. Além deste dois, o SNORD27 também regula o splicing alternativo do pré-mRNA, como: *E2F7*, *MAP4K3*, *ZBTB37*, *FER* e *ABCA8* direcionando a interação RNA-RNA (CHUANG, T.D. et al., 2018).

Além de outras funções, os snoRNAs também têm sido considerados como potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos de câncer (LIANG, J et al., 2019). Dentre estes é possível destacar: SNORD33, SNORD66 e SNORD76, os quais foram superexpressos em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), sendo a expressão detectável também no plasma (LIANG, J et al., 2019). Em câncer de pulmão já foi observado também a alteração de SNORA42, sendo a expressão deste snoRNAs associado com fatores de pior prognóstico (MEI, Y.P. et al., 2012).

Estas biomoléculas também estão envolvidas com vias pró-oncogênicas inflamatórias, como a via TNF α , conforme observado com o SNORA55 em câncer de próstata (CREA et al., 2016). Ainda mais os snoRNAs encontram-se associados a fatores cruciais no processo de carcinogênese, como metástase e proliferação. A título de exemplo: SNORA15, SNORA41 e SNORD33 cuja expressão foi observada alterada em tecidos cancerosos e associados a linfonodos metastáticos e grau de diferenciação (Yang et al., 2017). Em relação a proliferação foi observado, que a inibição do SNORD78, suprimiu a

proliferação de células tumorais de pulmão por meio da indução da parada do ciclo celular, ademais, essa biomolécula atua na transição epitelial-mesenquimal (EMT) (ZHENG et al., 2015).

Em nossa investigação realizada no snoRNABase identificamos que U3 e U8 não possuem alvos descritos na literatura. Todavia a literatura relata que estas biomoléculas apresentam uma alta expressão em câncer de mama, enquanto, a depleção destes snoRNAs inibiu a tumorigenicidade *in vivo* e *in vitro* (LIANG, J et al., 2019).

5 | CONCLUSÃO

Analisando os dados encontrados podemos concluir que apesar das funções dos snoRNAs não serem totalmente compreendidas, essa biomolécula demonstra uma diversidade de funções, podendo participar desde a regulação de outros RNAs não codificantes, atuar como microRNAs e piRNAs, e quando desreguladas podem participar do processo de carcinogênese e progressão do câncer. As buscas pelas funções dessas biomoléculas se fazem necessário para compreendermos melhor cada atividade em que ela atua, além de oferecer novos biomarcadores de diagnóstico.

REFERÊNCIAS:

- ARAÚJO, V. C. S. Análise de RNAs longos não codificantes do genoma de *Arabidopsis thaliana* (L.) Heynh. 2017. 80 f. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2017.
- BERGERON, D. et al. Small nucleolar RNAs: continuing identification of novel members and increasing diversity of their molecular mechanisms of action. **Biochem Soc Trans** v.48 (2): p. 645–656. 2020.
- BRATKOVIC, T. et al. Diversidade funcional de pequenos RNAs nucleolares, **Nucleic Acids Research**, V. 48(4),p. 1627–1651. 2020.
- CHEN, L.Y. et al. SNORD76, a box C/D snoRNA, acts as a tumor suppressor in glioblastoma. **Scientific Reports**. 2015
- CREA, F. et al. Integrated analysis of the prostate cancer small-nucleolar transcriptome reveals SNORA55 as a driver of prostate cancer progression. **Molecular oncology**, v.10(5), v. 693-703. 2016.
- CHOW, R.D. et al. Sno-derived RNAs are prevalent molecular markers of cancer immunity. **Oncogene**. v. 37(50) p.6442-6462. 2018.
- CHUANG, T.D, et al. Next-generation sequencing reveals differentially expressed small noncoding RNAs in uterine leiomyoma. **Fertil Steril**. 2018.
- DEOGHARIA & MAJUMDER. et al. Guide snoRNAs: Drivers or passengers in human disease? **Biology (Basel)**, v.8, 2019.
- DING, Y. et al. Revealing the clinical significance and prognostic value of small nucleolar RNA SNORD31 in hepatocellular carcinoma. **Bioscience Reports**, v. 40(7), 2020.

- DONG, X. et al. SnoRNA U50 is a candidate tumor-suppressor gene at 6q14. 3 with a mutation associated with clinically significant prostate cancer. **Human molecular genetics**, v.17(7), p.1031-1042. 2008.
- DONG, X. et al. Tumor-educated platelet SNORD55 as a potential biomarker for the early diagnosis of non-small cell lung cancer. **Thoracic Cancer**, v.12(5), p. 659-666. 2021.
- DSOUZA, V. L. et al. Small nucleolar RNA and its potential role in breast cancer – A comprehensive review. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)**. v.1885 (1), p. 188501, 2021.
- ESTELLER, M. Non-coding RNAs in human disease. **Nature Review Genetics**. v.12(12), p.861-874, 2011.
- FANTAPPIÉ, M. Epigenética e Memória Celular. **Revista Carbono**.n.3, 2013.
- FALALEEVA, M, STAMM S. Processing of snoRNAs as a new source of regulatory noncoding RNAs. **BioEssays**. v.35(1), p.46–54, 2013.
- FALALEEVA, M. et al. SNORD116 and SNORD115 change expression of multiple genes and modify each other's activity. **Gene**. v. 10 (2). 2015.
- FALALEEVA, M. et al. C/D-box snoRNAs form methylating and non-methylating ribonucleoprotein complexes: Old dogs show new tricks. **BioEssays**. v.39(6), 2017.
- GAO. et al. Genome-wide small nucleolar RNA expression analysis of lung cancer by next-generation deep sequencing. **International journal of cancer**, v. 136(6), p.623-629. 2015.
- GHOSH, P. et al. Neurodegeneration and epigenetics: A review. **Neurologia** (Engl Ed). 2021.
- GRIFFITHS-JONES S. Rfam: annotating non-coding RNAs in complete genomes. **Nucleic Acids Research**. v.33, p.121–124. 2004.
- HARVEY, Z.H et al. Protein-Based Inheritance: Epigenetics beyond the Chromosome. **Molecular cell** v. 69,2 p. 195-202. 2018.
- HE, X et al. Um RNA Lnc (GAS5) / piRNA derivado de SnoRNA induz a ativação do gene TRAIL por meio do recrutamento específico de complexos MLL / tipo COMPASSO. **Nucleic Acids Res** . v.43 (7): p. 3712-3725. 2015.
- HUANG C, et al. A snoRNA modulates mRNA 3' end processing and regulates the expression of a subset of mRNAs. **Nucleic Acids Res**. v. 6;45(15): p. 8647-8660. 2017.
- HU, T. et al. Small nucleolar RNA SNORA71A promotes epithelial-mesenchymal transition by maintaining ROCK2 mRNA stability in breast cancer. **Mol Oncol**. 2022
- ISMAEL, H. et al. "Regulation of the U3-, U8-, and U13snoRNA Expression by the DEAD Box Proteins Ddx5/Ddx17 with Consequences for Cell Proliferation and Survival." **Non-coding RNA** v. 2,4 11. 2016.
- JIN, H. et al. Case Report: Clinical Features of Childhood Leukoencephalopathy With Cerebral Calcifications and Cysts Due to *SNORD118* Variants. **Front Neurol**. 2021.

- JUNG, Y. S., & Park, J. I. Wnt signaling in cancer: therapeutic targeting of Wnt signaling beyond β -catenin and the destruction complex. **Experimental & Molecular Medicine**, v.52(2), p.183-191. 2020.
- KIM, Y. et al. Epigenetic therapy of Prader-Willi syndrome. **Transl Res.** v. 208: p.105-118. 2019
- LE THOMAS, A. *et al.* To be or not to be a piRNA: genomic origin and processing of piRNAs. **Genome Biology**.v.15(1), p.204, 2014.
- LEUNG, R.O. *et al.* Lasalle, Imprinting regulates mammalian snoRNA-encoding chromatin decondensation and neuronal nucleolar size, **Human Molecular Genetics**. v.18,p.4227–4238, 2009.
- LIANG, J, et al. Small Nucleolar RNAs: Insight Into Their Function in Cancer. **Front Oncol.** v. 9: p.587. 2019.
- LIÃO J. et al et al. Small nucleolar RNA signatures as biomarkers for non-small-cell lung cancer. **Molecular cancer**, v.9(1), p.1-10. 2010.
- LINS, Paulo Roberto Branco. **Descobrimos redes de associação envolvendo miRNAs e lincRNAs humanos através de uma análise de eQTL**. Dissertação (Mestrado em Bioinformática) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018.
- LÓPEZ-CORRAL, L. et al. Genomic analysis of high-risk smoldering multiple myeloma. **Haematologica**. 2012.
- MANNOOR, K. *et al.* Small nucleolar RNAs in cancer. **Biochimica et Biophysica Acta**.v.1826(1), p.121–128, 2012.
- MANNOOR, K et al. Small nucleolar RNAs in cancer. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, v. 1826(1), p. 121-128. 2012.
- MANNOOR, K et al. Small nucleolar RNA signatures of lung tumor-initiating cells. **Molecular cancer**, v. 13(1), p.1-12. 2014.
- MARTENS-UZUNOVA, E.S, et al. A produção de RNA derivado de snoRNA C/D-box está associada à transformação maligna e progressão metastática no câncer de próstata. **Oncotarget** . v. 6(19) p.17430-17444. 2015.
- MCMAHON, M. et al. A single H/ACA small nucleolar RNA mediates tumor suppression downstream of oncogenic RAS. **Elife**, v.8, 2019.
- MEI, Y.P. et al. Small nucleolar RNA 42 acts as an oncogene in lung tumorigenesis. **Oncogene**. 2012
- MOURKSI, N.E H et al. “snoRNAs Offer Novel Insight and Promising Perspectives for Lung Cancer Understanding and Management. **Cells** vo 9,3 p. 541 . 2020.
- MCMAHON, M. et al. A single H/ACA small nucleolar RNA mediates tumor suppression downstream of oncogenic RAS. **Elife**, v.8, p. e48847, 2019.
- MLECZKO, A.M. et al. When small RNAs become smaller: emerging functions of snoRNAs and their derivatives. **Acta Biochim**; v.63(4):601-607. 2016.
- OLIVEIRA, N. F. et al. Metilação de DNA e Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia** v.56, ed.4, p.493-499, 2010.

OKUGAWA, Y. et al. Clinical significance of SNORA42 as an oncogene and a prognostic biomarker in colorectal cancer. **Gut**, v. 66(1), p.107-117. 2017.

PATTERSON, D. G et al. Human snoRNA-93 is processed into a microRNA-like RNA that promotes breast cancer cell invasion. **NPJ breast cancer** v. 3 25. 2017.

QIN, Y et al. Overexpression of SNORA21 suppresses tumorigenesis of gallbladder cancer in vitro and in vivo. **Biomed Pharmacother**. 2019.

SEN, R. et al. Do Transgenerational Epigenetic Inheritance and Immune System Development Share Common Epigenetic Processes?. **Journal of developmental biology** v. 9,2 20. 2021.

SHAN, Y. et al. SNORA42 promotes oesophageal squamous cell carcinoma development through triggering the DHX9/p65 axis. **Genomics** v. 113,5. 2021

STEPANOV, G.A, *et al.* Regulatory role of small nucleolar RNAs in human diseases. **BioMed Research International**. 2015.

TAFT, R. *et al.* Non-coding RNAs: regulators of disease. **The Journal of Pathology**. v.220, p.126–139, 2010.

THORENOOR N, SLABY O. Small nucleolar RNAs functioning and potential roles in. **Tumor Biology**.v.36(1),p. 41-53, 2015.

YANG, X, et al. SnoRNAs are involved in the progression of ulcerative colitis and colorectal cancer. **Dig Liver Dis**. 2017.

Yi, C. et al. SNORA42 enhances prostate cancer cell viability, migration and EMT and is correlated with prostate cancer poor prognosis. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 102, p.138-150. 2018.

YOSHIDA, K. et al. SNORA21—an oncogenic small nucleolar RNA, with a prognostic biomarker potential in human colorectal cancer. **EBioMedicine**, v. 22, p. 68-77. 2017.

YUAN, S. et al. An Oncolytic Adenovirus Expressing SNORD44 and GAS5 Exhibits Antitumor Effect in Colorectal Cancer Cells. **Hum Gene Ther**. v. 8: p. 690-700. 2017.

WANG, X. et al. Identification of eight small nucleolar rnas as survival biomarkers and their clinical significance in gastric cancer. **Frontiers in oncology**, v. 9, p. 788. 2019.

WAJAHAT, M. et al. Emerging Functions for snoRNAs and snoRNA-Derived Fragments. **Int J Mol Sci**. v. 19. 2021.

ZHANG, D.*et al.* Small nucleolar RNA 78 promotes the tumorigenesis in non-small cell lung cancer. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**. Cancer Res. v.34(1), p. 49, 2015.

ZHANG, Z et al. SNORA71A promotes colorectal cancer cell proliferation, migration, and invasion. **BioMed Research International**, 2020.

ZHENG, D et al. “Small nucleolar RNA 78 promotes the tumorigenesis in non-small cell lung cancer.” **Journal of experimental & clinical cancer research : CR** v. 34,1 49. 2015.

CAPÍTULO 10

DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES COSMECÊUTICAS SUSTENTÁVEIS USANDO ATIVOS DE ORIGEM MICROBIANA E VEGETAL

Data de aceite: 01/02/2022

Julia Klarosk Helenas

Departamento de Bioquímica e Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/0123458918932119>

Cristiani Baldo

Departamento de Bioquímica e Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/7405984333346151>

Audrey Alesandra Stingham Garcia Lonni

Departamento de Ciências Farmacêuticas
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/3926549183102595>

Maria Antonia Pedrine Colabone Celligoi

Departamento de Bioquímica e Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/8103146519423861>

RESUMO: Atualmente, o mercado de produtos de higiene pessoal e cosmético tem buscado ingredientes multifuncionais que reflitam no bem-estar dos consumidores e que não agridam o meio ambiente. Neste sentido, ativos de origem microbiana como os biossurfactantes e exopolissacarídeos se destacam como biomoléculas para o desenvolvimento de produtos cosmeceúticos pelas suas propriedades biológicas, biodegradabilidade e sustentabilidade.

Além disso, os óleos essenciais e extratos vegetais são amplamente utilizados em formulações cosméticas, pois além de fornecer fragrância natural agregam propriedades terapêuticas às formulações. Desta forma, a combinação de ativos microbianos e vegetais pode resultar em produtos dermocosméticos inovadores, sustentáveis, naturais e multifuncionais. Neste capítulo descrevemos a Biotecnologia como importante aliada no desenvolvimento de formulações cosmeceúticas com princípios ativos naturais e com menor impacto ao meio ambiente.

PALAVRAS-CHAVE: cosméticos, biossurfactantes, exopolissacarídeos, óleos essenciais, antioxidante, antimicrobiano.

DEVELOPMENT OF SUSTAINABLE COSMECEUTICAL FORMULATIONS USING MICROBIAL AND VEGETABLE ACTIVES

ABSTRACT: Currently, the personal care and cosmetic products market has been searching for multifunctional ingredients that reflect the well-being of consumers and that do not harm the environment. In this sense, microbial actives as biosurfactants and exopolysaccharides stand out as biomolecules for the development of cosmeceuticals due to their biological properties, biodegradability and sustainability. In addition, essential oils and plant extracts are widely used in cosmetic formulations. Besides providing natural fragrance, they add therapeutic properties to the formulations. In this way, the combination of microbial and plant actives can result in innovative, sustainable, natural and multifunctional dermocosmetic products. In this

chapter we describe the Biotechnology as an important ally in the development of cosmeceutical formulations with natural active principles and with less impact on the environment.

KEYWORDS: cosmetics, biosurfactants, exopolysaccharides, essential oils, antioxidant, antimicrobial.

1 | INTRODUÇÃO

A crescente preocupação da população com a saúde da pele, especialmente em relação à sua aparência e envelhecimento, vem refletindo em uma grande demanda por novos produtos cosméticos de origem natural, pois causam menos efeitos colaterais e não provocam danos ao meio ambiente. Formulações cosméticas, incluindo princípios ativos exclusivamente naturais se mantem em destaque social e econômico devido as suas características sustentáveis e propriedades biológicas. Assim, a busca por substâncias ativas multifuncionais que apresentem características naturais e renováveis é de grande importância para a indústria.

Moléculas de origem biotecnológica como os exopolissacarídeos e biossurfactantes são muito estudados devido às suas propriedades biológicas e suas características naturais. Além disso, ativos vegetais como extratos e óleos essenciais tem obtido grande destaque, pois além de fornecer características organolépticas às formulações agregam propriedades antioxidantes, antimicrobianas, entre outras. Neste capítulo, destacamos as propriedades biológicas de ativos de origem microbiana e vegetal para o desenvolvimento de formulações cosmeceuticas multifuncionais com características naturais e renováveis que despertam grande interesse para a indústria cosmética.

2 | HISTÓRIA DA COSMETOLOGIA

Os cosméticos são substâncias utilizadas para amenizar ou melhorar a aparência dos indivíduos. A palavra “cosmético” deriva do grego *kosmetikós* e significa “hábil em adornar” (MÜNCHEN, 2012). A história da cosmetologia teve início há 30.000 anos, quando os homens pré-históricos utilizavam seiva de folhas, cascas de árvores e terra para pintarem seus corpos para os rituais (MORAES et al, 2019).

No entanto, foi no Antigo Egito que os cosméticos ganharam mais presença na sociedade. Nesse período, os egípcios pintavam os olhos para evitar a contemplação direta do deus Rá, Deus do Sol. O papiro Ebers, um dos tratados médicos mais importantes e antigos que se tem conhecimento, possui um capítulo especial dedicado somente ao tratamento dos cabelos. Em 150 A.C., o físico Galeno desenvolveu o primeiro creme facial a partir de cera de abelha, óleo de oliva e água (BLANCO-DÁVILA, 2000).

Porém, a queda do império romano marcando o início da idade média fez com que os banhos diários passassem a ser mais escassos em diversos impérios. De acordo com o cristianismo o culto à beleza era considerado um pecado. Desta forma, o uso dos

cosméticos praticamente desapareceu nesta época. Somente no período das Cruzadas, os indivíduos voltaram a cultivar a beleza, trazendo ervas e especiarias do Oriente Médio (TREVISAN, 2011).

Desde então, a higiene pessoal e a utilização de cosméticos passaram a estar mais presentes no dia-a-dia das pessoas. Muitos indivíduos, principalmente as donas de casa, fabricavam seus próprios cosméticos a partir do leite, água de rosas e limonada. Somente no século XX, com a Primeira Guerra Mundial, é que os cosméticos passaram a ser produzidos industrialmente, pois as mulheres que anteriormente ficavam em casa começaram a trabalhar fora para substituir seus maridos durante a guerra (MORAES, 2019).

A utilização de cosméticos e plantas medicinais no Brasil é datada desde antes de sua descoberta, já que os povos indígenas que aqui habitavam empregavam vegetais em rituais de adoração aos deuses e em intercessão aos doentes. Os cosméticos só foram regulamentados no Brasil no ano de 1970 com a Lei n. 5.468, que criou o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), cuja função é executar as normas de regulamentação das propriedades industriais.

Tradicionalmente, o mercado dos cosméticos e beleza é um dos mais fortes do mundo. O Brasil ocupa a 4ª posição no ranking mundial no consumo de cosméticos, depois dos Estados Unidos, China e Japão. Esse é um mercado crescente que tem se favorecido devido à preocupação com a beleza e saúde, pelo envelhecimento da população e pelo aumento do poder de compra. Segundo análises da Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosmético, o Brasil apresenta uma demanda do mercado de cosméticos naturais que corresponde à expectativa de crescimento de 5 a 10% e faturamento de US\$ 25,11 bilhões até 2025 no mercado de cosméticos naturais (ABIHPEC, 2019).

3 | PRINCÍPIOS ATIVOS NATURAIS E SUA APLICAÇÃO NA COSMETOLOGIA

A busca por substâncias ativas multifuncionais que tenham propriedades antioxidantes, antimicrobianas e hidratantes é de grande importância para a indústria de cosméticos. Moléculas de origem biotecnológica como os biossurfactantes e exopolissacarídeos são muito estudados devido às suas propriedades biológicas e suas características naturais e renováveis, sendo ingredientes importantes nas formulações cosmecêuticas (VECINO et al., 2017). Formulações cosmecêuticas podem ser definidas como cosméticos com propriedades terapêuticas. Os cosmecêuticos são basicamente cosméticos funcionais, capazes de manter a integridade do ingrediente ativo e entregá-lo em uma forma biologicamente ativa na pele, alcançando o destino em quantidades suficientes para exercer a sua função (DRAELOS, 2009).

3.1 Ativos de origem microbiana

Os soforolipídios são biossurfactantes compostos por um dissacarídeo de glicose (soforose) ligado a uma cadeia longa de ácido graxo. São produzidos principalmente por leveduras não patogênicas como a *Starmerella bombicola*, com bons rendimentos de produção. Essas moléculas apresentam boa compatibilidade com a pele, propriedades hidratantes e atividades biológicas podendo ser utilizados nos tratamentos de acne, caspa e odores do corpo (LOURITH; KANLAYAVATTANAKUL, 2009).

As atividades biológicas dos soforolipídios já foram estudadas e descritas em patentes de formulações cosméticas incluindo atividade de inibição radicais livres; propriedades estimulantes do metabolismo de fibroblastos dérmicos (BORZEIX, 1999); propriedades despigmentantes e descamativas (MAINGAULT, 1999); e ainda como regulador de adipócitos subcutâneas (PELLECIER; ANDRÉ, 2004). Além disso, o nosso grupo de pesquisa já relatou a atividade antimicrobiana de soforolipídios contra microrganismos patogênicos *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* (FONTOURA et al., 2020). Em um trabalho recente, foi relatado que a combinação de soforolipídios e ácido láctico resultou em uma interação aditiva, reduzindo a concentração dos compostos ativos necessários para a eficácia contra *S. aureus* e *Listeria monocytogenes*, em 50% e 75%, respectivamente (SILVEIRA et al., 2021).

A capacidade de auxiliar no processo de migração celular para cicatrização também é uma característica desejável em formulações dermocosméticas que visam o tratamento de lesões cutâneas. As feridas pós-operatórias podem ser desfigurantes e desabilitantes. Tratamentos atuais de tratamento de feridas, no entanto, são limitados e frequentemente caros. Esses custos crescentes criaram uma demanda crescente por produtos naturais e com baixo custo. A atividade cicatrizante dos soforolipídios foi muito pouco estudada, porém alguns estudos recentes demonstraram o potencial dessas moléculas no tratamento de feridas. Lydon e colaboradores (2017), mostraram que uma formulação creme contendo soforolipídios ácidos podem ser usadas na cicatrização de feridas. De acordo com o estudo, os soforolipídios não apresentaram citotoxicidade em células endoteliais e queratinócitos, não induziram inflamação e não interferiram no tempo de cicatrização.

Um estudo recente mostrou que soforolipídios induzem proliferação celular e promovem o sistema de reparo tecidual de feridas no intestino de ratos (KWAK et al., 2021). Em outro trabalho, os soforolipídios foram incorporados aos polímeros bioativos kappa-carragenina e alginato de sódio para desenvolvimento de um filme e mostrou resultados promissores no tratamento de feridas crônicas (AKIYODE; BOATENG, 2018).

No grupo dos exopolissacarídeos, a levana também tem sido bastante estudada, devido as suas propriedades hidratantes, antioxidantes e emolientes. A levana é uma molécula composta por resíduos de D-frutose unidos por ligações glicosídicas do tipo β -(2 \rightarrow 6); podendo apresentar ramificações β -(2 \rightarrow 1) e um resíduo de glicose terminal

(SANTOS et al., 2011). Este polissacarídeo pode ser extraído de plantas, produzido por microrganismos ou até mesmo ser sintetizada por enzimas. Porém, a síntese enzimática fornece uma alternativa conveniente, pois as enzimas são naturais, de fácil obtenção e com alta especificidade e, assim, sua utilização elimina as dificuldades do metabolismo microbiano durante a produção industrial (BERSANETI et al., 2017). Dentre as enzimas utilizadas para síntese de levana, encontra-se a levanasacarase (E.C.2.4.1.10), classificada na família 68 das hidrolases glicosídicas (GH). A levanasacarase possui três atividades: hidrólise, transfrutossilação e polimerização (CANTAREL et al., 2009).

A levana, apresenta atividade antioxidante, antimicrobiana, imunomoduladora, habilidade de formar biofilmes, biocompatibilidade e capacidade hidratante. Além disso, não apresenta toxicidade para as células da pele (RAGAB et al, 2019), além de ser uma molécula sustentável e não poluente. A levana também estimula a proliferação celular, alivia irritações cutâneas e clareia a pele (FURUKAWA; TSUBOI, 2006). Deste modo, a levana vem ganhando destaque para aplicação na indústria cosmética, farmacêutica e médica, pois apresenta características que são bastante atraentes no desenvolvimento de uma nova formulação biocosmética (DOMŻAŁ-KĘDZIA et al, 2019).

As propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias da levana produzida por *Acetobacter xylinum* NCIM2526 foram descritas no trabalho de Srikanth et al (2015). Neste estudo, a levana apresentou significativa ação anti-inflamatória e antioxidante quando comparada com o padrão de diclofenaco de sódio e ácido ascórbico, respectivamente. Com estes resultados, os autores concluíram que a levana pode ter aplicações biomédicas e cosméticas. Em um outro trabalho, o potencial da levana produzida por *Zymomonas mobilis* foi avaliado por Kim et al. (2005), que testaram algumas propriedades desse polissacarídeo, como efeito hidratante, citotoxicidade celular, efeitos de proliferação celular, ação anti-inflamatória e estabilidade ao etanol, a fim de utilizá-la como ativo em cosméticos. Os testes revelaram que a levana apresentou um bom efeito hidratante, promovendo uma diminuição significativa na perda de água através da pele, ao contrário de quando a água destilada foi aplicada.

Alguns exemplos de produtos cosméticos com adição de levana tem sido descrita em creme facial para tratamento de rugas, peles secas e sardas (KIM et al, 2005) e em produtos para o tratamento de manchas e queimaduras solares, os quais inibem a tirosinase, que é responsável pela pigmentação e produção de melanina (FURUKAWA; TSUBOI, 2006). Outra aplicação a levana foi mostrada na invenção de Celligoi et al (2018) em que a adição do polímero à uma emulsão do tipo gel aumentou em 3,6 vezes sua ação antioxidante se comparada com a base, aumentou sua espalhabilidade e se manteve estável durante 15 dias submetida a condições extremas de temperatura.

3.2 Ativos de origem vegetal

Outro ingrediente que tem se destacado e já é amplamente utilizado em formulações cosméticas são os óleos essenciais. Os óleos essenciais são compostos líquidos

voláteis extraído de plantas, utilizados em aromaterapia, alimentos e na terapia médica, especialmente pelas atividades antimicrobianas, antioxidantes, antifúngicas e inseticidas (LODHIA et al., 2009).

Muitos estudos mostram que o óleo essencial de palmarosa (*Cymbopogon martinii*), possui atividade antioxidante e antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Sua composição é rica em monoterpenos e geraniol, concedendo uma fragrância agradável e eficiência na inibição de crescimento bacteriano (RIHAYAT et al., 2020). A atividade do óleo de lavanda também apresentou atividade bactericida contra 24 cepas de *L. monocytogenes* (TARDUGNO, et al., 2018).

O óleo essencial de canela apresentou atividade contra *S. aureus*, *E. coli*, *A. baumannii* e *P. aeruginosa* (CHOUHAN et al., 2017), e contra *Borrelia burgdorferi* (FENG et al., 2017). Um outro óleo bastante estudado é o óleo essencial de alecrim (*Rosmarinus officinalis*), que inibiu do crescimento de *Aspergillus flavus* (BOMFIM et al., 2019). Estudos também demonstraram efeito inibitório de óleos de malaleuca, tomilho, eucalipto, orégano e lavanda em fungos dermatófitos (LOPES et al., 2017). Alguns componentes específicos destes óleos são terpenos fenólicos, fenilpropanóides, hidrocarbonetos e outros compostos cíclicos e estão relacionados ao seu potencial antifúngico (MIRON et al., 2014).

Além disso, dados da literatura relevam que o óleo essencial de lavanda possui atividade cicatrizante (SAMUELSON, et al 2020). Em outro estudo foi demonstrado que preparações tópicas à base de quitosana associada aos óleos essenciais de malaleuca e alecrim apresentaram resultados promissores em diferentes estágios de cicatrização de feridas (LABIB et al., 2019). Os extratos vegetais também são considerados excelentes ativos em formulações dermocosméticas. O extrato de Aloe vera, por exemplo, auxilia em processos metabólicos de regeneração, cicatrização de tecidos e melhoram as inflamações da pele (GARDIN; SCHLEIER, 2009), e ainda apresenta propriedade hidratante, antioxidante e antimicrobiana.

4 | SUSTENTABILIDADE NA COSMETOLOGIA

Cosméticos sustentáveis podem ser definidos como produtos que durante seu ciclo de vida impactam de forma menos negativa o meio ambiente, não usam animais em sua cadeia produtiva e utilizam matérias-primas renováveis. A crescente preocupação com a saúde da pele tem impulsionado a exploração de novos produtos cosméticos baseados em fontes naturais para o tratamento de sinais de envelhecimento e infecções cutâneas, pois além de não agredir o meio ambiente, causam menos efeitos colaterais (MORONE et al. 2020). Assim, a pauta sobre sustentabilidade tem ganhado grande destaque no mercado consumidor de cosméticos o que reflete instantaneamente na indústria que busca cada vez mais por ativos naturais, atóxicos e renováveis.

Ativos de origem biotecnológica tem despertado grande interesse da indústria, pois

além de sustentáveis eles exibem atividades biológicas de grande relevância para aplicação em cosméticos tais como ação hidratante, antioxidante, antimicrobiana e cicatrizante, dentre outras. Desta forma, a biotecnologia é um importante aliado na produção de biocosméticos sustentáveis pois é capaz de produzir princípios ativos naturais e com menor impacto ao meio ambiente. O mercado global de ingredientes biotecnológicos movimentou US\$ 1,61 bilhão no ano 2019 e deve continuar a crescer consideravelmente até 2027. No âmbito dos produtos de beleza, 51,49% da participação de ativos biotecnológicos foi em cuidados com a pele. Além disso, a biotecnologia também está envolvida na elaboração de fragrâncias e embalagens de produtos de beleza (MARKET ANALYSIS REPORTS, 2022).

Outro problema que envolve as formulações dermocosméticas é a necessidade de usar conservantes químicos antimicrobianos e antioxidantes para garantir a segurança dos consumidores e aumentar vida útil do produto. No entanto, esses conservantes sintéticos podem apresentar diversos efeitos tóxicos ao consumidor e/ou induzir resistência microbiana quando utilizados em concentrações mais baixas (HALLA et al. 2018). Assim, muitas pesquisas estão sendo realizadas buscando a substituição de conservantes sintéticos por ativos microbianos naturais e atóxicos com ação antimicrobiana e antioxidante.

5 | PERSPECTIVAS FUTURAS

Compostos de origem microbiana e vegetal possuem diversas propriedades biológicas que são de grande interesse para o desenvolvimento de novas formulações cosmeceúticas. Desta forma, a combinação de ativos microbianos e vegetais podem resultar em produtos dermocosméticos inovadores, sustentáveis, naturais e multifuncionais para o tratamento de infecções bacterianas, fúngicas, entre outras. Além disso, esses produtos inovadores podem ter custo reduzido com a otimização de sua produção podendo ser potenciais substitutos para ingredientes tradicionais.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - Brasil) e o ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

AKIYODE, O.; BOATENG, J. Composite Biopolymer-Based Wafer Dressings Loaded with Microbial Biosurfactants for Potential Application in Chronic Wounds. **Polymers**, v.10, n. 8. p.918, 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE HIGIENE PESSOAL, PERFUMARIA E COSMÉTICOS. **Cosméticos verdes devem crescer 10% nos próximos anos, 2019**. Disponível em: <https://abihpec.org.br/cosmeticos-verdes-devem-crescer-10-nos-proximos-anos/>. Acesso em 15 de agosto 2020.

BERSANETI, G.T.; PAN, N.C.; BALDO, C.; CELLIGOI, M.A.P.C. Co-production of fructooligosaccharides and levan by levansucrase from *Bacillus subtilis* natto with potential application in the food industry. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 184, p.838-851, 2017.

BLANCO-DÁVILA, F. Beauty and the body: the origins of cosmetics. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 105, n. 3, p.1196-1204, 2000.

BOMFIM, N.S.; KOHIYAMA, C.Y.; NAKASUGI, L.P.; NERILO, S.B.; MOSSINI, S.A.G.; ROMOLI, J.C.Z.; MIKCHA, J.M.G.; FILHO, B.A.A.; MACHINSKI, M.J. Antifungal and antiaflatoxic activity of rosemary essential oil (*Rosmarinus officinalis* L.) against *Aspergillus flavus*. **Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess**, v. 37, n. 1, p.153-161, 2019.

BORZEIX, C.F. **Use of sophorolipids comprising diacetyl lactones as agent for stimulating skin fibroblast metabolism**. World patente 99/62479, december 12, 1999. Maingault, 1999.

CANTAREL, B.L.; COUTINHO, P.M.; RANCUREL, C.; BERNARD, T.; LOMBARD, V.; HENRISSAT, B. The Carbohydrate-Active Enzymes database (CAZy): an expert resource for Glycogenomics. **Nucleic Acids Research**, v. 37, p.233-238, 2009.

CELLIGOI, M. A. P. C.; LONNI, A. A. S. G.; BERSANETI, G. T.; HELENAS, J. K.; SUWA, R. E; ANDRADE, I. P. **Biocosmético facial com propriedades antioxidantes pela adição de levana produzida pela levanasacarase de uma espécie de *Bacillus***. Depositante: Universidade Estadual de Londrina. Procurador: Maria Antonia Pedrine Colabone Celligoi. BR n 10 2018 069609 2. Depósito: 25 set. 2018.

CHOUHAN, S.; SHARMA, K.; GULERIA, S. Antimicrobial activity of some essential oils-present status and future perspectives. **Medicines**, v. 4, n. 3, p. 58. 2017.

DOMŻAŁ-KĘDZIA, M.; LEWIŃSKA, A.; JAROMIN, A.; WESELSKI, M.; PLUSKOTA, R.; ŁUKASZEWICZ, M. Fermentation parameters and conditions affecting levan production and its potential applications in cosmetics. **Bioorganic chemistry**, v. 93, 2019.

DRAELOS, Z.D. Cosmeceuticals: undefined, unclassified, and unregulated. **Clinics in Dermatology**, 62 v.27, n.5, p. 431–434, 2009.

FENG, J.; ZHANG, S., SHI, W.; ZUBCEVIK, N.; MIKLOSSY, J.; ZHANG, Y. Selective essential oils from spice or culinary herbs have high activity against stationary phase and biofilm *Borrelia burgdorferi*. **Frontier Medicine (Lausanne)**, v.11, n. 4, p. 169, 2017.

FONTOURA, I.C.C.; SAIKAWA, G.I.A.; SILVEIRA, V.A.I *et al.* Antibacterial Activity of Sophorolipids from *Candida bombicola* Against Human Pathogens. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v.63 e20180568, 2020.

FURUKAWA, M.; TSUBOI, T. **Beautifully whitening agent. Japanese Patent 2006052146**. GAMA M, GATENHOLM P, KLEMM D (2012) Bacterial cellulose – a sophisticated multifunctional matéria. CRC Press/Taylor & Francis, Boca Ranton. 2006.

GARDIN, N.E.; SCHLEIER, R. **Medicamentos antroposóficos: Vademecum**. São Paulo: João de Barro; 2009.

HALLA, N.; FERNANDES, I.P.; HELENO, S.A.; COSTA, P.; BOUCHERIT-OTMANI, Z.; BOUCHERIT, K.; RODRIGUES, A.E.; FERREIRA, I.C.F.R.; BARREIRO, M.F. Cosmetics Preservation: A Review on Present Strategies. **Molecules**, v.23, p.1571, 2018.

- KIM, K.H.; CHUNG, C.B.; KIM, Y. H.; KIM, K.S.; HAN, C.S.; KIM, C.H. Cosmeceutical properties of levan produced by *Zymomonas mobilis*. **Journal of cosmetic science**, v. 56, n. 6, p. 395-406, 2005.
- KWAK, M.J.; PARK, M.Y.; KIM, J.; LEE, H.; WHANG, K.Y. Curative effects of sophorolipid on physical wounds: In vitro and in vivo studies. **Veterinary Medicine and Science**, v. 7, p. 1400–1408, 2021.
- LABIB, R.M.; AYOUB, I.M.; MICHEL, H.E.; MEHANNY, M.; KAMIL, V.; HANY, M. et al. Appraisal on the wound healing potential of *Melaleuca alternifolia* and *Rosmarinus officinalis* L. essential oil-loaded chitosan topical preparations. **PLoS ONE**, v. 14, n. 9, e0219561, 2019.
- LODHIA, M.H; BHATT, K.R.; THAKER, V.S. Antibacterial activity of essential oils of Palmarosa, Evening Primrose, Lavender and Tuberose. **Indian Journal of Pharmaceutical Science**, v.71, n.2, p. 134-136, 2009.
- LOPES, G.; PINTO, E.; SALGUEIRO, L. Natural products: an alternative to conventional therapy for dermatophytosis? **Mycopathologia**, v. 182, p-1-25. 2016.
- LOURITH, N.; KANLAYAVATTANAKUL, M. Natural surfactants used in cosmetics: glycolipids. **International Journal of Cosmetic**, v.31, p.255-261, 2009.
- LYDON H.L.; BACCILE, N.; CALLAGHAN, B.; MARCHANT, R.; MITCHELL, C.A.; BANAT, I.M. Adjuvant Antibiotic Activity of Acidic Sophorolipids with Potential for Facilitating Wound Healing. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.61, n. 5, e02547-16, 2017.
- MAINGAULT, M. **Utilization of sophorolipids as therapeutically active substances or cosmetic products, in particular for the treatment of the skin**. U.S. patent 5981497, November 9, 1999.
- MARKET ANALYSIS REPORTS, **Biotech Ingredients Market Size, Share & Trends Analysis Report By Flavors (By Source, By Type, By Application), By Fragrances (Fine Fragrances, Toiletries), By Active Cosmetic Ingredients, And Segment Forecasts, 2020 – 2027**, Publicado em 01/06/2020. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/biotech-ingredients-market/toc>. Acesso em: 31 de janeiro de 2022.
- MIRON, D.; CORNELIO, R.; TROLEIS, J.; MARIATH, J.; ZIMMER, A.R.; MAYORGA, P. et al. Influence of penetration enhancers and molecular weight in antifungals permeation through bovine hoof membranes and prediction of efficacy in human nails. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 51, p. 20-25, 2014.
- MORONE, J.; GRACILIANA, L.G.; PRETO, M.; VASCONCELOS, V.; MARTINS, R. Exploitation of Filamentous and *Picoplanktonic Cyanobacteria* for Cosmetic Applications: Potential to Improve Skin Structure and Preserve Dermal Matrix Components. **Marine Drugs**, v.18, p. 486, 2020.
- MÜNCHEN, S. **Cosméticos: uma possibilidade de abordagem para o ensino de Química**. Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Educação em Ciências: Química da Vida e da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFRM-RS). 2012.
- PELLECIER, F.; ANDRE, P. **Cosmetic use of sophorolipids as subcutaneous adipose cushion regulation agentes and slimming application**. World patente 2004/108063, december 16, 2004.

RAGAB, T. I.; MALEK, R. A.; ELSEHEMY, I. A.; FARAG, M. M.; SALAMA, B. M.; EL-BASEER, M. A. A.; ELDEEN, A. M. G.; ENSHASY, H. A. E.; ESAWY, M. A. Scaling up of levan yield in *Bacillus subtilis* M and cytotoxicity study on levan and its derivatives. **Journal of bioscience and bioengineering**, v. 127, n. 6, p. 655-662, 2019.

RIHAYAT, T.; HASANAH, U.; PARLAUNGAN, J.; JAAFAR, J.; CIONITA, T. Geraniol quality improvement on citronella oil as raw material for making anti-bacterial perfumes. **Materials Science and Engineering**, v. 788, p. 012028, 2020.

SAMUELSON, R.B.S.; LOBL, M.B.S.; HIGGINS, S.M.D.; CLAREY, D.M.D.; WYSONG, A.M.D. The Effects of Lavender Essential Oil on Wound Healing: A Review of the Current Evidence. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 26, n. 8, p. 680-690, 2020.

SANTOS, L. F.; CAVALCANTI, O. A.; CELLIGOI, M. A. C. Produção e aplicação de polissacarídeos: um enfoque na levana e os potenciais dispositivos de. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 4, n. 2, p. 254-270, 2011.

MORAES, A.L.S.; MARTINS, D.A.; ANDRADE, L.M.; PEREIRA, R.S.F.; SILVA, N.C.S. Cosmetologia: origem, evolução e tendências. **ÚNICA Cadernos Acadêmicos**, v. 2, n. 1, 2019.

SILVEIRA, V.A.I.; KOBAYASHI, R.K.T.; OLIVEIRA, A.G.J.; MANTOVANI, M.S.; NAKAZATO, G.; CELLIGOI, M.A.P.C. Antimicrobial effects of sophorolipid in combination with lactic acid against poultry-relevant isolates. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 1, p. 143-153, 2021.

SRIKANTH, R.; SRIKANTH, R.; SIDDARTHA, G.; SUNDHAR REDDY, C. H., HARISH B S.; JANAKI RAMAIAH, M.; UPPULURI, K. B. Antioxidant and anti-inflammatory levan produced from *Acetobacter xylinum* NCIM2526 and its statistical optimization. **Carbohydrate Polymers**, v. 5, p.8-16, 2015.

TARDUGNO, R.; SERIO, A.; PELLATI, F.; D'AMATO, S.; CHAVES LÓPEZ, C.; BELLARDI, M.G.; DI VITO, M.; SAVINI, V.; PAPARELLA, A.; BENVENUTI, S. *Lavandula x intermedia* and *Lavandula angustifolia* essential oils: Phytochemical composition and antimicrobial activity against foodborne pathogens. **Natura Products Research**, v. 33, n. 22, p.3330-3335, 2018.

TREVISAN, C. A. **História dos Cosméticos**. Seção Química Viva, Conselho Regional de Química IV Região, Publicado em 14/04/2011. Disponível em: Acesso em: 15 de set de 2019.

VECINO, X.J. M.; CRUZ, A. B; MOLDES L.R.R. Biosurfactants in cosmetic formulations: trends and challenges. **Critical Reviews in Biotechnology**, v. 37, n. 7, p.911-923, 2017.

CAPÍTULO 11

USO DE MODELOS ANIMAIS EM ESTUDOS COM CELULOSE BACTERIANA: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 07/02/2022

Jaiurte Gomes Martins da Silva

Universidade Federal Rural de Pernambuco –
UFRPE
Recife – Pernambuco
Orcid: 0000-0002-6310-1023

Glícia Maria de Oliveira

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
Recife – Pernambuco
Orcid: 0000-0002-4415-5931

Ismaela Maria Ferreira de Melo

Universidade Federal Rural de Pernambuco –
UFRPE
Recife – Pernambuco
Orcid: 0000-0002-4150-1923

Valéria Wanderley Teixeira

Universidade Federal Rural de Pernambuco –
UFRPE
Recife – Pernambuco
Orcid: 0000-0001-9533-5476

Álvaro Aguiar Coelho Teixeira

Universidade Federal Rural de Pernambuco –
UFRPE
Recife – Pernambuco
Orcid: 0000-0001-5940-9220

RESUMO: Objetivou-se descrever os principais modelos animais que são utilizados para pesquisas com celulose bacteriana e suas finalidades. Para isto, foi realizado uma revisão

narrativa da literatura, sendo pesquisados artigos originais em bases de dados e selecionando 9 para o estudo. Um quadro evidenciou o título do artigo, autores e ano, modelos animais, áreas (órgãos) e as principais conclusões de cada estudo. De acordo com os resultados, os principais animais utilizados nas pesquisas foram coelhos, porcos, cães e ratos. Novas revisões como esta, agora com seres humanos foram sugeridas.

PALAVRAS-CHAVE: Modelo Experimental. Biopolímero. Cana-de-açúcar.

ABSTRACT: The objective was to describe the main animal models that are used for research with bacterial cellulose and their purposes. For this, a narrative review of the literature was carried out, with original articles being searched in databases and selecting 9 for the study. A table showed the title of the article, authors and year, animal models, areas (organs) and the main conclusions of each study. According to the results, the main animals used in the research were rabbits, pigs, dogs and rats. New revisions like this one, now with humans, were suggested.

KEYWORD: Experimental Model. Biopolymer. Sugarcane.

1 | INTRODUÇÃO

O modelo experimental é uma materialização de uma parte da realidade, que deve ser funcionalmente o mais semelhante possível ao que se objetiva estudar, podendo ser utilizado como modelo, uma cultura celular,

tecidos, cadáveres ou animais (FERREIRA, HOCHMAN, BARBOSA, 2005).

Na pesquisa biomédica, várias espécies são empregadas e a escolha da espécie mais adequada, depende do objetivo do estudo, sendo baseada nas características do animal. Assim, o camundongo e o rato ainda são os modelos animais mais utilizados em pesquisas pré-clínicas (MENDES, JESUS, 2017).

A celulose bacteriana, é um biopolímero promissor na área de saúde, obtido através da biossíntese, por meio de bactérias de diversos gêneros (DONINI, 2010), é testado em inúmeros tipos de pesquisa de biocompatibilidade (SILVA, 2020) e em estudos experimentais (LIMA, 2017), devido as suas características de pureza química, alta biocompatibilidade, biodegradabilidade.

Há estudos sobre a cicatrização que utilizam a celulose bacteriana em seres humanos (OLIVEIRA, 2019), na área alimentícia (ALMEIDA, 2013) e até mesmo na indústria têxtil com produção de tecidos (LIMA, 2021).

Mesmo havendo vários estudos na área biomédica, não existem trabalhos que descrevam os principais modelos animais que são utilizados para pesquisas com celulose bacteriana e suas finalidades. Portanto, esse é o principal objetivo desta pesquisa.

2 | METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, sendo uma revisão de pesquisa ampla, que é apropriada para descrever e discutir o desenvolvimento ou o “estado da arte” de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual (ROTHER, 2007).

Esta pesquisa mostra os principais modelos animais em estudos com celulose bacteriana, sua finalidade e principais conclusões. As bases de dados consultadas foram SciELO, Science Direct e Google Acadêmico, sendo selecionados para compor o estudo, artigos originais publicados entre os anos de 2017 e 2021, excluindo qualquer tipo de revisão de literatura.

3 | RESULTADOS

A seleção final constituiu-se de 9 artigos, que estão sumarizados no quadro 1, sendo apresentado o título do artigo, autores, modelo animal utilizado no estudo, a área (órgão ou tecido) de aplicação do biomaterial de celulose bacteriana e a principal conclusão de cada estudo.

TÍTULO	AUTOR	MODELO ANIMAL	ÁREA	CONCLUSÃO
Injectable semi rigid penile prosthesis: study in rabbits and future perspectives	Lima et al (2021).	Coelhos	Pênis	A biocompatibilidade e a biointegração ao tecido hospedeiro tornam a CB um próspero material de enchimento peniano.
Bacterial cellulose to reinforce urethrovessical anastomosis. A translational study	Maia et al (2018).	Coelhos	Junção uretrovesical	A ausência de extrusão, estenose ou fistula urinária após 14 semanas de anastomose uretrovesical demonstra biocompatibilidade e biocompatibilidade da membrana exopolissacarídica celulósica com tendência a uma parede mais espessa.
Estudo experimental de reconstrução da veia femoral com enxerto tubular do bipolímero de cana-de-açúcar	Silva et al (2018)	Cães	Veia Femoral	Com base nos resultados obtidos com o modelo experimental utilizado, conclui-se que a biopolímero apresenta potencial para ser utilizado como enxerto tubular para revascularização venosa, porém novas pesquisas precisam ser realizadas para confirmar a sua eficácia na revascularização de veias de médio e grande calibre, o que poderia permitir o seu uso na prática clínica.
Use of bacterial cellulose film for repair of bile duct injury in pigs	Abreu et al (2020)	Porcos	Ducto biliar	O filme de celulose bacteriana, quando usado como enxerto para reparo do ducto biliar, provou ser um material biocompatível que produziu um processo completo de cicatrização e continuidade do fluxo biliar.
A New Biomaterial for Urinary Catheters	Lima et al (2017)	Ratos	Bexiga	Apesar de ser um protótipo e biomaterial/prótese inacabado ainda, o SCB apresentou desempenho semelhante em comparação com o poliuretano em vários parâmetros analisados, como formação de biofilme, incrustação e infecção, e possui um atributo relevante: baixo custo.
Effects of bacterial cellulose gel on the anorectal resting pressures in rats submitted to anal sphincter injury	Cavalcante et al (2018)	Ratos	Esfíncter Anal	A celulose bacteriana permanece no local da injeção, promoveu neovascularização e a área do implante foi colonizada por células gigantes multinucleadas, fibroblastos e tecido conjuntivo denso associados às fibras colágenas. Os efeitos obtidos com a injeção de gel de celulose bacteriana mostraram que esse biomaterial apresenta as características ideais como agente de volume, incentivando ensaios clínicos no futuro.

Biocompatible bacterial cellulose membrane in dural defect repair of rat	Lima (2017)	Ratos	D u r a - m á t e r	A membrana de celulose bacteriana mostrou ter propriedades de biocompatibilidade adequadas, não foi induzida reação imune, nem resposta inflamatória crônica e ausência de sinais de neurotoxicidade.
Non-clinical safety study of a sugarcane bacterial cellulose hydrogel.	Silva et al (2020)	Ratos	Pele	Ausência de sinais e sintomas de toxicidade sugere que injeções subcutâneas ou intraperitoneais desses polímeros possam ser utilizadas em situações clínicas.
A new material to prevent urethral damage after implantation of artificial devices: an experimental study	Lima et al (2017)	Ratos	Uretra	A membrana BC foi bem integrada à parede uretral, promovendo remodelação e fortalecimento tecidual com base em resultados morfométricos e histológicos e pode ser uma opção futura para prevenir danos uretrais.

Quadro 1 – Distribuição das referências incluídas no estudo, de acordo com o título, autor, modelo animal, área e conclusão.

Fonte 1: Autoria própria (2022).

4 | CONCLUSÃO

O modelo animal utilizando coelhos, porcos e cães ainda é utilizado nas pesquisas com celulose bacteriana, sobretudo os estudos com ratos, como evidenciado pelo presente estudo. Diante disso é sugerido mais estudos como este, agora elucidando o tipo de biomaterial de celulose bacteriana utilizado, como gel e curativos e também os estudos clínicos em humanos.

REFERÊNCIAS

ABREU, Gilberto FS et al. Use of bacterial cellulose film for repair of bile duct injury in pigs. **Journal of Biomaterials Applications**, v. 35, n. 3, p. 331-341, 2020.

ALMEIDA, Denise M. et al. Propriedades físicas, químicas e de barreira em filme formados por blenda de celulose bacteriana e fécula de batata. **Polímeros**, v. 23, n. 4, p. 538-546, 2013.

CAVALCANTE, Aline Ribeiro Teixeira et al. Effects of bacterial cellulose gel on the anorectal resting pressures in rats submitted to anal sphincter injury. **Heliyon**, v. 4, n. 12, p. e01058, 2018.

DONINI, Ígor AN et al. Biossíntese e recentes avanços na produção de celulose bacteriana. **Eclética química**, v. 35, p. 165-178, 2010.

FERREIRA, Lydia Masako; HOCHMAN, Bernardo; BARBOSA, Marcus Vinícius Jardim. Modelos experimentais em pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, p. 28-34, 2005.

LIMA, Salvador Vilar Correia et al. A new material to prevent urethral damage after implantation of artificial devices: an experimental study. **International braz j urol**, v. 43, p. 335-344, 2017.

LIMA, Frederico de Melo Tavares de et al. Biocompatible bacterial cellulose membrane in dural defect repair of rat. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 28, n. 3, p. 1-7, 2017.

LIMA, Roberto Santos et al. A New Biomaterial for Urinary Catheters. **Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology**, v. 9, n. 01, p. 1, 2017.

LIMA, Bruna Lummertz; ALVES, Andressa Schneider; MARTINS, Geannine Cristtina Ferreira. BIOFABRICAÇÃO: CULTIVO DE CELULOSE BACTERIANA PARA A ÁREA DE MODA. **MIX Sustentável**, v. 7, n. 3, p. 153-164, 2021.

LIMA, Salvador Vilar Correia et al. Injectable semi rigid penile prosthesis: study in rabbits and future perspectives. **Translational Andrology and Urology**, v. 10, n. 2, p. 841, 2021.

MAIA, Guilherme Tavares da Silva et al. Bacterial cellulose to reinforce urethrovesical anastomosis. A translational study. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 33, p. 673-683, 2018.

MENDES, Mariana Mendes Peluci Garcia; DE JESUS SOUZA, Cristina Souza Aparecida. Aplicação de modelos animais na pesquisa biomédica experimental. **Revista de Saúde-RSF**, v. 4, n. 2, 2017.

OLIVEIRA, Glícia Maria et al. Curativo de celulose bacteriana para o tratamento de lesões por pressão em pacientes hospitalizados. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 87, n. 25, 2019.

SILVA, Daniella Maria Souza et al. Estudo experimental de reconstrução da veia femoral com enxerto tubular do bipolímero de cana-de-açúcar. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias**, v. 45, 2018.

SILVA, Jaiurte Gomes Martins et al. Non-clinical safety study of a sugarcane bacterial cellulose hydrogel. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e960997932, 2020.

ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paulista de enfermagem**, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007.

APLICAÇÃO DE SOFOROLIPÍDIOS DE *Candida bombicola* EM FILMES ANTIMICROBIANOS

Data de aceite: 01/02/2022

Briani Gisele Bigotto

Departamento de Bioquímica e Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR

Giovanna Amaral Filipe

Departamento de Ciências Farmacêuticas
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR

Victória Akemi Itakura Silveira

Departamento de Bioquímica e Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR

Eduarda Mendes Costa

Departamento de Bioquímica e Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR

Audrey Alesandra Stinghen Garcia Lonni

Departamento de Ciências Farmacêuticas
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR

Maria Antonia Pedrine Colabone Celligoi

Departamento de Bioquímica e Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR

RESUMO: A herpes é a segunda infecção viral mais comum na população mundial, podendo gerar complicações para o indivíduo se não tratadas corretamente. A maioria dos medicamentos contra herpes são utilizados no alívio dos sin-

tomas, sendo o aciclovir o fármaco de primeira escolha, entretanto o tratamento demonstra limitada eficácia e necessidade de múltiplas aplicações, dificultando assim a adesão ao tratamento. O uso de metabólitos primários e secundários a partir da fermentação, no conceito biotecnológico, representa grande interesse, pois são capazes de substituir os compostos sintéticos. Dentre esses ingredientes derivados da biotecnologia, destacam-se o soforolipídios, um biossurfactante que pertence à classe dos glicolipídios extracelulares compostos por um dissacarídeo de glicose, a soforose, (O β -Dglicopiranosil-2 \rightarrow 1- β -D-glicopiranosose) e unidos por ligação β -glicosídica entre o carbono 1' e o carbono terminal (ω) ou subterminal (ω -1) possuem uma cadeia de ácido graxo de 16 ou 18 carbonos que se destaca pela sua atividade antimicrobiana.

PALAVRAS-CHAVE: Soforolipídios, Multifuncional, Filme e Herpes.

ABSTRACT: Herpes is the second most common viral infection in the world population, which can lead to complications for the individual if not treated correctly. Most drugs against herpes are used to relieve symptoms, with acyclovir being the drug of first choice, however the treatment shows limited effectiveness and the need for multiple applications, thus hindering adherence to treatment. The use of primary and secondary metabolites from fermentation, in the biotechnological concept, is of great interest, as they are capable of replacing synthetic compounds. Among these biotechnology-derived ingredients, sophorolipids stand out, a biosurfactant that belongs to the

class of extracellular glycolipids composed of a glucose disaccharide, sophorose, (O β -D-glucopyranosyl-2 \rightarrow 1- β -D-glucopyranose) and by β -glycosidic bond between the 1' carbon and the terminal (ω) or subterminal (ω -1) carbon they have a fatty acid chain of 16 or 18 carbons that stands out for its antimicrobial activity.

KEYWORDS: Sophorolipids, Multifunctional, Film and Herpes.

1 | INTRODUÇÃO

As infecções causadas pelo vírus herpes simplex (HSV) afetam mais da metade da população mundial e podem permanecer latentes nos gânglios trigêmeos ou sacrais, reaparecendo de forma intermitente. Ambos os vírus infectam pessoas de todas as idades, sendo o HSV-1 mais prevalente do que o HSV-2. A Organização Mundial de Saúde (OMS) revelou que cerca de 3,7 bilhões de pessoas estão infectadas com HSV-1, o que representa 66,6% da população mundial com até 49 anos.

A maioria dos medicamentos anti-HSV utilizados no alívio dos sintomas são análogos de nucleosídeos que têm como alvo direto a DNA polimerase viral, sendo o aciclovir o fármaco de primeira escolha). Entretanto, sua administração contínua em infecções crônicas, especialmente em indivíduos imunocomprometidos, pode levar ao desenvolvimento de resistência ao aciclovir e aos seus pró-fármacos. O HSV pode adquirir resistência ao aciclovir por alterações no gene UL23 da timidina quinase ou no gene UL30 da DNA polimerase. Alternativas terapêuticas nos casos de cepas de HSV resistentes ao aciclovir são o foscarnet e o cidofovir, porém ambos apresentam baixa biodisponibilidade oral e precisam ser administrados por via intravenosa.

O soforolípídios, biossurfactantes pertencentes à classe dos glicolípídios extracelulares, são compostos por um dissacarídeo de glicose, a soforose, (O β -Dglicopiranosil-2 \rightarrow 1- β -D-glicopiranosose) e unidos por ligação β -glicosídica entre o carbono 1' e o carbono terminal (ω) ou sub-terminal (ω -1) possuem uma cadeia de ácido graxo de 16 ou 18 carbonos.

Os soforolípídios apresentam várias propriedades biológicas e a ação antimicrobiana contra vários patógenos, destacando trabalhos recentes do nosso grupo de pesquisa que confirmaram a ação antimicrobiana do soforolípídios contra *Clostridium perfringens* e *Campylobacter jejuni*.) contra bactérias Gram-negativas (*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*) e as Gram-positivas (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus mutans*). Contra os fungos tais como *Aspergillus flavus*, *Aspergillus melleus*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus parasiticus*, *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum*, *Botrytis cinerea* and *Rhizopus* spp, e contra vírus como vírus *human immunodeficiency virus* (HIV), *Ebstein-Barr vírus* e *herpes simplex vírus*.

Considerando o potencial antimicrobiano do soforolípídios, bem como a necessidade de terapias no tratamento de lesões causadas pelo HSV, essa revisão tem como objetivo descrever as potenciais aplicações dos soforolípídios em filmes para tratamento de feridas

causadas pelo herpes vírus.

2 | VÍRUS HERPES SIMPLEX (HSV)

A herpes é a infecção viral mais comum na população mundial, ficando atrás somente das infecções do trato respiratório, a doença acomete uma taxa de soro prevalência de 80% em adultos e em crianças (JAMES et al., 2020). A Organização Mundial de Saúde (OMS) revelou que cerca de 3,7 bilhões de pessoas estão infectadas (JAMES et al., 2020).

O vírus do herpes simplex (HSV) é um patógeno humano classificado em, HSV-1 e HSV-2, pertencentes à família Herpesviridae, subfamília Alphaherpesvirus e gênero (simplex vírus), ambos apresentam as estruturas semelhantes, porém eles são antigenicamente distintos. Conforme as características da família Herpesviridae, ambos os vírus são globulares envelopados com aproximadamente 150-180 nanômetros, sendo este composto por 11 glicoproteínas no HSV-2 (gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gJ, gK, gL e gM) e 10 glicoproteínas no HSV-1. Seu nucleocapsídeo, formado pelas proteínas virais VP5, VP19C, VP23, VP24 e VP26, possui 162 capsômeros envoltos por uma camada de proteínas de preenchimento denominada tegumento. Seu genoma é composto por DNA de dupla fita, com aproximadamente 150 kpb (GELLER et al., 2012; RECHENCHOSKI, et al., 2016).

O HSV-1 é disseminado através da saliva ou por lesões ativas na região oral e facial podendo ser identificada nos lábios ou região próxima a boca, já o HSV-2 é disseminado através de contato com regiões genitais infectadas (CULLY, 2021).

Quando o indivíduo é contaminado, o vírus penetra nos nervos sensitivos periféricos e migra pelos axônios até os gânglios sensitivos regionais (gânglio trigêmeo), onde permanece em latência até ser rompido por fatores desencadeantes, como infecções, excesso de radiação UV, estresse, trauma local, alterações hormonais no período menstrual e quadros de febre. O vírus então migra para as células da pele e/ou mucosa ocasionando lesões vesiculares (FICARRA; BIEK, 2009; SAWAIR et al., 2010; CULLY, 2021).

As lesões vesiculares iniciam quando o vírus afeta a mucosa desenvolve vesículas puntiformes que se rompem rapidamente, formando inúmeras lesões pequenas e avermelhadas, dando lugar a úlceras de fundo amarelado com zona edemaciada e eritematosa, extremamente dolorosas. Normalmente as erupções causam formigamento, queimação e desconforto, bem como náuseas e febre (SLEZÁK et al., 2009).

Os métodos convencionais de prevenção costumam envolver vacinas, no entanto, até o momento nenhuma vacina licenciada aprovada está disponível no mercado para prevenir a infecção por HSV (LIANG et al., 2020; MOIN et al., 2021). A maioria dos medicamentos anti-HSV utilizados no alívio dos sintomas são análogos de nucleosídeos que têm como alvo direto a DNA polimerase viral, sendo o aciclovir o fármaco de primeira escolha (SADOWSKI et al., 2021). Entretanto, sua administração continua em infecções crônicas, especialmente

em indivíduos imunocomprometidos, pode levar ao desenvolvimento de resistência ao aciclovir e aos seus pró-fármacos.

O HSV pode adquirir resistência ao aciclovir por alterações no gene UL23 da timidino quinase ou no gene UL30 da DNA polimerase. Alternativas terapêuticas nos casos de cepas de HSV resistentes ao aciclovir são o foscarnet e o cidofovir, porém ambos apresentam baixa biodisponibilidade oral e precisam ser administrados por via intravenosa (ANDREI; SNOECK, 2013). Além disso o aciclovir demonstra limitada eficácia sendo necessário múltiplas aplicações, dificultando assim a adesão ao tratamento (SADOWSKI, 2021).

3 | SOFOROLÍDIOS

Os soforolipídios (SL) são biossurfactantes pertencentes à classe dos glicolipídios extracelulares, compostos por um dissacarídeo soforose (O β -D-glicopiranosil-2 β -D-glicopiranosose) unidos por ligação β -glicosídica entre o carbono 1' e o carbono terminal (ω) ou sub-terminal (ω -1) de uma cadeia de ácido graxo de 16 ou 18 carbonos (ASHBY; SOLAIMAN, 2010).

Os SL são divididos em dois grupos principais (A- lactônica e B- ácida) (Figura 2). Quando o SL está na forma ácida a extremidade onde se encontra o ácido carboxílico se encontra livre, estando ligado somente a um monômero de glicose, apresentando uma cadeia aberta. Já a forma lactônica é internamente esterificada na posição 4" da soforose, o que a faz apresentar uma estrutura de anel fechado. As duas formas podem sofrer outras variações estruturais em termos de acetilação das posições 6' e 6" em sua porção da soforose e de diferenças na estrutura do ácido graxo (número de carbonos, insaturações e hidrogenação), isso pode acontecer de acordo com as condições e substratos utilizados no processo fermentativo, o que pode influenciar nas propriedades biológicas e estrutural (ASHBY; SOLAIMAN, 2010; ASMER et al., 1988; DIAZ DE RIENZO et al., 2015).

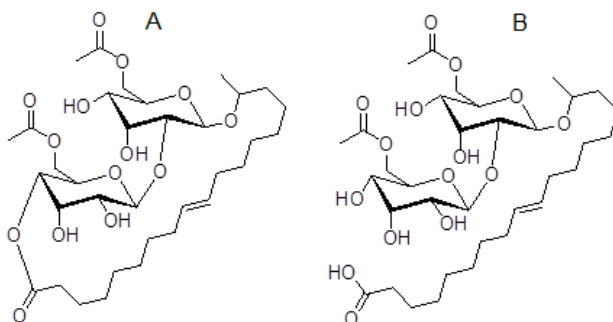


Figura 2. Estruturas A – lactônica B – ácida dos soforolipídios.

Fonte: Silveira et al., (2019).

Geralmente a síntese de SL é realizado por cepas não patogênicas e com altos rendimentos, sendo uma molécula muito atrativa para indústria, podendo ter inúmeras aplicações devido a sua baixa toxicidade e segurança (PAULINO et al., 2016; VAN BOGAERT et al., 2007).

A produção de SL é realizada por fermentações submersas (FS), sendo fornecido para o meio fontes de carbono primária (substratos hidrofílicos), secundária (substratos hidrofóbicos) e fontes de nitrogênio (ASMER et al., 1988; COOPER; PADDOCK, 1984; DAVILA; RÉMY; VANDECASTEELE, 1992). Diversas fontes hidrofílicas já foram relatadas, como sacarose, frutose, manose, maltose, rafinose, lactose, galactose e xilose. Porém, majoritariamente a glicose tem se mostrado como a fonte preferencial do microrganismo produtor. Em relação a fonte lipídica, diferentes fontes como alcanos, ácidos graxos, ésteres de ácidos graxos e óleos vegetais têm sido empregados. Porém ácido oleico (C18:1) é considerado o melhor substrato lipídico para a produção (ASMER et al., 1988; GUPTA, 2012; RAU et al., 2001).

Entre as fontes de nitrogênio descritas estão o extrato de malte, peptona, ureia, milhocina e extrato de levedura, a qual tem sido a mais utilizada (FONTES; AMARAL; COELHO, 2008; RISPOLI; BADIA; SHAH, 2010). Em relação a temperatura ótima varia entre 25°C a 30°C e o pH de 3,5 (DOLMAN et al., 2017; FELSE et al., 2007; KIM; YUN; KIM, 2009).

Substrato	Condições	Soforolipídio (g/L)	Referência
Gordura de frango	Tempo 120, temperatura 30°C	39, 81	Minucelli et al. (2017)
Sabugo de milho hidrolisado	Tempo 120, temperatura 28°C	49,29	Konishi; Yoshida; Horiuchi (2015)
Óleo usado	Tempo 168, temperatura 30°C e pH 3,5	52,1	Samad et al. (2017)
Derivado do biodiesel	Tempo 168, temperatura 36°C e pH 3,5	60	Ashby et al. (2005)
Resíduo do óleo de soja	Tempo 168, temperatura 30°C e pH 3,5	90	Kim et al. (2005)
Gordura animal	Tempo 240 e temperatura 30°C	120	Felse et al. (2007)
Óleo de canola	Tempo 192, temperatura 25°C e pH 3,5	365	Kim; Yun; Kim (2009)
Óleo de canola	Tempo 168, temperatura 25°C e pH 3,5	300	Rau et al. (2001)
Óleo de canola	Tempo 192, temperatura 25°C e pH 3,5	320	Davila; Rémy; Vandecasteele (1992)
Óleo de canola	Tempo 192, temperatura 25°C e pH 3,5	325	Dolman et al. (2017)

Ácido oleico	Tempo 312 e temperatura 30°C	350	Guilmanov et al. (2002)
Óleo de milho	Tempo 432, temperatura 25°C e pH 3,5	>400	Pekin; Vardar-Sukan; Kosaric (2005)
Óleo de canola	Tempo 408, temperatura 30°C e pH 3,3	422	Daniel; Reuss; Syldatk (1998)
Ácido oleico	Tempo 300, temperatura 30°C e pH 3,5 - 4	477	Zhang et al. (2018)

Tabela 1. Condições de Cultivo na Síntese de SL.

Fonte: Silveira et al., (2019).

Os SL apresentam propriedades químicas e biológicas únicas e têm ganhado atenção devido a suas atividades antimicrobianas, haja vista a necessidade da descoberta de possíveis substituintes de antibióticos, germicidas e antivirais convencionais por compostos biodegradáveis e biotecnológicos, como os SL (GUPTA, 2012).

A ação antimicrobiana do SL contra vários patógenos é destacada em um trabalho recentes de Silveira et al. 2019 que confirmaram a ação antimicrobiano do sofrorolipídios contra *Clostridium perfringens* e *Campylobacter jejuni*. Fontoura et. al (2020) comprovaram a atividade contra bactérias Gram-negativas (*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*) e as Gram-positivas (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus mutans*). Hipólito et al. (2020) confirmaram a ação desse glicolípido contra os fungos tais como *Aspergillus flavus*, *Aspergillus melleus*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus parasiticus*, *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum*, *Botrytis cinerea* and *Rhizopus spp.*

Estudos da ação contra vírus, tem sido pouco relatada, mas alguns estudos tem mostrado a ação antiviral como descrito por Shah et al. (2005) e Gross et al. (2014) contra virus human immunodeficiency virus (HIV) e nos estudos de Gross and Shah (2007) contra o Ebstein-Barr vírus.

Alguns autores relaciona a atividade antimicrobiana do SL com a sua natureza anfifílica devido a interações sinérgicas entre as porções da sofrorose e ácido graxo produzindo o efeito surfactante, diminuindo assim a tensão superficial alterando a adesão de microrganismos (VALOTTEAU et al., 2017). Além disso pode alterar a permeação da membrana dos microrganismos levando ao extravasamento do conteúdo celular (FRACCHIA et al., 2015). Lydon et al. (2017) destaca que os efeitos antimicrobianos dos SLEsta relacionado a classe de microrganismo e a estrutura da molécula.

4 | FILMES

4.1 Polímeros

O interesse no desenvolvimento de filmes a partir de polímeros biodegradáveis está associado tanto com a possibilidade de reduzir o uso de materiais sintéticos que

se degradam lentamente no meio ambiente, como a oportunidade para utilizar matérias-primas renováveis. Segundo Mali et al, (2010) a escolha dos polímeros a serem utilizados no desenvolvimento dos filmes é de grande importância, pois as interações entre os componentes do material podem interferir diretamente nas propriedades mecânicas e sensoriais dos filmes.

As principais propriedades dos filmes incluem: fornece barreira à transferência de massa, como retardar a migração de umidade, o transporte de gases (O_2 , CO_2) e a migração de óleos e gorduras, podendo também servir como carreadores de ingredientes ativos (antioxidantes, bactericidas, pigmentos e aromas), com liberação controlada onde foi aplicado (LINO., 2012). Estudos de Huber e Embuscado, (2009) relata que para melhorar a uniformidade dos filmes, surfactantes são adicionados. Esta estratégia também reduz a atividade de água superficial e por sua vez reduz a perda de água.

Os principais polímeros utilizados para filmes ou revestimentos incluem os derivados de celulose, amido, derivados de pectina, extratos de algas, exsudado de gomas, gomas de fermentação microbiana e quitosana (SILVA et al., 2018).

A celulose, o principal componente estrutural de plantas, é a fonte mais abundante de carboidratos complexos do mundo. A celulose é formada por unidades D-glicopiranosídicas, unidas por ligações β 1 \rightarrow 4 em uma cadeia longa e não ramificada, as quais levam a formação de uma cadeia linear. A celulose apresenta uma baixa solubilidade em água, sendo necessário modificações estruturais para melhorar a sua solubilidade. Estes novos produtos derivados da celulose, em termos químicos, podem ser classificados em celulose regenerada, precipitado de celulose e celulose microcristalina (CASSALES, et al., 2020).

Os produtos derivados de celulose, tais como ésteres ou éteres, são sintetizados para formar celulose com funções específicas. Os derivados de celulose são polissacarídeos constituídos por cadeias lineares com unidades glicosídicas β (1-4) com substituintes metila, hidroxipropil ou carboxila (ENUMO et al., 2020).

O polissacarídeo hidroxietilcelulose é um polímero que apresenta uma boa capacidade de formação de filmes, géis e hidrogéis. É originado da celulose e apresenta característica não iônica, disponível em diversos graus de peso molecular, é compatível com eletrólitos e possui baixa sensibilidade ao pH do meio, sendo um polímero ideal para produção de filmes ativos (MELO; DOMINGUES; LIMA, 2018).

4.2 Filmes antimicrobianos

O Costa et al., (2019) descrevem os fármacos atuais para tratamento de infecções herpéticas causadas pelo vírus Herpes simplex (HSV) são baseados principalmente em formulações semissólidas que têm capacidade limitada de promover a penetração da droga na pele e tendem a vazarem do local de aplicação, mostrando assim capacidade reduzida de sustentar a residência local do medicamento. Sendo assim os autores desenvolveram uma matriz fibrosa de poli (ϵ -caprolactona) (PCL) com aciclovir e ácidos graxos ômega-3

para aplicação como curativos para o tratamento tópico de herpes.

O filme foi avaliado em relação a cinética de liberação do bioativo compostos, o fator oclusivo da esteira fibrosa, capacidade de penetração na pele do aciclovir, e a citotoxicidade. Os resultados apresentados pelos autores mostraram uma boa morfologia, flexibilidade e dureza, sendo essenciais para serem duráveis para o manuseio. Além disso o filme forneceu uma liberação sustentada de aciclovir durante 96 h e melhorou a permeabilidade cutânea deste fármaco apresentando alta porosidade (74%) e transmissão de vapor d'água taxa (WVTR) de $881 \pm 91 \text{ g / m}^2\text{dia}$, sendo fatores essenciais para mais rápida cura das lesões causadas pela herpes. Além disso, estudos de citotoxicidade sugerem que o filme é seguro para aplicação tópica.

Al-Dhubiab et al., (2015) avaliaram filmes bucais impregnados com nanoesferas carregadas com ciclovir com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade sistêmica do aciclovir. As nanoesferas carregadas com aciclovir foram incorporadas em filmes bucoadesivos compreendendo diferentes concentrações de polímeros (Eudragit RL 100, HPMC K15 e carbopol 974P). Os filmes foram caracterizados quanto às propriedades físico-mecânicas, força mucoadesiva, hidratação, liberação do fármaco e permeação *in vivo*. Os filmes preparados demonstraram excelentes propriedades físicas, hidratação adequada e força bucoadesiva, já em relação a biodisponibilidade do fármaco os estudos *in vivo* revelaram um aumento significativo na absorção do aciclovir quando comparado com a dosagem oral.

Santos et al., (2017) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a prospectiva de filmes bucais de quitosana impregnados com nanoesferas carregadas com uma fração enriquecida com C-glicosil flavonóides da *Cecropia glaziovii* (EFF-Cg) como um sistema de liberação de drogas para o tratamento do herpes labial. As nanoesferas carregadas com EFF-Cg foram preparadas pela técnica de evaporação de solvente em emulsão dupla. O filme foi caracterizado em termos de morfologia, propriedades mecânicas e teste de absorção de água. Outros teste como citotoxicidade foi analisado para avaliar a biocompatibilidade dos sistemas. Os resultados obtidos nessas análises revelaram que os filmes apresentam excelentes propriedades físicas e em relação a citotoxicidade o filme de quitosana não induziu efeito citotóxico. Diante dos resultados os autores concluem que o filme bucal carregadas com EFF-Cg pode ser uma abordagem promissora para a entrega eficaz de EFF-Cg.

Um outro estudo realizado por Priya et al., (2014) foi focado para o tratamento de herpes ocular, os autores desenvolveram uma formulação de filme oculares contendo como ativo o cloridrato de valaciclovir (VH), com o objetivo de aumentar o efeito terapêutico através do prolongamento do tempo de contato do fármaco empreguado nos filmes com a córnea superfície.

Diferentes filmes com diferentes proporções de polímeros (Hidroxipropilmetilcelulose e polivinilpirrolidona) foram produzidos. As formulações desenvolvidas foram avaliadas

quanto à resistência à tração, % de alongamento na ruptura, deformação, resistência à dobra, uniformidade de espessura, peso variação, % de absorção de umidade, pH de superfície, teor de droga, liberação *in vitro*, estudo de cinética, teste de esterilidade e irritação ocular *in vivo*. Em relação aos resultados descritos pelos autores todos os filmes preparados mostraram propriedades mecânicas e físico-químicas ideais para serem usadas para os olhos. Em relação a difusão do farmaco pela matriz os autores relatam que as proporções dos polímeros individuais esta relacionado diretamente com o perfil de absorção e liberação do ativo, sendo que ambos são processos semelhantes dependentes da matriz do filme, hidrofiliçidade e difusividade da água nos filmes. Em relação ao teste de irritação ocular os filmes estavam isentos de toxicidade e irritação.

Silveira et al., 2020 tiveram como objetivo desenvolver filmes para enbalagens utilizando soforolipídios como ativo para controle de patogenos de origem alimentar, segundo os autores o filme de acido polilactico e soforolipídios exibiu atividade antimicrobiana contra os patógenos aviários *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* e *Salmonella spp.* Além disso a incorporação do soforolipídios ao filmes levou a uma boa estabilidade térmica melhorando a elasticidade e flexibilidade.

Hipolito et al., 2021 também relatam que atividade antimicrobiana de um filme a base de amido de mandioca utilizando soforolipídios como ativo para embalagens de alimentos. Os filmes obtidos mostraram um boa aparência, indicando um boa incorporação e interação da matriz polimérica com o ativo. Além disso os filmes eram termoestáveis, flexíveis e antifúngica (*Botrytis cinerea*) contra a deterioração de alimentos.

Celligoi et al., 2021 descreve o desenvolvimento de um filme ativo, a base de hidroximetilcelulose, com a associação de soforolipídios e levana para tratamento de feridas causadas pelo herpes simplex vírus. Segundo os autores as concentrações maiores que 0,012g/mL de soforolipídios incorporados em filmes apresentam atividade antiviral, sendo uma importante alternativa biotecnológica no tratamento dessa infecção.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - Brasil) e o ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

AL-DHUBIAB, BE, NAIR, AB, KUMRIA, R., ATTIMARAD, M., & HARSHA, S. Formulação e avaliação de sistema de entrega de fármaco baseado em nano para a entrega bucal de aciclovir. **Colloids and Surfaces B: Bio interfaces** , 136 , 878-884, 2015.

ASHBY, R.D.; NUÑEZ, A.; SOLAIMAN, D.K.Y.; FOGLIA, T.A. Sophorolipid biosynthesis from a biodiesel co-product stream. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 82, n. 9, p. 625–630, 2005.

- ASHBY, R. D.; SOLAIMAN, D. K. Y. The influence of increasing media methanol concentration on sophorolipid biosynthesis from glycerol-based feedstocks. **Biotechnology Letters**, v. 32, n. 10, p. 1429–1437, 2010.
- ASMER, H.J.; HANS, J.; LANG, S.; WAGNER, F.; WRAY, V. Microbial production, structure elucidation and bioconversion of sophorose lipids. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 65, n. 9, p. 1460–1466, 1988.
- BERSANETI, G.T.; PAN, N.C.; BALDO, C.; CELLIGOI, M.A.P.C. Co-production of Fructooligosaccharides and Levan by Levansucrase from *Bacillus subtilis* natto with Potential Application in the Food Industry. **Appl Biochem Biotechnol**, v.184, n.3, p.838-851, 2017.
- CASSALES, A. R. Lignopoliuretanas sintetizadas a partir de lignina kraft e óleo de mamona com simultânea formação de filmes (**Doctoral dissertation**, Universidade de São Paulo), 2020.
- CELLIGOI, M. A. P.C.; BIGOTTO, B.G.; LONNI, A. A. S. G.; OLIVEIRA, S. M.; RECHENCHOSKI, D. Z.; GALHARDI, L. C. F. “Uso do sofrorolípídios e levana em filmes bioativos para controle do herpes simples” **BR1020210257270**. 20 de dezembro de 2021
- COSTA T, RIBEIRO A, MACHADO R, RIBEIRO C, LANCEROS-MENDEZ S, CAVACO-PAULO A, ALMEIDA A, DAS NEVES J, LÚCIO M AND VISEU T. Polymeric Electrospun Fibrous Dressings for Topical Co-delivery of Acyclovir and Omega-3 Fatty Acids. **Front. Bioeng. Biotechnol.** 7:390. doi: 10.3389/fbioe.2019.00390, 2019.
- COOPER, D. G.; PADDOCK, D. A. Production of a Biosurfactant from *Torulopsis-Bombicola*. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 47, n. 1, p. 173–176, 1984.
- CULLY, M. Antiviral therapy targets latent HSV infections. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, p. 586, 2021.
- DAVILA, AM; MARCHAL, R; VANDECASTEELE, JP. Kinetics and balance of a fermentation free from product inhibition: sophorose lipid production by *Candida bombicola*. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 38, p. 6-11, 1992.
- DANIEL, HJ; REUSS, M; SYLDATK, C. Production of sophorolipids in high concentration from deproteinized whey and rapeseed oil in a two stage fed batch process using *Candida bombicola* ATCC 22214 and *Cryptococcus curvatus* ATCC 20509. **Biotechnology Letters**, v. 20, n. 12, p. 1153–1156, 1998.
- DIAZ DE RIENZO, MA; STEVENSON, PS; MARCHANT, R; BANAT, IM. Antibacterial properties of biosurfactants against selected Gram positive and negative bacteria. **FEMS Microbiology Letters**, v. 44, n. 0, p. 1–22, 2015.
- Dolman, B.M.; Kaisermann, C.; Martin, P.J.; Winterburn, J.B. Integrated sophorolipid 81 production and gravity separation. **Process Biochem.** 2017.
- DOMŻAŁ-KĘDZIA, M.; LEWIŃSKA, A.; JAROMIN, A.; WESELSKI, M.; PLUSKOTA, R.; ŁUKASZEWICZ, M. Fermentation parameters and conditions affecting levan production and its potential applications in cosmetics. **Bioorganic Chemistry**, 2019.

DOS SANTOS, TC, RESCIGNANO, N., BOFF, L., REGINATTO, FH, SIMÕES, CMO, DE CAMPOS, AM, & MIJANGOS, CU. Fabricação e caracterização de filmes bucais nanocompósitos de nanopartículas de quitosana / PLGA. Polímeros de carboidratos, 173 , 638-644, 2017

EMBUSCADO, M.E.; HUBER, K.C. Edible Films and Coatings for Food Applications. **Springer**. 2009.

ENGELBERG, Rebecca et al. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. **Sexually transmitted diseases**, v. 30, n. 2, p. 174-177, 2003.

ENUMO JUNIOR, Adalberto et al. Desenvolvimento de fibras de acetato de celulose recobertas com quitosana contendo curcumina aplicadas em tratamentos cutâneos. 2020.

ERNANDES, F. M. P. G; GARCIA-CRUZ, C. H. Levana Bacteriana: aspectos tecnológicos, características e produção. Semina: **Ciências Agrárias**, v.26, n.1, p.71-82, 2005.

FONTES, G.C.; AMARAL, P.F.F.; COELHO, M.A.Z. Produção de biossurfactante por levedura. **Química Nova**, v. 31, n. 8, p. 2091–2099, 2008.

FARIA, F. O.; VERCELHEZE, A. E. S.; MALI, S. Propriedades físicas de filmes biodegradáveis à base de amido de mandioca, álcool polivinílico e montmorilonita. **Quim. Nova**, v. 35, n. 3, p. 487-492, 2012.

FELSE, PA; SHAH, V; CHAN, J; RAO, KJ; GROSS, RA. Sophorolipid biosynthesis by *Candida bombicola* from industrial fatty acid residues. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 40, n. 2, p. 316–323, 2007.

FICARRA, G.; BIREK, C. Oral Herpes Simplex Virus Infection in Pregnancy: What Are the Concerns? **Journal of the Canadian Dental Association**, Toronto, v. 75, n.7, p.523-526, 2009.

FONTOURA, Isadora Cernach Carneiro da et al. Antibacterial Activity of Sophorolipids from *Candida bombicola* Against Human Pathogens. **Braz. arco. biol. technol.**. 2020, vol.63, e20180568.

FRACCHIA, L; BANAT, JJ; CAVALLO, M; CERESA, C; BANAT, IM. Potential therapeutic applications of microbial surface-active compounds. **AIMS Bioengineering**, v. 2, n. 3, p. 144–162, 2015.

FURUKAWA, M.; TSUBOI, T. Beautifully whitening agent. **Japanese patent** 2006052146, 2006.

GELLER, Mauro et al. Herpes simples: atualização clínica, epidemiológica e terapêutica. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 24, n. 4, p. 260-266, 2012.

GONTARD, N.; GUILBERT, S.; CUQ, J. L. Water and glycerol as plasticizers affect mechanical and water vapor barrier properties of an edible wheat gluten film. **Journal of Food Science**, v. 53, p. 206-211, 1992.

GOJGIC-CVIJOVIC, G. D.; JAKOVLJEVIC, D. M.; LONCAREVIC, B. D.; TODOROVIC, N. M.; PERGAL, M. V.; CIRIC, J.; LOOS, K.; BESKOSKI, V.P.; VRVIC, M. M. Production of levan by *Bacillus licheniformis* NS032 in sugar beet molasses-based medium. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.121, p.142-151, 2019.

GU, Y.; ZHENG, J.; FENG, J.; CAO, M.; GAO, W.; QUAN, Y.; DANG, Y.; WANG, Y.; WANG, S.; SONG, C. Improvement of levan production in *Bacillus amyloliquefaciens* through metabolic optimization of regulatory elements. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v.101, n.10, p.4163-4174, 2017.

- GONTARD, N.; GUILBERT, S.; CUQ, J. L. Water and glycerol as plasticizers affect mechanical and water vapor barrier properties of an edible wheat gluten film. **Journal of Food Science**, v. 53, p. 206-211, 1992.
- GROSS, R. A., SHAH, V. Anti-herpes virus properties of various forms of sophorolipids. **International Publication Number WO 2007/130738 AI**, 2007.
- GROSS, R. A., PLAINVIEW, OAKDALE, V. S., DONCEL, G. Virucidal properties of various forms of sophorolipids. **Prior Publication O231068 A1**, US 2012.
- GUILMANOV, V.; BALLISTRERI, A.; IMPALLOMENI, G.; GROSS, R.A. Oxygen transfer rate and sophorose lipid production by *Candida bombicola*. **Biotechnol Bioeng.** **2002**;77(5):489–94. DOI: 10.1002/bit.10177
- GUPTA, R. **Biosynthesis of novel sophorolipids using *Candida bombicola* ATCC 22214: characterization and applications**. 2012. Tese (Doutorado em Biotecnologia), Laboratório da Divisão em Bioquímica e Química, Universidade de Pune, Pune, 2012.
- HIPÓLITO, A.I. Avaliação da atividade antifúngica de sophorolipídeos de *Starmerella bombicola* contra fungos destruidores de alimentos. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, [sl], v. 29, 2020. DOI 10.1016/j.bcab.2020.101797.
- HIPÓLITO, T. DE O. CARETTA, V. A. I. SILVEIRA, G. T. BERSANETI, S. MALI, M. A. P. C. CELLIGOI, Active biodegradable cassava starch films containing sophorolipids produced by *Starmerella bombicola* ATCC® 22214TM, **Journal Polym. Environ.** (2021).
- IGLESIA, P. et al. Rapid screening tests for determining in vitro susceptibility of herpes simplex virus clinical isolates. **J. Clin. Microbiol.**, v. 36, p. 2389-2391, 1998.
- JAMES, C. et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 98, n. 5, p. 315, 2020.
- KANG, S.A.; JANG, K.; SEO, J.; KIM, H.K.; KIM, J.H.; RAIRAKHWADA, D.; SEO, M.J.; LEE, J.O.; HA, C.; KIM, C.; RHEE, S. Levan: Applications and Perspectives. **Production of Biopolymers and Polymer Precursors**, p.145-161, 2009.
- KIM, K.; KIM, K.; RYO, O.; LEE, T.; KIM, T. Cosmetic composition containing levan having cell proliferation, skin-moisturizing and irritation-alleviating effects. **Japanese Patent** 2003277225, 2003.
- KIM, HS; KIM, YB; LEE, BS; KIM, EK. Sophorolipid production by *Candida bombicola* ATCC 22214 from a corn-oil processing byproduct. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 15, n. 1, p. 55–58, 2005.
- KIM, YB; YUN, HS; KIM, EK. Enhanced sophorolipid production by feeding-rate-controlled fed-batch culture. **Bioresource Technology**, v. 100, n. 23, p. 6028–6032, 2009.
- KONISHI, M; YOSHIDA, Y; HORIUCHI, JI. Efficient production of sophorolipids by *Starmerella bombicola* using a corncob hydrolysate medium. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v. 119, n. 3, p. 317–322, 2015.

LINO, R. C. Desenvolvimento de filmes de metilcelulose incorporados por nanopartículas de poli-ε-caprolactona/b-caroteno [dissertação] / Renata Calegari Lino ; orientador, Pedro Luiz Manique Barreto - Florianópolis, SC, 2012.

LIANG, L. et al. Advances in antiviral material development. **ChemPlusChem**, v. 85, n. 9, p. 2105-2128, 2020.

Liu, J.; Luo, J.; Ye, H.; Zeng, X. Preparation, antioxidant and antitumor activities in vitro of different derivatives of levain from endophytic bacterium *Paenibacillus polymyxa* EJS-3. **Food and Chemical Toxicology**, v.50, p.767-772, 2012.

LYDON, HL; BACCILE, N; CALLAGHAN, B; MARCHANT, R; MITCHELL, CA; BANAT, IM. Adjuvant antibiotic activity of acidic sophorolipids with potential for facilitating wound healing. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 5, 2017.

LU, L.; FU, F.; ZHAO, R.; JIN, L.; HE, C.; XU, L.; XIAO, M. A recombinant levansucrase from *Bacillus licheniformis* 8-37-0-1 catalyzes versatile transfructosylation reactions. **Process Biochemistry**, v.49, n.9, p.1503-1510, 2014.

MALI, S; EIRAS GROSSMANN, M. V; YAMASHITA, F. Filmes de amido: produção, propriedades e potencial de utilização Semina: **Ciências Agrárias**, vol. 31, núm. 1, enero-marzo, 2010, pp. 137-155 Universidade Estadual de Londrina Londrina, Brasil.

MARTINS N.L.P, MALAFAIA O, RIBAS-FILHA J.M, HEIBEL M, BALDEZ R.N, VASCONCELOS P.R.L, MOREIRA H, MAZZA M, NASSIF P.A.N. Análise comparativa da cicatrização da pele com o uso intraperitoneal de extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu). Estudo controlado em ratos. **Acta Cir Bras**. [periódico na internet] 2006;21 Supl 3:66-75.

MELO, A. S., DOMINGUES, R. J. S., LIMA, A. B. Elaboração de géis e análise de estabilidade de medicamentos / Organização de Cilene – Belém: **EDUEPA**, 2018.

MOIN, A. T. et al. An updated overview of herpes simplex virus-1 infection: insights from origin to mitigation measures. **Electronic Journal of General Medicine**. v. 18, n. 4, p. em299, 2021.

MOUSSA, T.A.A.; AL-QAYSI, S.A.S.; THABIT, Z.A.; KADHEM, S.B. Microbial levain from *Brachybacterium phenoliresistens*: Characterization and enhancement of production. **Process Biochemistry**, v.57, p.9-15, 2017.

MINUCELLI, T; RIBEIRO-VIANA, RM; BORSATO, D; ANDRADE, G; CELY, MVT; DE OLIVEIRA, MR; BALDO, C; CELLIGOI, MAPC. Sophorolipids Production by *Candida bombicola* ATCC 22214 and Its Potential Application in Soil Bioremediation. **Waste and Biomass Valorization**, v. 8, n. 3, p. 743–753, 2017.

NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents. **Approved Guideline**, M26-1, v. 19, n. 18, Wayne, PA, USA: CLSI. 1999.

NELSON, N. A photometric adaptation of Somogyi method for the determination of glucose. **The Journal of Biological Chemistry**, v.153, p.375-80, 1944.

NI, D.; XU, W.; BAI, Y.; ZHANG, W.; ZHANG, T.; MU, W. Biosynthesis of levan from sucrose using a thermostable levansucrase from *Lactobacillus reuteri* LTH5448. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.113, p.29-37, 2018.

PAULINO, BN; PESSÔA, MG; MANO, MCR; MOLINA, G; NERI-NUMA, IA; PASTORE, GM. Current status in biotechnological production and applications of glycolipid biosurfactants. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 100, n. 24, p. 10265–10293, 2016.

PAUWELLS, R. et al. Rapid and automated tetrazolium-based colorimetric assay for the detection of anti-HIV compounds. **Journal of Virological Methods**, v. 20, p. 309-321, 1968.

PEKIN, G; VARDAR-SUKAN, F; KOSARIC, N. Production of sophorolipids from *Candida bombicola* ATCC 22214 using Turkish corn oil and honey. **Engineering in Life Sciences**, v. 5, n. 4, p. 357–362, 2005.

PRIYA, KN, BHATTACHARYYA, S., & BABU, PR. Formulação e avaliação de filmes oculares erodíveis de Cloridrato de Valaciclovir. **Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences**, 13 (1), 75-81, 2014.

RAU, U; HAMMEN, S; HECKMANN, R; WRAY, V; LANG, S. Sophorolipids: A source for novel compounds. **Industrial Crops and Products**, v. 13, n. 2, p. 85–92, 2001.

RECHENCHOSKI, D. Z.; FACCIN-GALHARDI, L. C.; LINHARES, R. E. C.; NOZAWA, C. Herpesvirus: an underestimated vírus. **Folia Microbiologica**, Volume 62, Issue 2, pages 151–156, 2016.

RISPOLI, F.J.; BADIA, D; SHAH, V. Optimization of the fermentation media for sophorolipid production from *Candida bombicola* ATCC 22214 using a simplex centroid design. **Biotechnology Progress**, v. 26, n. 4, p. 938–944, 2010.

SADOWSKI, L. A. et al. Current drugs to treat infections with herpes simplex viruses-1 and-2. **Viruses**, v. 13, n. 7, p. 1228, 2021.

SAMAD, A; ZHANG, JI; CHEN, D; CHEN, X; TUCKER, M; LIANG, Y. Sweet sorghum bagasse and corn stover serving as substrates for producing sophorolipids. **Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology**, v. 44, n. 3, p. 353–362, 2017.

SANTOS, L.F.; MELO, F.C.B.C.; PAIVA, W.J.M.; BORSATO, D.; SILVA, M.L.C.C.; CELLIGOI, M.A.P.C. Characterization and optimization of levan production by *Bacillus subtilis* natto. **Romanian Biotechnological Letters**, v.18, p.8413-8422, 2013.

SANTOS, L. F.; CAVALCANTI, O. A.; CELLIGOI, M. A. C. Produção e aplicação de polissacarídeos: um enfoque na levana e os potenciais dispositivos. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 4, n. 2, p. 254-270, 2011.

SANTOS W. B ET AL. Microbiota infectante de feridas cirúrgicas: análise da produção científica nacional e internacional. **Rev SOBECC**. 2016;1(21):46-51.

SARILMISER, H.K.; ATES, O.; OZDEMIR, G.; ARGAS, K.Y.; ONER, E.T. Effective stimulating factors for microbial levan production by *Halomonas smyrnensis* AAD6T. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v.119, n.4, p.455-463, 2015.

- SAWAIR, F. A. et al. Epidemiologic aspects of recurrent herpes labialis among Jordanian University students. **Saudi Medical Journal**, Riyadh, v. 31, n. 7, p. 808-813, 2010
- SHAH, V.; DONCEL, GF.; SEYOUM, T .; EATON, KM; ZALENSKAYA, I .; HAGVER, R .; AZIM, A .; GROSS, R Sophorolipids, Microbial Glycolipids with Anti-Human Immunodeficiency Virus and Sperm-Immobilizing Activities.. **Antimicrob. Agentes Químicos**. 2005, 49, 4093–4100
- Shi, X. L.; Zhang, J. J.; Song, H. F.; Wang, J. J.; Zhang, Z. S; Zhang, Q. B. Polysaccharides from *Enteromorpha linza*: Purification and moisture-preserving activity. **Marine Science**, v. 37, p.81–85, 2010.
- SHIH, I.-L.; YU, Y.-T. Simultaneous and selective production of levan and poly gamma-glutamic acid) by *Bacillus subtilis*. **Biotechnology Letters**, v.27, n.2, p.103-106, 2005.
- SLEZÁK, R. et al. Infections of the oral mucosa caused by herpes simplex virus. **Klinická Mikrobiologie a Infekční Lékarství**, v. 15, n. 4, p. 131-137, 2009.
- SILVA, R. T.; BERSANETI, G. T.; LONNI, A. A. S. G.; CELLIGOI, M. A. P. C. Produção de levana e sua aplicação em cosméticos. Ed 1 Ciências Biológicas. **Editora Atena**, 2019.
- SILVEIRA, V. A. I, NISHIO, E. K., URZEDO Q., FREITAS, C. A., AMADOR, I. R., TAKAYAMA KOBAYASHI, R. K., DE OLIVEIRA CARETTA, T., PEDRINE COLABONE CELLIGOI, M. A. 2019. Production and antimicrobial activity of sophorolipid against *Clostridium perfringens* and *Campylobacter jejuni* and their additive interaction with lactic acid. **Biocatal. Agric. Biotechnol.**, 101287.
- SILVEIRA, VAI, MARIM, BM, HIPOLITO, A., GONÇALVES, MC, MALI, S., KOBAYASHI, RKT, & CELLIGOI, MAPC (2020). Caracterização e propriedades antimicrobianas de filmes para embalagens bioativas à base de ácido polilático-sophorolipídio para o controle de patógenos de origem alimentar. **Food Packaging e Validade** , 26 , 100.591, 2020.
- SILVA, SMF. Filmes compósitos de celulose bacteriana e goma de cajueiro para aplicação em alimentos. **Embrapa Agroindústria Tropical-Tese/dissertação**, 2018.
- SOMOGYI, M., A. A new reagent for determination of sugar. **Journal Biol. Chemistry**, v.160, p.61-68, 1952.
- SRIKANTH, R.; REDDY, C.H.S.S.S.; SIDDARTHA, G.; RAMAIAH, M.J.; UPPULURI, K.B. Review on production, characterization and applications of microbial levan. **Carbohydrate Polymers**, v.120, p. 102-114, 2015. (A)
- TAYLOR, T.J, BROCKMAN, M.A, MCNAMEE, E.E, & KNIPE, D.M . Virus do herpes simplex. **Frontiers in bioscience: a journal and virtual library**, 7 , d752-64, 2002.
- TRINDADE, A. K. F. et al. Herpes simples labial: um desafio terapêutico. **Comunicação em Ciências Saúde**, Brasília, v. 18, n. 4, p. 307-314, 2007.
- TAGUETT, F.; BOISSET, C.; HEYRAUD, A.; BUON, L.; KACI, Y. Characterization and structure of the polysaccharide produced by *Pseudomonas fluorescens* strain TF7 isolated from an arid region of Algeria. **Comptes Rendus Biologies**, v.338, n.5, p.335–342, 2015.

TAGLIARI, N. A. B. KELMANN, R. G. DIEFENTHALER, H. Aspectos terapêuticos das infecções causadas pelo vírus herpes simples tipo 1. **Perspectiva**, Erechim. v.36, n.133, p.191-201, 2012.

VAN BOGAERT, INA; SAERENS, K; DE MUYNCK, C; DEVELTER, D; SOETAERT, W; VANDAMME, E.J. Microbial production and application of sophorolipids. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 76, n. 1, p. 23–34, 2007.

VIKARI, L., GISLER, R. By-products in the fermentation of sucrose by different *Zymomonas strains*. **Applied Microbiol Biotechnology**, v. 23, p. 240–244, 1986.

ZHANG, T.; LI, R.; QIAN, H.; MU, W.; MIAO, M.; JIANG, B. Biosynthesis of levan by levansucrase from *Bacillus methylotrophicus* SK 21.002. **Carbohydrate Polymers**, v.101, p.975-981, 2014.

ZHANG, Y; JIA, D; SUN, W; YANG, X; ZHANG, C; ZHAO, F; LU, W. Semicontinuous sophorolipid fermentation using a novel bioreactor with dual ventilation pipes and dual sieve-plates coupled with a novel separation system. **Microbial Biotechnology**, v. 11, n. 3, p. 455-464, 2018.

VÍRUS INFLUENZA A: ORIGEM E SEUS SUBTIPOS

Data de aceite: 01/02/2022

Dalyla Batista de Castro

Graduanda em Biomedicina / Centro
Universitário UniFanor

Natássia Albuquerque Ribeiro

Doutora em Bioquímica pela Universidade
Federal do Ceará / Professora do curso de
Biomedicina do Centro Universitário UniFanor

RESUMO: Introdução: Sabe-se que as epidemias de gripe surgem com bastante frequência, mas não há intervalos regulares entre esses eventos. As epidemias podem diferir em suas consequências, mas geralmente causam um aumento da mortalidade de pessoas idosas. A grande epidemia de gripe do século passado ceifou milhões de vidas humanas. O cientista Richard E. Shope, que investigou a gripe suína em 1920, suspeitou que a causa da doença fosse um vírus. Já em 1933, cientistas do Instituto Nacional de Pesquisa Médica de Londres isolaram o vírus pela primeira vez. Deste modo, o presente estudo busca entender como o vírus influenza A surgiu e foi identificado. **Método:** Abordagem utilizada trata-se de uma revisão bibliográfica, onde foram feitas pesquisas através de artigos científicos, veiculados na base de dados MEDLINE e SciELO, onde 4 foram selecionados por se encaixarem no método de inclusão. **Resultados e Discussão:** A etiologia viral da influenza foi comprovada em 1933, e os três soros tipos que infectavam seres humanos foram identificados apenas no ano de 1950. Neste mesmo ano, evi-

denciou-se que a cepa responsável pelo episódio de 1918-1919 pertencia à variedade antigênica particular do subtipo A. Em 1957, como surgimento do subtipo A, a influenza atingiu a China e, em 1968, em Hong Kong, apareceu o subtipo A, provocando uma pandemia moderadamente grave. Mesmo após quase um século depois do reconhecimento desta cepa, o vírus da gripe continua sendo um dos maiores desafios de controle sanitário devido sua fácil variabilidade antigênica e contagiosidade. **Considerações Finais:** Para que haja a formação de novos subtipos, ocorre recombinação, que corresponde à mistura de, por exemplo, genes de um vírus que infecta seres humanos com genes de vírus que infectam outros animais, como aves, explicando assim como o retrovírus Influenza tipo A pode adquirir maior agressividade devido às mutações derivadas da mistura de genes de vírus de animais, em especial aves e suínos.

PALAVRAS-CHAVE: Vírus; Influenza; Gripe.

ABSTRACT: INTRODUCTION: It is known that flu epidemics arise quite frequently, but there are no regular intervals between these events. Epidemics may differ in their consequences, but they often cause an increase in mortality in elderly people. The great flu epidemic of the last century claimed millions of human lives. Scientist Richard E. Shope, who investigated swine flu in 1920, suspected that the cause of the illness was a virus. As early as 1933, scientists at the National Institute for Medical Research in London isolated the virus for the first time. Thus, the present study seeks to understand how the influenza A virus emerged and was identified.

METHOD: Approach used this is a literature review, where research was conducted through scientific articles, published in the MEDLINE and SciELO database, where 4 were selected because they fit the inclusion method. **RESULTS and DISCUSSION:** The viral etiology of influenza was proven in 1933, and the three serotypes that infect humans were only identified in 1950. In that same year, it became clear that the strain responsible for the 1918-1919 episode belonged to the variety particular antigen of subtype A. In 1957, with the emergence of subtype A, influenza reached China and, in 1968, in Hong Kong, subtype A appeared, causing a moderately severe pandemic. Even after almost a century after the recognition of this strain, the flu virus remains one of the greatest health control challenges due to its easy antigenic variability and contagiousness. **FINAL CONSIDERATIONS:** For the formation of new subtypes, there is recombination, which corresponds to a mixture of, for example, genes from a virus that infects human beings with genes from viruses that infect other animals, such as birds, thus explaining how the retrovirus Influenza type A can become more aggressive due to mutations derived from the mixture of genes from animal viruses, especially birds and swine.

KEYWORDS: Virus; Influenza; The flu.

INTRODUÇÃO

A primeira descrição da gripe, também conhecida como Influenza, palavra italiana para “influência”, no contexto da medicina e da epidemiologia, antes da Teoria microbiana, foi feita por Hipócrates, no século V, ano de 412 a.C. que descreveu a moléstia entre os habitantes da ilha de Creta, na Grécia; e, atribuía a doença às causas ambientais e variações climáticas, dentro da teoria miasmática, influência dos astros e do ar.

Entretanto, a primeira descrição médica com interessantes observações é atribuída ao médico Molineux, na Irlanda e Inglaterra, entre 1688 e 1693. São encontradas referências de epidemias de gripe no século XVII na América do Norte e na Europa. A partir do início do século XVIII, os dados sobre a doença aumentaram em quantidade e qualidade, pois cronistas e médicos registraram informações e comentários sobre o número de pessoas infectadas, se epidemia ou pandemia, os países envolvidos e as possíveis origens das cepas virais.

Do gênero *Mixovirus influenzae*, pertence à família *Orthomixoviridae*, que contém um genoma RNA segmentado e fita simples. É classificado em 03 tipos: A, B, e C e seus isolamentos ocorreram nos anos de 1933, 1940 e 1947, respectivamente. O vírus do tipo A, o mais importante, pode infectar humanos e animais e está implicado em episódios epidêmicos e pandêmicos; o vírus do tipo B, que infecta apenas humanos, está ligado a surtos moderados; e o vírus C, mais estável, acomete humanos e suínos, causa doença subclínica, sem potencialidade epidêmica. Segundo FORLEO NETO et al (2003), as pandemias ocorrem de forma irregular, geralmente com 30 a 40 anos de intervalo. Desde o séc. XVI descreveram-se ao menos 30 episódios pandêmicos.

Devido a sua capacidade de penetração no organismo através das mucosas do trato

respiratório e dos olhos realizando sua disseminação pela corrente sanguínea e alcance as células, o subtipo A apresenta mutações e rearranjos com maiores frequências em relação aos subtipos B e C. Aquele subtipo apresenta duas glicoproteínas de superfície: a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA) que possibilitam o transporte do vírus nas células do hospedeiro. A HA tem como função a fixação e fusão do vírus na célula do hospedeiro, e está dividida em 18 subtipos diferentes, dos quais, 16 circulam em aves aquáticas e dois foram isolados de morcegos. Os subtipos de NA possuem papel relevante na liberação das partículas virais após a replicação do vírus, assim como a propagação do vírus a partir de um hospedeiro para outro. São essas proteínas as responsáveis pela classificação viral e sua morbidade, mortalidade, letalidade e patogenicidade.

O presente trabalho tem como objetivo realizar, uma abordagem histórica da origem e conhecimento do vírus influenza A assim como seus subtipos, a fim de destacar suas principais ocorrências no mundo.

MÉTODO

O estudo se caracteriza como um estudo bibliográfico de revisão sistemática da literatura especializada, realizado por meio de pesquisa científica disponíveis no banco de dados da MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e SciELO (Scientific Electronic Library Online) utilizando-se das palavras chaves: Vírus, influenza e gripe. Foram utilizados como métodos de inclusão artigos ou teses publicadas entre os anos de 2000 a 2016, visto que esses eram os mais recentes contendo informações relevantes para o estudo, com textos disponíveis de forma completas nos bancos de dados acima mencionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No ano de 2009, o mundo enfrentou sua primeira pandemia de gripe do século XXI, causada pela cepa influenza A/H1N1/Califórnia/2009 que contém genes suínos, aves e humanos. Conhecida popularmente como “gripe suína”, a influenza suína A teve seus primeiros casos no México, em março de 2009 e devido sua alta contagiosidade e virulência se espalhou rapidamente para a Europa, Canadá, Sudeste asiático, África e América Latina. Em junho de 2009, a Organização Mundial da Saúde declarou oficialmente uma pandemia de gripe. No período pós- pandêmico que durou até agosto de 2010, tinha atingido 214 países infectados, causando morte de 18.500 pessoas e infecção de 575.400. (The Lancet Infectious Diseases, 2012).

Em março de 2013, uma nova cepa do vírus influenza A foi descrita em países asiáticos. Esta cepa apresenta as proteínas hemaglutinina sorotipo 7 e neuraminidase sorotipo 9, sendo, portanto, denominada de influenza A (H7N9). Esta nova variante é uma

recombinação de cepas circulantes entre aves que se mostrou com capacidade de infectar seres humanos e, como ainda não foram descritos casos fora do continente asiático, classificando a epidemia como geograficamente restrita.

Dentre as comunidades, as epidemias e pandemias de influenza iniciam-se de forma abrupta e atingem o pico em duas ou três semanas, com duração total de 5 a 8 semanas. O impacto das epidemias de influenza é reflexo da interação entre a variação antigênica viral, o nível de proteção da população para as cepas circulantes e o grau de virulência dos vírus. As variações antigênicas menores, ocorrem a cada dois ou três anos para os subtipos do vírus A e a cada 5 ou 6 anos para os vírus do tipo B. Tais variações se devem a mutações pontuais nos segmentos do genoma viral que resultam em mudanças nos aminoácidos que compõem as glicoproteínas de superfície, particularmente na hemaglutinina. As variações antigênicas maiores são aquelas associadas à completa substituição de um ou ambos segmentos do genoma viral, que controlam a produção de glicoproteínas de superfície.

O desafio é, para o rastreamento da OMS, prever ou detectar corretamente as linhagens emergentes em um estágio inicial, pois devido aos 6 ou mais meses necessários para preparar uma vacina, existe a possibilidade de que até o momento uma vacina é fabricada para apoiar uma campanha global, não é mais compatível com vírus circulantes. Qualquer abordagem de vacinação que visa as respostas neutralizantes clássicas para HA e / ou NA deve lidar com a deriva antigênica efetivamente. (KIM et al., 2018).

A pior epidemia do vírus da gripe ocorreu no início do século XX, entre os anos de 1918 e 1920, ainda com origem duvidosa, se iniciou na Ásia ou nos campos militares no interior dos Estados Unidos da América, devido ao intenso movimento de transporte de tropas das nações aliadas e, teve como agente biológico causador da doença foi identificado como o vírus do tipo A (H1-N1). A designação espanhola se dá pelo fato de que a Espanha, neutra na 1ª Guerra Mundial, fez notificação oficial à Organização Mundial de Saúde sobre a doença que devastava vidas no país com grande poder de contágio, morbidade e letalidade. No Brasil, por exemplo, apesar do número de infectados e mortos serem variáveis, estima-se que 35.240 pessoas foram vítimas fatais do vírus, entre elas o 5º presidente do Brasil, o advogado e Conselheiro do Império, o Sr. Francisco de Paula Rodrigues Alves. Tal enfermidade foi introduzida no país por tripulantes do navio inglês “*Demerara*” que saindo de Liverpool, na Inglaterra, atracou e desembarcou passageiros nos portos de Recife, Salvador e Rio de Janeiro.

Essa pandemia foi marcada por extrema abrangência, agressividade e contagiosidade, acreditando-se que teria vitimado 38 milhões de pessoas na Europa e na América. Embora em muitas partes do mundo não existam dados, estima-se que tenha infectado 50% da população mundial, 25% tenham sofrido uma infecção clínica e a mortalidade total tenha sido entre 40 e 50 milhões. O número de 20 milhões de mortes, citado com frequência, é visivelmente muito baixo (Costa, L et al., Pandemias de Influenza).

Novamente no continente asiático, desta vez originária da China durante a década

de 50, o vírus Influenza A/Cingapura/1/57 (H2N2), com as glicoproteínas HA e NA diferentes de todos os tipos anteriores, levou a óbito 4 milhões de pessoas afetando cerca de 25% a 50% da população mundial. O vírus foi isolado primeiramente no Japão, em 1957, seguido dos Estados Unidos e Inglaterra, no mesmo ano. Anos depois, durante 1968 e 1969, uma variação genética do H2N2, o H3N2 deu origem a Gripe de Hong Kong, cujo vírus foi identificado e isolado nessa cidade chinesa em 1968, com maior incidência de 40% na população de faixa etária de 10 a 14 anos, e hospitalização e mortalidade entre idosos, jovens e indivíduos com riscos definidos em doenças crônicas e cardiopulmonares.

Em 1930, pesquisadores deram início ao desenvolvimento da vacina contra gripe, a fim de encontrar uma solução contendo os danos causados pelo vírus influenza. Após 10 anos, em 1940, a primeira vacina antigripe foi aprovada no hemisfério norte, enquanto que, no Brasil, as aplicações tiveram início 40 anos depois, em 1980, sendo composta por diferentes cepas do vírus Myxovirus influenza e inativados, fragmentados e purificados e, geralmente contendo elementos da superfície o vírus, como hemaglutinina e neuraminidase, tratando-se de uma vacina inativada, que não causa a doença e proporcionando uma proteção baseada na indução da produção de anticorpos neutralizantes do vírus, principalmente contra a hemaglutinina viral contida na vacina. A imunidade conferida pela vacina desenvolve-se após 15 dias da vacinação e sua duração é de cerca de 6 meses a 1 ano. Como os títulos máximos de anticorpos, obtidos dentro de 1 a 2 meses após a vacinação. Atualmente, há quatro marcas da vacina influenza tetravalente disponíveis: Fluarix Tetra (GSK), a Fluquadri (Sanofi-Pasteur), a Influvac Tetra (Abbott) e a Vaxitetra (Sanofi-Pasteur).

CONCLUSÕES/CONSIDERAÇÕES FINAIS

O retrovírus Influenza tipo A pode adquirir maior agressividade devido às mutações derivadas da mistura de genes de vírus de animais, em especial aves e suínos. Para que haja a formação de novos subtipos, ocorre recombinação, que corresponde à mistura de, por exemplo, genes de um vírus que infecta seres humanos com genes de vírus que infectam outros animais, como aves. A gravidade da infecção vai se atenuando à medida que a população vai sendo imunizada, seja por vacinas ou pelo quadro clínico gripal propriamente dito.

REFERÊNCIAS

MACHADO, A. A. Infecções pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína: como reconhecer diagnosticar e prevenir.

Volume 31, Number 2, ^a Mary Ann Liebert, Inc, 2018. HYUNSUH, K, WEBSTER, R. G, and WEBSTER, R. J. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen.

Revista APS, v.10, n.2, p. 210-216, jul./dez. 2007. RODRIGUES, F. B, FARIAS, F., TAKARA, G., PAVIN, L., SENA, L., NASCIMENTO, M., POMPILO, M., DE SOUSA, C. P. VIRUS INFLUENZA E O ORGANISMO HUMANO

67, 1006–1015. Medical Hypotheses, (2006). BROXMEYER, L. Bird flu, influenza and 1918: The case for mutant Avian tuberculosis.

CAPÍTULO 14

ESPÉCIES DE PLANTAS HOSPEDEIRAS E GALHAS DE INSETOS DO PANTANAL SUL-MATO-GROSSENSE

Data de aceite: 01/02/2022

Valéria Cid Maia

Museu Nacional/Universidade Federal do Rio de Janeiro

Bruno Gomes da Silva

Universidade Federal Fluminense

RESUMO: O Pantanal, uma das maiores extensões alagadas contínuas do planeta, é considerado como Patrimônio Natural Mundial e Reserva da Biosfera. Em função do desequilíbrio ecológico que vem sofrendo, estudos sobre a riqueza e composição de espécies que nele ocorrem são essenciais para a sua preservação, sendo especialmente relevante conhecer as espécies endêmicas desse bioma. Os insetos indutores de galhas, devido à alta especificidade em relação às plantas hospedeiras, são muito vulneráveis ao desmatamento e perda de cobertura vegetal. Três inventários sobre galhas de insetos foram desenvolvidos no Pantanal Sul-mato-grossense. Com base na compilação dos dados desses inventários, foi elaborada a primeira lista de espécies hospedeiras de galhas entomógenas desse bioma, indicando aquelas que abrigam a maior riqueza de insetos indutores. Padrões relacionados à morfologia das galhas também foram apontados, e dados sobre a riqueza da fauna secundária de artrópodes associados foram reunidos. Em 36 famílias botânicas foram assinalados 154 morfotipos de galhas de insetos em 86 espécies de 74 gêneros. Dentre as plantas hospedeiras, onze são

endêmicas do Brasil e abrigam conjuntamente 21 morfotipos de galhas. O Pantanal sul-mato-grossense apresenta o mesmo padrão apontado em outros inventários brasileiros no que se refere à morfologia predominante das galhas de insetos e táxons indutores. No entanto, quando comparado com a Caatinga e o Cerrado (únicos biomas brasileiros com dados consolidados), exibe peculiaridades quanto às plantas super hospedeiras em nível de família, gênero e espécie. A riqueza de morfotipos de galhas e espécies hospedeiras foi similar à da Caatinga e muito inferior à Cerrado. Apesar dos diferentes esforços de coleta, provavelmente o Pantanal abriga uma riqueza de galhas realmente menor que os demais biomas citados, considerando que o mesmo possui menor riqueza de espécies botânicas.

PALAVRAS-CHAVE: Insetos galhadores, morfologia das galhas, plantas endêmicas, riqueza de espécies.

ABSTRACT: The Pantanal, one of the largest continuous wetlands on the planet, is a World Natural Heritage Site and Biosphere Reserve. Due to the ecological imbalance that it has been suffering, studies on the richness and composition of species that occur in it are essential for its preservation, being especially relevant to know the endemic species of this biome. The gall-inducing insects, due to their high specificity in relation to the host plants, are very vulnerable to deforestation and loss of vegetation cover. Three inventories of insect galls were carried out in the Pantanal Sul-mato-grossense. Based on the compilation of data from these inventories, the

first list of host species of entomogenous galls of this biome was prepared, indicating those that harbor the greatest richness of inducing insects. Patterns related to the gall morphology were also pointed out, and data on the richness of the secondary fauna of associated arthropods were gathered. In 36 botanical families, 154 morphotypes of insect galls were reported in 86 species of 74 genera. Among the host plants, eleven are endemic to Brazil and jointly harbor 21 morphotypes of galls. The Pantanal in Mato Grosso do Sul has the same pattern as shown in other Brazilian inventories with regard to the predominant morphology of insect galls and inducing taxa. However, when compared with the Caatinga and Cerrado, only Brazilian biomes with consolidated data, it exhibits peculiarities regarding the super host plants at the family, genus and species level. The richness of gall morphotypes and host species was similar to that of the Caatinga and much lower than that of the Cerrado. Despite the different collection efforts, the Pantanal probably harbors a really lower gall richness than the other biomes, considering that it has a lower richness of botanical species.

KEYWORDS: Gall-inducing insects, gall morphology, endemic plants, species richness

INTRODUÇÃO

O Pantanal é uma das maiores extensões alagadas contínuas do planeta e está localizado no centro da América do Sul, na bacia hidrográfica do Alto Paraguai (Oliveira, 2007). É considerado pela UNESCO como Patrimônio Natural Mundial e Reserva da Biosfera. Com uma área de 150 mil km², estende-se em sua maior parte pelo Brasil (65% no Mato Grosso do Sul e 35% no Mato Grosso), mas também ocupa o norte do Paraguai e o leste da Bolívia. É o menor bioma do nosso país, ocupando apenas 1,8% do território nacional (IBGE, 2004). A vegetação pantaneira inclui mais de duas mil espécies de plantas e se apresenta como um mosaico de fisionomias, influenciado principalmente pela Floresta Amazônica, Mata Atlântica e Cerrado (MMA, 2020). O Pantanal vem sofrendo desequilíbrio ecológico devido à pecuária extensiva, desmatamento para produção de carvão, pesca e caça predatórias e garimpo de ouro e pedras preciosas. Estudos sobre a riqueza e composição de espécies são essenciais para a sua preservação ambiental, sendo especialmente relevante conhecer as espécies endêmicas que ocorrem nesse bioma.

Os insetos indutores de galhas são muito específicos em relação à espécie de planta onde se desenvolvem. São organismos parasitas durante uma parte do seu ciclo de vida e, para sobreviver, necessitam obrigatoriamente encontrar a sua espécie hospedeira. Essa alta especificidade os torna bastante vulneráveis ao desmatamento e perda de cobertura vegetal. Três inventários sobre galhas de insetos foram desenvolvidos no Pantanal Sul-mato-grossense por diferentes pesquisadores, em diferentes datas, adotando distintas metodologias, que resultaram em esforços amostrais também distintos: Julião et al. 2002, Urso-Guimarães et al. 2016 e Ascendino & Maia 2017. Os dados publicados por esses autores ainda não foram compilados em um único estudo, de forma que o conhecimento acerca das galhas de insetos do Pantanal Sul-mato-grossense está disperso. O presente trabalho tem como objetivo reunir os dados da literatura para elaborar a primeira lista de

espécies hospedeiras de galhas entomógenas da região, indicando aquelas que abrigam a maior riqueza de insetos indutores. Essa compilação visa também apontar padrões relacionados à morfologia das galhas e mostrar o que se conhece até o momento sobre a fauna secundária de artrópodes associados.

MATERIAL E MÉTODOS

Os três únicos levantamentos de galhas de insetos desenvolvidos no Pantanal foram analisados: Julião et al. 2002, Urso-Guimarães et al. 2016 e Ascendino & Maia 2017. A busca das plantas hospedeiras restringiu-se exclusivamente a aquelas identificadas em nível de espécie. Informações sobre a riqueza de galhas, caracterização morfológica e fauna associada foram compiladas em uma tabela. Os inquilinos foram mantidos como tal em função da falta de dados biológicos para recategorizá-los como cecidófagos ou cleptoparasitas, de acordo com as definições apresentadas por Luz & Mendonça, 2019. Foi feita uma padronização das formas das galhas sempre que possível, seguindo a proposta de Isaias et al. 2013. A grafia correta dos nomes das espécies vegetais foi verificada no site Flora do Brasil 2020, e quando necessário, esses nomes foram atualizados. Informações sobre o endemismo das plantas foram obtidas do mesmo site. Os padrões relacionados à morfologia das galhas do Pantanal foram comparados com os padrões conhecidos de outros biomas brasileiros, Caatinga (Cintra et al. 2021) e Cerrado (Cintra et al. 2020) para relevar possíveis peculiaridades do bioma estudado. Para os demais biomas do Brasil, não há dados compilados.

RESULTADOS

Em 36 famílias botânicas foram assinaladas 154 morfotipos de galhas de insetos distribuídos em 86 espécies de 74 gêneros. As famílias que abrigaram maior riqueza de galhas foram Fabaceae, Sapindaceae, Bignoniaceae e Myrtaceae (Tabela 1).

Família botânica	No. de gêneros	No. de espécies	No. de morfotipos de galhas
Amaranthaceae	1	1	1
Annonaceae	2	4	4
Apocynaceae	2	2	4
Asteraceae	2	2	3
Bignoniaceae	6	6	10
Boraginaceae	1	1	3
Burseraceae	1	1	1
Cannabaceae	1	1	4
Capparaceae	1	1	1
Celastraceae	2	2	7

Chrysobalanaceae	1	1	3
Clusiaceae	1	1	2
Ebenaceae	1	1	1
Erythroxylaceae	1	1	4
Euphorbiaceae	4	4	6
Fabaceae	9	11	25
Lamiaceae	2	3	4
Lauraceae	1	1	1
Lythraceae	1	1	2
Malpighiaceae	2	2	3
Malvaceae	2	2	3
Meliaceae	1	1	1
Menispermaceae	2	2	2
Moraceae	1	1	2
Myrtaceae	3	4	10
Nyctaginaceae	1	1	4
Phytolaccaceae	1	1	1
Polygonaceae	4	5	9
Rubiaceae	4	4	4
Salicaceae	4	4	4
Sapindaceae	4	6	19
Sapotaceae	1	1	1
Smilacaceae	1	4	4
Verbenaceae	1	1	1
Vitaceae	1	1	1
Ximeniaceae	1	1	1

Tabela 1. Distribuição da riqueza de morfotipos de galhas de insetos por família, gênero e espécie botânica, no Pantanal sul-mato-grossense. Os táxons com maior riqueza de morfotipos de galhas estão assinalados em negrito.

Os gêneros superhospedeiros foram *Inga* Mill. (Fabaceae), *Paullinia* L. (Sapindaceae) e *Eugenia* L. (Myrtaceae); e as espécies *Inga vera* Willd. (Fabaceae), *Paullinia pinnata* L. (Sapindaceae), *Andira inermis* (W.Wright) DC. (Fabaceae) e *Hippocratea volubilis* L. (Hippocrateaceae) se destacaram por apresentar maior riqueza de morfotipos de galhas. Dentre as plantas hospedeiras, onze são endêmicas do Brasil: *Forsteronia velloziana* (A. DC.) Woodson (Apocynaceae), *Garcinia brasiliensis* Mart. (Clusiaceae), *Erythroxylum anguifugum* Mart. (Erythroxylaceae), *Andira inermis*, *Blanchetiodendron blancheti*, *Byrsonima intermedia*, *Myrcia melanophylla*, *Chomelia poliana*, *Psychotria carthagenensis* e *Smilax brasiliensis*, e abrigam conjuntamente 21 morfotipos de galhas.

Foram registradas galhas globoides e fusiformes, sendo essas as formas mais predominantes, além de lenticulares, discoides, cônicas, cilíndricas e enrolamentos da

margem foliar. A forma de um morfotipo não foi informada (Tabela 2).

Forma da galha	No. de morfotipos
Globoide	45
Fusiforme	45
Lenticular	27
Discoide	17
Cônica	12
Cilíndrica	5
Enrolamento marginal	2
Sem informação	1

Tabela 2. Distribuição da riqueza de morfotipos de galhas de insetos em relação a sua forma no Pantanal sul-mato-grossense. As formas mais frequentes estão destacadas em negrito.

Quanto à coloração, as galhas verdes e marrons foram as mais comuns, contudo galhas amarelas, brancas, vermelhas e pretas também foram assinaladas. A coloração de um único morfotipo não foi informada (Tabela 3).

Coloração	No. de morfotipos
Verde	73
Marrom	66
Amarela	9
Branca	1
Vermelha	1
Preta	1
Sem informação	1

Tabela 3. Distribuição da riqueza de morfotipos de galhas de insetos em relação a sua coloração no Pantanal sul-mato-grossense. A coloração mais frequente está destacada em negrito.

Houve o predomínio claro de galhas glabras e apenas 21 exibiram tricomas. Não há informação para dois morfotipos (Figura 1).

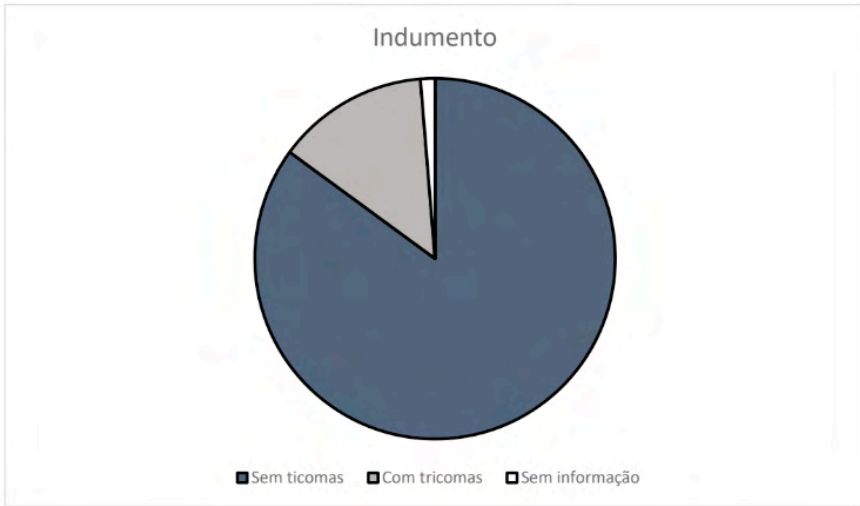


Figura 1. Distribuição da riqueza de morfotipos de galhas de insetos em relação à presença/ausência de tricomas no Pantanal sul-mato-grossense.

A grande maioria das galhas apresentou uma única câmara interna (134 morfotipos) enquanto as demais eram multiloculares (Figura 2).

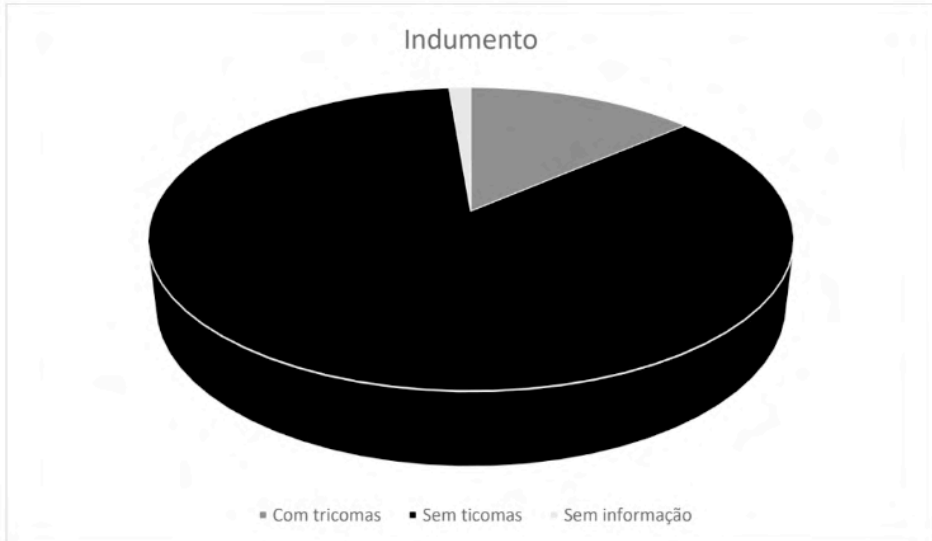


Figura 2. Distribuição da riqueza de morfotipos de galhas de insetos em relação ao número de câmaras internas no Pantanal sul-mato-grossense.

As galhas foram induzidas principalmente por Cecidomyiidae (Diptera), mas também por Hemiptera, Coleoptera, Hymenoptera, Lepidoptera e Thysanoptera, sendo que

o indutor de 32 morfotipos não foi determinado (Tabela 4). Dentre os indutores, apenas um foi identificado em espécie: *Lopesia similis* Maia, 2004 (Cecidomyiidae).

Táxon indutor	No. de morfotipos
Cecidomyiidae (Diptera)	97
Hemiptera	9
Coleoptera	6
Hymenoptera	6
Lepidoptera	2
Thysanoptera	1
Não determinado	22

Tabela 4. Distribuição da riqueza de morfotipos de galhas de insetos em relação ao táxon indutor no Pantanal sul-mato-grossense. O principal táxon indutor está assinalado em negrito.

Em 16 morfotipos, registrou-se a presença de outros artrópodes, além do galhador. Essa fauna secundária foi composta por parasitoides, inquilinos e predadores. Os primeiros foram representados apenas por Hymenoptera, tendo sido registrados em 11 morfotipos de galhas; os inquilinos por Hymenoptera (em 2 morfotipos) + Coleoptera (1 morfotipo), e os predadores por pseudoscorpíões e Lestodiplosini (Cecidomyiidae), cada qual em 1 morfotipo (Tabela 5).

Táxon	Guilda	No. de morfotipos
Hymenoptera	parasitoide	10
Pseudoscorpíão	predador	1
Hemiptera	Não determinada	1
Coleoptera	Inquilino	1
Lepidoptera + Hemiptera	Não determinada	1
Lestodiplosini (Cecidomyiidae)	Predador	1
Hymenoptera	Inquilino + parasitoide	1

Tabela 5. Riqueza da fauna associada às galhas de insetos por guilda e grupo taxonômico no Pantanal sul-mato-grossense. A guilda mais frequente está assinalada em negrito.

Todos os dados compilados constam na Tabela 6.

Famílias botânicas	Espécies de plantas hospedeiras	Inseto galhador	Morfologia da galha	Órgão hospedeiro	Localidade	Referência
Amaranthaceae	<i>Pfaffia glomerata</i> (Spreng.) Pedersen	Não determinado	globoide, marrom, glabra, unilocular	caule	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
Annonaceae	<i>Annona nutans</i> (R.E.Fr.) R.E.Fr.	Diptera (Cecidomyiidae)	cilíndrica, verde, com tricomas, plurilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Annona cf. tenuipes</i> R.E.Fr. (*)	Hemiptera	cilíndrica, verde, com tricomas	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Unonopsis guatteroides</i> (A.DC.) R.E.Fr.	Diptera (Cecidomyiidae)	cilíndrica, verde, glabra, plurilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Unonopsis guatteroides</i> (A.DC.) R.E.Fr.	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, verde, com tricomas, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Apocynaceae	<i>Aspidosperma cf. cylindrocarpon</i> Müll. Arg.	Hemiptera	lenticular, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Aspidosperma cf. cylindrocarpon</i> Müll. Arg.	Hemiptera	discoide, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Forsteronia veloziana</i> (A. DC.) Woodson – endêmica	Não determinado	globoide, marrom, glabra	folha	Corumbá, MS	Urso-Guimarães et al., 2016
	<i>Forsteronia veloziana</i> (A. DC.) Woodson – endêmica	Não determinado	lenticular, amarela, glabra	folha	Corumbá, MS	Urso-Guimarães et al., 2016
Asteraceae	<i>Aspilid latissima</i> Malme	Diptera (Cecidomyiidae)	cônica, branca, com tricomas, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Aspilid latissima</i> Malme	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, verde, com tricomas, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Vernonanthura brasiliiana</i> (L.) H. Rob.	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Bignoniaceae	<i>Adenocalymma bracteatum</i> (Cham.) DC.	Não determinado	fusiforme, verde, glabra	folha	Corumbá, MS	Urso-Guimarães et al., 2016
	<i>Dolichandra unguis-cati</i> (L.) L. G. Lohmann	Não determinado (Hymenoptera -parasitoid)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	caule	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Fridericia candicans</i> (Rich.) L. G. Lohmann	Diptera (Cecidomyiidae)	discoide, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Fridericia candicans</i> (Rich.) L. G. Lohmann	Hymenoptera	globoide, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002

	<i>Fridericia candicans</i> (Rich.) L. G. Lohmann	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, plurilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Fridericia candicans</i> (Rich.) L. G. Lohmann	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Handroanthus heptaphyllus</i> (Vell.) Mattos	Não determinado	lenticular, verde, glabra	folha	Corumbá, MS	Urso-Guimarães et al., 2016
	<i>Tabebuia aurea</i> (Silva Manso) Benth. & Hook.f. ex S.Moore	Não determinado	lenticular, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Tanaecium pyramidatum</i> (Rich.) L. G. Lohmann	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Tanaecium pyramidatum</i> (Rich.) L. G. Lohmann	Diptera (Cecidomyiidae)	discoide, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Boraginaceae	<i>Cordia cf. glabrata</i> (Mart.) A.DC.	Hymenoptera	globoidee, marrom, glabra, plurilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Cordia cf. glabrata</i> (Mart.) A.DC.	Hemiptera	globoide, marrom, glabra, plurilocular	gema	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Cordia cf. glabrata</i> (Mart.) A.DC.	Hemiptera	globoide, verde, glabra, plurilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Burseraceae	<i>Protium heptaphyllum</i> (Aubl.) Marchand	<i>Lopesia similis</i> (Diptera, Cecidomyiidae)	enrolamento da margem foliar, verde, glabra, unilocular	folha	REUEMS, Aquidauana, MS	Ascendino & Maia, 2014
Cannabaceae	<i>Celtis cf. iguanaea</i> (Jacq.) Sarg.	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, marrom, glabra, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Celtis iguanaea</i> (Jacq.) Sarg.	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, verde, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Celtis iguanaea</i> (Jacq.) Sarg.	Diptera (Cecidomyiidae)	discoide, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Celtis iguanaea</i> (Jacq.) Sarg.	Diptera (Cecidomyiidae)	lenticular, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Capparaceae	<i>Cynophalla retusa</i> (Griseb.) Cornejo & Iltis	Diptera (Cecidomyiidae)	lenticular, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Celastraceae	<i>Hippocratea volubilis</i> L.	Diptera (Cecidomyiidae)	cônica, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Hippocratea volubilis</i> L.	Diptera (Cecidomyiidae)	discoide, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Hippocratea volubilis</i> L.	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, plurilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Hippocratea volubilis</i> L.	Diptera (Cecidomyiidae)	cônica, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002

	<i>Hippocratea volubilis</i> L.	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Hippocratea volubilis</i> L.	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Salacia elliptica</i> (Mart.) G. Don	Diptera (Cecidomyiidae)	discoide, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Chrysobalana-ceae	<i>Couepia uiti</i> (Mart. & Zucc.) Benth. ex Hook.f.	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Couepia uiti</i> (Mart. & Zucc.) Benth. ex Hook.f.	Diptera (Cecidomyiidae)	lenticular, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Couepia uiti</i> (Mart. & Zucc.) Benth. ex Hook.f.	Diptera (Cecidomyiidae)	discoide, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Clusiaceae	<i>Garcinia brasiliensis</i> Mart. –endêmica	Diptera (Cecidomyiidae)	lenticular, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Garcinia brasiliensis</i> Mart. –endêmica	Hymenoptera	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Ebenaceae	<i>Dispyros tetrasperma</i> Sw.	Diptera (Cecidomyiidae)	lenticular, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Erythroxylaceae	<i>Erythroxylum anguifugum</i> Mart. –endêmica	Hymenoptera	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	gema	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Erythroxylum anguifugum</i> Mart. –endêmica	Diptera (Cecidomyiidae)	lenticular, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Erythroxylum anguifugum</i> Mart. –endêmica	Diptera (Cecidomyiidae)	discoide, amarela, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Erythroxylum anguifugum</i> Mart. –endêmica	Diptera (Cecidomyiidae)	discoide, marrom, glabra, plurilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Euphorbiaceae	<i>Acalypha</i> cf. <i>communis</i> Müll.Arg.	Diptera (Cecidomyiidae)	lenticular, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Alchornea discolor</i> Poepp.	Diptera (Cecidomyiidae)	cônica, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Alchornea discolor</i> Poepp.	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Microstachys hispida</i> (Mart. & Zucc.) F. Dietr.	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, verde, com tricomas, unilocular	Flor	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Microstachys hispida</i> (Mart. & Zucc.) F. Dietr.	Diptera (Cecidomyiidae)	cônica, verde, com tricomas, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Sapium haematospermum</i> Müll.Arg.	Hemiptera	globoide, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002

Fabaceae	<i>Albizia niopoides</i> (Spruce ex Benth.) Burkart	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Albizia niopoides</i> (Spruce ex Benth.) Burkart	Hymenoptera	globoide, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Andira inermis</i> (W. Wright) DC. – endêmica	Não determinado	cônica, marrom, glabra	folha	SBF Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Andira inermis</i> (W. Wright) DC. – endêmica	<i>Neolasioptera</i> sp. (Diptera, Cecidomyiidae)	lenticular, amarela, glabra, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Andira inermis</i> (W. Wright) DC. – endêmica	Não determinado (Hymenoptera -parasitoid)	lenticular, verde, glabra, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Andira inermis</i> (W. Wright) DC. – endêmica	Não determinado (Hymenoptera – parasitoid) Hemiptera	fusiforme, verde, glabra, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Andira inermis</i> (W. Wright) DC. – endêmica	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Andira inermis</i> (W. Wright) DC. endêmica	Não determinado (Pseudoscorpiones -predador)	fusiforme, verde, glabra, unilocular	caule	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Bauhinia bauhinioides</i> (Mart.) J.F.Macbr.	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Bauhinia bauhinioides</i> (Mart.) J.F.Macbr.	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	– <i>Blanchetiodendron blanchetii</i> (Benth.) Bsrneby & J.W. Grimes – endêmica	Diptera (Cecidomyiidae)	lenticular, verde, glabra, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Cerradicola cf. elliptica</i> (Desv) L.P. Queiroz	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, plurilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Copaifera langsdorffii</i> Desf.	Não determinado	globoide, amarela, glabra	folha	Corumbá, MS	Urso-Guimarães et al., 2016
	<i>Inga ingoides</i> (Rich.) Willd.	Diptera (Cecidomyiidae) (Hymenoptera -parasitoid)	fusiforme, verde, glabra, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Inga ingoides</i> (Rich.) Willd.	Hemiptera	lenticular, marrom, glabra, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017

	<i>Inga vera</i> Willd.	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, marrom, glabra	folha	Corumbá, MS	Urso-Guimarães et al., 2016
	<i>Inga vera</i> Willd.	Diptera (Cecidomyiidae) (Coleoptera - inquiline)	lenticular, verde, glabra	folha	Corumbá, MS	Urso-Guimarães et al., 2016
	<i>Inga vera</i> subsp. <i>affinis</i> (DC.) T.D.Penn.	Thysanoptera	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobras, MS	Julião et al., 2002
	<i>Inga vera</i> subsp. <i>affinis</i> (DC.) T.D.Penn.	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Inga vera</i> subsp. <i>affinis</i> (DC.) T.D.Penn.	Diptera (Cecidomyiidae)	discoide, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Inga vera</i> subsp. <i>affinis</i> (DC.) T.D.Penn.	Não determinado	globoide, marrom, com tricomas, plurilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Inga vera</i> subsp. <i>affinis</i> (DC.) T.D.Penn.	Não determinado	globoide, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Mimosa polycarpa</i> Kunth	Coleoptera	globoide, marrom, com tricomas, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Mimosa tweedieana</i> Barneby ex Glazier & Mackinder	Não determinado (Lepidoptera and Hemiptera)	globoide, vermelha, com tricomas, plurilocular	caule	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Zygia latifolia</i> var. <i>communis</i> Barneby & J.W.Grimes	Não determinado (Hymenoptera - parasitoid)	globoide, verde, com tricomas, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
Lamiaceae	<i>Hyptis brevipes</i> Poit.	Não determinado (Hymenoptera -parasitoid)	tubo floral	inflorescência	Corumbá, MS	Urso-Guimarães et al., 2016
	<i>Vitex cymosa</i> Bertero ex Spreng.	Diptera (Cecidomyiidae)	cônica, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Vitex cymosa</i> Bertero ex Spreng.	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, verde, glabra	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Vitex schomburgkiana</i> Schauer	Não determinado	cônica, verde, com tricomas, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
Lauraceae	<i>Ocotea diospyrifolia</i> (Meisn.) Mez	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	folha	abobra, MS	Julião et al., 2002
Lythraceae	<i>Adenaria floribunda</i> Kunth	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Adenaria floribunda</i> Kunth	Lepidoptera	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002

Malpighiaceae	<i>Byrsonima intermedia</i> A. Juss. – endêmica	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Byrsonima intermedia</i> A. Juss. – endêmica	Diptera (Cecidomyiidae)	cônica, verde, glabra, plurilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Mascagnia sepium</i> (A.Juss.) Griseb.	Não determinado	lenticular, marrom, glabra	folha	Corumbá, MS	Urso-Guimarães et al., 2016
Malvaceae	<i>Byttneria dentata</i> Pohl (**)	Não determinado	globoide, verde, com tricomas	folha	Corumbá, MS	Urso-Guimarães et al., 2016
	<i>Helicteres guazumifolia</i> Kunth	Coleoptera	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Helicteres guazumifolia</i> Kunth	Coleoptera	globoide, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Meliaceae	<i>Trichilia quadrijuga</i> Kunth	Não determinado (Lestodiplosini - predador)	lenticular, verde, com tricomas, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
Menispermaceae	<i>Hyperbaena hassleri</i> Diels	Diptera (Cecidomyiidae)	lenticular, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Odontocarya tamoides</i> (DC.) Miers	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Moraceae	<i>Ficus gomelleira</i> Kunth	Diptera (Cecidomyiidae)	discoide, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Ficus gomelleira</i> Kunth	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, amarela, com tricomas, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Myrtaceae	<i>Eugenia flavescens</i> DC.	Diptera (Cecidomyiidae)	cilíndrica, verde, glabra, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Eugenia flavescens</i> DC.	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, marrom, glabra, unilocular	caule	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Eugenia flavescens</i> DC.	Coleoptera	globoide, marrom, glabra, plurilocular	caule	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Eugenia florida</i> DC.	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Eugenia florida</i> DC.	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, amarela, com tricomas, plurilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Eugenia florida</i> DC.	Não determinado	cilíndrica, verde, glabra	folha	Corumbá, MS	Urso-Guimarães et al., 2016
	<i>Eugenia florida</i> DC.	Não determinado	lenticular, marrom, glabra	folha	Corumbá, MS	Urso-Guimarães et al., 2016
	<i>Eugenia florida</i> DC.	Hemiptera	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002

	<i>Myrcia melanophylla</i> A.R. Lourenço & e. Lucas – endêmica	<i>Neolasioptera</i> sp. (Diptera, Cecidomyiidae)	enrolamento da margem foliar, verde, glabra, unilocular	folha	SBF Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Psidium guineense</i> Sw.	Hymenoptera	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Nyctaginaceae	<i>Neea hermaphrodita</i> S.Moore	Diptera (Cecidomyiidae)	discoide, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Neea hermaphrodita</i> S.Moore	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Neea hermaphrodita</i> S.Moore	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Neea hermaphrodita</i> S.Moore	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, verde, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Phytolaccaceae	<i>Petiveria alliacea</i> L. (naturalized)	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Polygonaceae	<i>Coccoloba diversifolia</i> Jacq.	Não determinado	cônica, verde, glabra, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Coccoloba parimensis</i> Benth.	Diptera (Cecidomyiidae)	discoide, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Coccoloba parimensis</i> Benth.	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, amarela, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Triplaris cf. americana</i> L.	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Rhamnidium elaeocarpum</i> Reissek	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, verde, glabra, unilocular	gema	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Rhamnidium elaeocarpum</i> Reissek	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Sarcomphalus mistol</i> (Griseb.) Hauenschild	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Sarcomphalus mistol</i> (Griseb.) Hauenschild	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Rubiaceae	<i>Chomelia pohliana</i> Müll. Arg. – endêmica	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Psychotria cathagenensis</i> Jacq. – endêmica	Hemiptera	cônica, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Randia armata</i> (Sw.) DC.	Não determinado	globoide, marrom, glabra	folha	Corumbá, MS	Urso-Guimarães et al., 2016

	<i>Zanthoxylum rigidum</i> subsp. <i>hasslerianum</i> (Chodat) Reynel	Diptera (Cecidomyiidae)	discoide, marrom, glabra	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Salicaceae	<i>Banara arguta</i> Briq.	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Casearia aculeata</i> Jacq.	Diptera (Cecidomyiidae)	lenticular, verde, glabra, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Salix humboldtiana</i> Willd.	Não determinado (Hymenoptera - parasitoid)	globoide, amarela, glabra, plurilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Xylosma venosa</i> N.E.Br.	Diptera (Cecidomyiidae)	lenticular, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Sapindaceae	<i>Melicoccus lepidopetalus</i> Radlk.	Diptera (Cecidomyiidae)	discoide, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Melicoccus lepidopetalus</i> Radlk.	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Paullinia ingifolia</i> Rich. ex Juss.	Não determinado	globoide, marrom, glabra, plurilocular	gema	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Paullinia ingifolia</i> Rich. ex Juss.	Diptera (Schizomiina) (Hymenoptera – parasitoid) (Hymenoptera - inquiline)	globoide, verde, com tricomas, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Paullinia ingifolia</i> Rich. ex Juss.	Não determinado	fusiforme, verde, glabra, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Paullinia pinnata</i> L.	Não determinado (Hymenoptera -parasitoid)	fusiforme, marrom, glabra, plurilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Paullinia pinnata</i> L.	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, verde, glabra, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Paullinia pinnata</i> L.	Diptera (Cecidomyiidae)	globoide, preta, glabra, plurilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Paullinia pinnata</i> L.	Não determinado (Hymenoptera -parasitoid)	lenticular, marrom, glabra, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Paullinia pinnata</i> L.	Diptera (Cecidomyiidae)	lenticular, verde, glabra, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Sapindus saponaria</i> L.	Lepidoptera	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Serjania cf. caracasana</i> (Jacq.) Willd.	Não determinado	globoide, verde, glabra	folha	Corumbá, MS	Urso-Guimarães et al., 2016

	<i>Serjania cf. caracasana</i> (Jacq.) Willd.	Não determinado	lenticular, verde, glabra	folha	Corumbá, MS	Urso-Guimarães et al., 2016
	<i>Serjania caracasana</i> (Jacq.) Willd.	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, verde, glabra, unilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Serjania caracasana</i> (Jacq.) Willd.	Diptera (Cecidomyiidae)	cônica, amarela, com tricomas, plurilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Serjania caracasana</i> (Jacq.) Willd.	Diptera (Cecidomyiidae)	discoide, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Serjania erecta</i> Radlk.	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, verde, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Serjania erecta</i> Radlk.	Coleoptera (Curculionidae)	globoide, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Sapotaceae	<i>Pouteria gardneri</i> (Mart. & Miq.) Baehni	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Smilacaceae	<i>Smilax brasiliensis</i> Spreng. – endêmica	Diptera (Cecidomyiidae)	lenticular, verde, glabra, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Smilax fluminensis</i> Steud.	Diptera (Cecidomyiidae)	discoide, verde, glabra, plurilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
	<i>Smilax irrorata</i> Mart. ex Griseb.	Não determinado (Hymenoptera - parasitoid)	globoide, verde, glabra, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
	<i>Smilax pilcomayensis</i> Guagl. & Gattuso	Diptera (Cecidomyiidae)	lenticular, marrom, glabra, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Verbenaceae	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P.Wilson	Clinodiplosini (Diptera, Cecidomyiidae) (Hymenoptera - parasitoid)	globoide, verde, com tricomas, unilocular	folha	BEP Corumbá, MS	Ascendino & Maia, 2017
Vitaceae	<i>Cissus spinosa</i> Cambess.	Coleoptera	fusiforme, verde, com tricomas, unilocular	folha	Abobral, MS	Julião et al., 2002
Ximeniaceae	<i>Ximenia americana</i> L.	Diptera (Cecidomyiidae)	fusiforme, marrom, glabra, plurilocular	caule	Abobral, MS	Julião et al., 2002

Tabela 6. Plantas hospedeiras e caracterização das galhas de insetos no Pantanal sul-mato-grossense.

DISCUSSÃO

No Pantanal sul-mato-grossense, 36 famílias botânicas foram assinaladas como hospedeiras de galhas de insetos. Comparando esse valor com os valores registrados para a Caatinga (n=32) e Cerrado (n=67), pode-se verificar que o Pantanal e a Caatinga apresentam baixa riqueza de famílias vegetais hospedeiras, diferindo do Cerrado com o dobro dessa

quantidade. Em relação à riqueza de espécies hospedeiras, no Pantanal as galhas se distribuíram em 86 espécies, na Caatinga em um número maior: 100 espécies, e no Cerrado em 505 espécies, um valor quase seis vezes maior que no Pantanal. A família Fabaceae destacou-se por apresentar a maior riqueza de galhas no Pantanal e também na Caatinga, sendo responsável no Pantanal por 13% do número de espécies de plantas hospedeiras e 16% da riqueza dos morfotipos de galhas, e na Caatinga por 30% e 40%, respectivamente. Diferindo desses dois biomas, no Cerrado foram as Asteraceae que abrigaram a maior riqueza de galhas, seguidas das Fabaceae. As outras famílias-destaque no Pantanal foram Sapindaceae, Bignoniaceae e Myrtaceae. As duas primeiras não se destacaram nem na Caatinga e nem no Cerrado, já as Myrtaceae ocuparam o terceiro lugar em ambos biomas. Os gêneros super hospedeiros no Pantanal foram *Inga* (Fabaceae), *Paullinia* (Sapindaceae) e *Eugenia* (Myrtaceae), enquanto que na Caatinga foram *Bauhinia* (Fabaceae), *Croton* (Euphorbiaceae) e *Copaifera* (Fabaceae); já no Cerrado foram *Baccharis* (Asteraceae), *Byrsonima* (Malpighiaceae) e *Erythroxylum* (Erythroxylaceae). Portanto diferentes gêneros super hospedeiros foram indicados para cada bioma. As espécies super hospedeiras no Pantanal foram *Inga vera* (Fabaceae), *Paullinia pinnata* (Sapindaceae), *Andira inermis* (W.Wright) DC. (Fabaceae) e *Hippocratea volubilis* L (Hippocrateaceae), na Caatinga: *Copaifera lansdorffii* Desf. (Fabaceae) e *Croton jacobinensis* Baill. (Euphorbiaceae), e no Cerrado: *Copaifera lansdorffii* Desf. (Fabaceae), *Duguetia furfuracea* (A.St.-Hil.) Saff. (Annonaceae) e *Erythroxylum suberosum* A.St.-Hil. (Erythroxylaceae). Portanto, os biomas também diferiram quanto à composição de espécies super hospedeiras. Apenas *Copaifera lansdorffii* é citada para dois biomas, Caatinga e o Cerrado, como super hospedeiros. Dentre as plantas hospedeiras assinaladas no Pantanal, onze são endêmicas do Brasil e abrigam 21 morfotipos de galhas, enquanto que na Caatinga são 10 endêmicas com 20 morfotipos de galhas. Para o Cerrado, não há dados disponíveis. O número de morfotipos de galhas registrados no Pantanal sul-mato-grossense e na Caatinga é similar: 154 e 156, respectivamente. Já no Cerrado, a riqueza é cerca de 6 vezes maior, com 968 morfotipos. É importante ressaltar que os resultados comparativos entre esses três biomas devem ser vistos com cuidado, principalmente no que se refere à riqueza de galhas e de plantas hospedeiras, uma vez que o número de levantamentos realizados na Caatinga, Cerrado e Pantanal são distintos (9, 32 e 3, respectivamente). Contudo, a riqueza de plantas desses biomas (5.022 espécies – Caatinga, 12.363 – Cerrado e 1.577 - Pantanal) (Flora do Brasil, 2020) sugere que o Cerrado realmente abrigue a maior riqueza de galhas e de plantas hospedeiras.

Houve o predomínio de galhas globoides. Quanto à coloração, as galhas verdes foram mais frequentes. Com relação ao órgão hospedeiro, as folhas hospedaram a maior riqueza de galhas. Quanto ao indumento, galhas glabras predominaram e quanto ao número de câmara internas, as galhas uniloculares prevaleceram. O principal táxon galhador foi a família Cecidomyiidae. Esse é o mesmo padrão observado na maioria dos inventários de

galhas do Brasil (Maia & Mascarenhas, 2017). Apenas uma espécie indutora foi identificada. Esse baixo número é observado em todos os levantamentos de galhas de insetos no país, em função do grande desconhecimento taxonômico da fauna de insetos galhadores do Brasil. A fauna secundária foi composta por parasitoides, inquilinos e predadores, todos representados por táxons já registrados em outros inventários. No entanto, a guilda dos inquilinos necessita ser revisada, uma vez que nela são equivocadamente incluídos artrópodes cecidófagos, conforme alertado por Luz & Mendonça. 2019.

CONCLUSÃO

O Pantanal sul-mato-grossense apresenta o mesmo padrão apontado em outros inventários brasileiros no que se refere à morfologia predominante das galhas de insetos e táxons indutores. No entanto, apresenta peculiaridades em relação à Caatinga e ao Cerrado quanto às plantas indicadas como super hospedeiras, como Sapindaceae e Bignoniaceae (em nível de família), *Inga* (Fabaceae), *Paullinia* (Sapindaceae) e *Eugenia* (Myrtaceae) (em nível de gênero) e *Inga vera* (Fabaceae), *Paullinia pinnata* (Sapindaceae), *Andira inermis* (W.Wright) DC. (Fabaceae) e *Hippocratea volubilis* L (Hippocrateaceae) (em nível de espécie). Para os demais biomas, não há dados consolidados. Já a fauna associada foi representada pelos mesmos táxons e guildas registrados em outros biomas.

A riqueza de morfotipos de galhas e espécies hospedeiras foi similar à da Caatinga e muito inferior à Cerrado. Apesar dos diferentes esforços de coleta, provavelmente o Pantanal abriga uma riqueza de galhas realmente menor que os demais biomas, considerando que o mesmo possui menor riqueza de espécies botânicas em comparação à Caatinga e Pantanal.

REFERÊNCIAS

ASCENDINO, S. & MAIA, V. C. 2017. Insect galls of Pantanal areas in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil: characterization and occurrence. *An Acad Bras Cienc* 90 (02): 1543-156.

FLORA DO BRASIL, 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em <http://floradobrasil.jbrj.gov.br>. Acessado em 14.fevereiro.2022.

IBGE, 2004. Mapas de biomas e vegetação. Disponível em <https://www.ibge.gov.br/geociencias/cartas-e-mapas>. Acessado em 15.fevereiro.2020.

ISAIAS, R.M.S., CARNEIRO, R.G.S., OLIVEIRA, D.C. & SANTOS, J.C. 2013. Illustrated and Annotated Checklist of Brazilian Gall Morphotypes. *Neotrop Entomol* 42: 230- 239.

JULIÃO GR, AMARAL MEC AND FERNANDES GW. 2002. Galhas de insetos e suas plantas hospedeiras no pantanal Sul-Mato-Grossense. *Naturalia* 24: 47-74.

LUZ, F.A. & MENDONÇA-JÚNIOR, M.S. 2019. Guilds in insect galls: who is who. Fla. Entomol. 102:207-210.

MAIA, V.C. & MASCARENHAS, B. 2017. Insect galls of the Parque Nacional do Itatiaia (Southeast Region, Brazil). An. Acad. Bras. Cienc. 89(1 Suppl.): 505-575.

MMA, 2020. Ministério do Meio Ambiente. Disponível em <http://mma.gov.br/biomas>. Acessado em 14.abril.2020.

OLIVEIRA, D.A.S. 2007. Biodiversidade do Cerrado e Pantanal: áreas e ações prioritárias para conservação / Ministério do Meio Ambiente. Brasília. MMA (17): 540.

URSO-GUIMARÃES, M.V., CASTELLO, A.C.D., KATAOKA, E.Y. & KOCH, I. 2017. Characterization of entomogen galls from Mato Grosso do Sul, Brazil. Rev Brasil Entomol 61(1): 25-42.

INTEGRAÇÃO E AGENTES: UM OLHAR SOBRE OS PAPÉIS CÊNTRIS NO CONTROLE BIOLÓGICO DE PRAGAS

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 09/02/2022

Luana Camila Capitani

Programa de Pós-Graduação em Engenharia Florestal, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM, Santa Maria, Brasil
<https://orcid.org/0000-0001-8751-5717>

José Carlos Corrêa da Silva Junior

Doutor em Engenharia Florestal – Universidade Federal de Santa Maria - UFSM, Santa Maria, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-9417-0558>

Ervandil Corrêa Costa

Departamento de Defesa Fitossanitária, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM, Santa Maria, Brasil
<https://orcid.org/0000-0001-7348-8826>

RESUMO: Apesar de abranger uma parte significativa da literatura recente sobre controle de pragas, ainda há muito a ser discutido sobre os papéis centrais e o foco de novas estratégias de controle biológico, principalmente quando falamos em escapar da dependência de alternativas clássicas, como a produção e liberação em massa de agentes de controle no ambiente, e olhamos para estratégias de controle mais integradas ecologicamente. Neste sentido, abordamos nesta revisão dois aspectos centrais do controle biológico, os agentes de controle e a integração ecológica no manejo de pragas. Consideramos ambos os aspectos como de

fundamental importância, principalmente porque temos ainda um longo caminho de pesquisas até que seja possível um consenso, com rigor científico, sobre os novos rumos do controle biológico de pragas e, porque o próprio controle se ancora no conhecimento da ecologia dos agentes como base teórica para determinar as possíveis estratégias de manejo integrado. Apontamos aqui que o caminho mais provável de novas pesquisas, e as maiores probabilidades de sucesso na adoção de estratégias futuras, parecem ser os baseados na ampliação do conceito de controle biológico, para estratégias capazes de abranger a dinâmica e a ecologia de ecossistemas e populações, e também o monitoramento de estratégias de manipulação e controle ambiental.

PALAVRAS-CHAVE: Manejo integrado de pragas, predadores, parasitas, patógenos, manipulação ambiental.

INTEGRATION AND AGENTS: A LOOK AT THE CENTRAL ROLES IN BIOLOGICAL PEST CONTROL

ABSTRACT: Despite covering a significant part of the recent literature on pest control, there is still much to be discussed about the central roles and focus of new biological control strategies, especially when we talk about escaping dependence on classic alternatives, such as the mass production and release of control agents into the environment, and we look at more ecologically integrated control strategies. In this sense, we approach in this work two central aspects of biological control, the control agents and ecological integration in pest management.

We consider both aspects as of fundamental importance, mainly because we still have a long way until a possible consensus, with scientific rigor, and because the control itself is anchored in the knowledge of the agents' ecology as a theoretical basis for determining possible integrated management strategies. We point here that the most likely path for further research, and the greatest probabilities of success in the adoption of future strategies, seem to be those based on the expansion of the concept of biological control, for strategies capable of including the dynamics and ecology of ecosystems and populations, and also the monitoring of environmental manipulation and control strategies.

KEYWORDS: Integrated pest management, predators, parasites, pathogens, environmental manipulation.

1 | INTRODUÇÃO

A liberação e a eficácia de agentes no ambiente é a estratégia mais estudada no controle biológico de espécies pragas (SARWAR, 2016). No entanto, para manter os insetos-praga e agentes de controle em níveis populacionais sustentáveis, é necessário que mecanismos ecológicos e funções básicas sejam garantidos nos *habitats*, como o abastecimento de recursos e a manutenção da competição natural. Integrar funções de suporte e regulação oferecidas por vários componentes da biodiversidade ajuda a reduzir o uso de agroquímicos e melhorar a produtividade das culturas (RUSCH et al., 2016). Quando esses mecanismos não são interrompidos, ou quando são restabelecidos, resultados satisfatórios podem ser obtidos na manutenção das espécies de pragas sob níveis de controle (SARWAR, 2016) em equilíbrio com as populações de inimigos naturais.

O Manejo Integrado de Pragas (MIP) difundiu-se nesse contexto, como uma estratégia de controle com foco na conservação dos recursos e serviços ambientais, buscando a manutenção de um ambiente mais equilibrado, em consórcio com áreas agrícolas produtivas e com o controle eficaz de pestes e pragas (MASON, 2021). A adoção do MIP requer um profundo conhecimento da ecologia das espécies e ecossistemas, pois parte do contexto da integração entre componentes e fatores ecológicos, na busca por um equilíbrio dinâmico nos ecossistemas. Assim, na tentativa de garantir a manutenção ou retorno dos mecanismos naturais, estratégias de manipulação de *habitats* têm sido adotadas com base em teorias de interação ecológica, que consideram a biologia, a fisiologia e a ecologia não só das pragas, mas dos inimigos naturais, como suas necessidades alimentares, seus hábitos de reprodução e seus mecanismos de coexistência (KLINKEN; RAGHU, 2006; RUSCH et al., 2016; MACFADYEN et al., 2019).

Apesar de abranger uma parte significativa da literatura recente sobre controle de pragas, ainda há muito a ser discutido sobre os papéis centrais e o foco de novas estratégias de controle biológico, principalmente quando falamos em escapar da dependência de alternativas clássicas, como a produção e liberação em massa de agentes de controle no ambiente, e olhamos para estratégias de controle mais integradas ecologicamente. Buscando, principalmente, responder se são (ou devem ser) os agentes

de controle biológico ou a integração ecológica entre agentes (naturais ou introduzidos) e ecossistemas (de cultivo e nativos) o ponto central do controle biológico. Nesta revisão, abordamos ambos os aspectos como de fundamental importância, principalmente porque temos ainda um longo caminho de pesquisas até que seja possível um consenso, com rigor científico, sobre os novos rumos do controle biológico de pragas e, porque a dualidade na discussão não favorece a consolidação e implantação prática dos resultados obtidos na academia; enquanto o campo urge por resultados eficazes e os ecossistemas dão sinais claros da necessidade de mudança nos sistemas produtivos e exploratórios atuais.

2 | DESENVOLVIMENTO

2.1 Os agentes de controle biológico

Dentro da perspectiva do controle biológico, podemos destacar três grandes grupos de agentes que atuam no controle de pragas, sendo eles: predadores, parasitoides e patógenos. A principal diferença comportamental entre esses agentes, é que predadores e parasitoides matam diretamente o alvo, enquanto patógenos levam as pragas à morte de forma secundária (MASON, 2021). Os predadores utilizam as pragas como forma direta de obtenção de alimento, enquanto parasitoides depositam os ovos nas pragas, matando-as ou durante o evento de eclosão, ou através da alimentação das larvas (MASON, 2021). Já os patógenos, transmitem doenças que induzem as pragas à morte (MASON, 2021).

Predadores são majoritariamente generalistas, e quando selecionados como agentes de controle biológico, devem ter como foco ambientes com uma ampla variedade de pragas potenciais (INGEGNO et al., 2019; MASON, 2021), com especial atenção ao manejo e monitoramento, para evitar que causem desequilíbrio em populações de espécies não-alvo. As principais famílias/ordens de insetos predadores utilizados no controle biológico são Hemiptera: Anthocoridae, Miridae, Coleoptera: Coccinellidae, Carabidae, Staphylinidae, Histeridae, Diptera, Hymenoptera e Neuroptera. Além de outros artrópodes das ordens Araneae, e Acari (MASON, 2021).

Parasitoides são geralmente mais especializados, visto que necessitam do corpo do hospedeiro para se desenvolver. O controle biológico através do uso de parasitoides precisa considerar a ampliação do ciclo de controle em relação ao uso de predadores, pois os parasitoides, na maioria dos casos, não ocasionam a morte instantânea da praga (VINSON; IWANTSCH, 1980), devendo o período de desenvolvimento no hospedeiro ser considerada no controle biológico e no manejo das culturas agrícolas. As principais ordens de parasitoides utilizadas no controle biológico são Diptera e Hymenoptera: Chalcidoidea, Ichneumonoidea e Platygastroidea (MASON, 2021). Além de algumas espécies das ordens Coleoptera, Lepidoptera e Neuroptera (MASON, 2021).

Entre os patógenos (entomopatógenos), principalmente em estratégias de controle conservacionista ou aumentativo, veem sendo utilizadas espécies das famílias

Steinernematidae e Heterorhabditidae, que através de um complexo associativo com bactérias, levam à morte das pragas por septicemia (MASON, 2021).

Apesar das características gerais observáveis para os grupos de agentes de controle biológico (predadores, parasitóides e patógenos), a ecologia comportamental dos insetos é complexa e dinâmica temporalmente. Muitos insetos desempenham papéis distintos no ecossistema em suas diferentes fases de vida, e dificilmente uma espécie presta unicamente um serviço no *habitat*. Alguns agentes de controle, por exemplo, são polinizadores efetivos de diversas espécies nativas e agrícolas na fase adulta, mas podem ser importantes pragas das culturas na fase larval (DUNN et al., 2020). Além disso, algumas espécies utilizadas como agentes de controle podem ser suscetíveis ao ataque de parasitóides e patógenos (DUNN et al., 2020), ou mesmo impactar negativamente a ação de outros agentes (SNYDER; IVES, 2001), podendo inviabilizar sua utilização consorciada com outras espécies. Essas dinâmicas comportamentais precisam ser consideradas em sistemas de manejo de pragas e de manipulação ambiental de ecossistemas agrícolas. E são peças fundamentais no quebra-cabeça dos sistemas de Manejo Integrado de Pragas.

2.2 Integração no controle de pragas

Uma ampla visibilidade tem sido dada na literatura para a eficácia e os riscos de agentes específicos de controle biológico, com estudos voltados para a análise de espécies e grupos (predadores, parasitóides e patógenos) em diferentes culturas e *habitats* (BARRATT et al., 2018). Em detrimento de estudos mais profundos sobre a ecologia dos ecossistemas produtivos, a dinâmica entre espécies nativas e agentes de controle, e a sustentabilidade de áreas agrícolas e ecossistemas nativos. Apesar de ser este o caminho indicado pela contextualização do MIP.

Sobre a dualidade nos papéis centrais do controle biológico de pragas, Barrat et al. (2018) elucidam que não é necessário criar um ponto de inflexão, uma mudança de trajetória no rumo das pesquisas, mas que podemos ampliar o escopo limitado, com foco no teste e liberação de agentes, para uma ecologia aplicada e integradora. Isto é especialmente importante quando pensamos em equilíbrio natural, avaliação de riscos e análise de dinâmica ecológica em ecossistemas cultivados, e pensamos em integração harmônica das áreas de cultivo com os ecossistemas nativos. Nessa perspectiva, o manejo integrado de pragas tem o controle biológico como uma ferramenta (BARRATT et al., 2018), um componente de um sistema ecológico integrado, onde a produção e a conservação ganham igual importância e cuidado.

Costa et al. (2022) e Sarwar (2016) destacam que o manejo de pragas deve ser ecologicamente integrado, tanto com as espécies quanto com os inimigos naturais, bem como com a paisagem e com a ecologia comportamental e de interação dos agentes envolvidos (plantas e animais). Este conceito de integração no controle de pragas relaciona-se com a adoção de estratégias de manejo das culturas e controle de danos (físicos,

biológicos, socioeconômicos, etc.), que tenham como foco a ecologia ou bioecologia dos ecossistemas, plantas e insetos. E foi amplificado após a difusão de sistemas de MIP.

Nas últimas décadas, o manejo integrado deixou de ser um “novo” conceito, para ser o tema central e, possivelmente, a maior demanda no controle de pragas. Especialmente, quando relacionado ao controle biológico e ao manejo ecológico ou à manipulação ambiental de áreas de produção comercial. Em resposta ao aumento da pressão por garantir áreas produtivas mais equilibradas do ponto de vista ecológico, através da conservação de áreas naturais e da integração entre agroecossistemas e *habitats* naturais. Nesse contexto, tem se tornado ainda mais essencial considerar que a interação entre os diferentes elementos na paisagem seja sempre sinérgica. Partindo do princípio de que as áreas de cultivo não estão isoladas do meio ambiente, e interagem com os demais elementos existentes.

A necessidade de integração nos leva, no entanto, a voltar a atenção para os possíveis impactos da interação entre espécies-alvo, não-alvo e agentes de controle biológico; pois ações realizadas em uma rede interativa para beneficiar o agente mutualista, dificilmente terão impacto apenas sobre o alvo. A começar pela possibilidade de esgotamento de recursos devido ao aumento da densidade das espécies, à ocorrência de superparasitismo induzido pela densidade, ao aumento do risco de mortalidade por dependência de *habitat*, a uma maior chance de endogamia, entre outros (ver HEIMPEL, 2019). Indicando que, possivelmente, haja um limite entre a interferência benéfica do manejo ecológico nos *habitats* e as ações que acentuam o desequilíbrio local. Sendo este limite dependente da biologia, comportamento e fisiologia das plantas e insetos, e do grau de equilíbrio e conservação dos próprios *habitats*, como apontam as hipóteses levantadas por Heimpel (2019).

Nesse contexto, Gardarin et al. (2018) complementam que, para poder atuar em equilíbrio com outros serviços ecossistêmicos,

o controle biológico estável de comunidades de herbívoros requer diversidade funcional, e redundância de inimigos naturais e agentes de controle biológico, incluindo especialistas (como muitos parasitóides e patógenos) e generalistas (como a maioria dos predadores), com interações antagônicas mínimas (tradução nossa).

Essa diversidade funcional pode ser alcançada, ou minimamente fomentada, através da adoção de estratégias bem planejadas de manejo ecológico nos cultivos agrícolas e *habitats* nativos circundantes.

Sarwar (2016) aponta a melhoria das condições gerais dos *habitats* produtivos como alternativa para torná-los mais favoráveis à manutenção de indivíduos que já existam naturalmente no ambiente. Essa busca pela melhoria das condições do *habitat* envolve tanto uma redução drástica no uso de pesticidas e agroquímicos, quanto o fornecimento de recursos de subsistência para os agentes de controle biológico na safra e entressafra. Como nem sempre será possível evitar a sobreposição da oferta de recursos da cultura de

interesse com a praga ocorrendo em sua fase de dano, é necessário que existam recursos alternativos que sejam tão ou mais atrativos no *habitat* para a praga do que a cultura comercial.

Plantas nativas em ecossistemas naturais geralmente desenvolvem mecanismos de resistência indireta ao ataque de herbívoros, incluindo fornecimento de pólen suplementar para a manutenção de predadores naturais a longo prazo (VAN WYK et al., 2019). Essas estratégias de resistência podem ser utilizadas para favorecer o manejo ecológico em áreas produtivas, por meio do consórcio de espécies de plantas cultivadas e nativas. Experimentos de laboratório mostraram que em redes de interação envolvendo um produtor primário (planta), um consumidor (herbívoro), um parasita/parasitoide e um hiperparasita, o fornecimento de recursos florais aumentou as taxas de parasitismo e hiperparasitismo (ARAJ et al., 2009), resultando no aumento da densidade do agente de controle e na redução da densidade praga.

Contudo, o fornecimento de pólen e néctar, seja como recurso principal ou oferta complementar, pode afetar a dinâmica populacional dos insetos, amplificando seus efeitos por gerações (WÄCKERS; ROMEIS; RIJN, 2007). Essa ampliação pode ter impactos positivos nas estratégias de manejo ecológico, reduzindo a necessidade e frequência de intervenções, e deve ser considerada no controle biológico. Mas também pode ter impactos negativos, principalmente, quando afetar a dinâmica de espécies não-alvo, causando novos desequilíbrios ambientais.

Relacionado a isto, a ampla adoção do controle biológico esbarrou em questões teóricas, muito antes que em aplicações e ajustes práticos, principalmente em função da amplificação do receio quanto aos riscos potenciais sobre espécies não-alvo. Esse tema em específico se tornou o foco das discussões e pesquisas nas últimas décadas, resultando em um “esfriamento” da adoção da técnica na maioria dos países quando, na verdade, deveria impulsionar o avanço de estratégias de controle biológico cada vez mais eficientes e seguras (BARRATT et al., 2018). Algumas metodologias de indicadores de risco biológico foram criadas para avaliar os potenciais impactos sobre inimigos naturais, serviços ecossistêmicos e diversidade de espécies, muitas bem estruturadas e fundamentadas teoricamente (CÉDOLA et al., 2021). Mas ao invés de se investirem esforços no monitoramento e na busca por indicadores confiáveis do sucesso das estratégias de controle biológico, o que se viu foram teorizações sobre os possíveis impactos, que, na prática, pouco foram analisadas em ambientes reais. Ainda que estudos tenham apontado resultados sólidos do impacto negativo da introdução inconsequente de agentes de controle biológico sobre espécies nativas, como em Gerlach et al. (2021), e seja indiscutível a necessidade de prevenir impactos negativos sobre as espécies nativas, geralmente já fragilizadas em áreas agrícolas.

Neste contexto, Schaffner et al. (2020) nos alertam sobre a importância de ações de monitoramento após a implantação de sistemas de manejo/controle de pragas, para

evitar a criação de problemas ambientais e econômicos ainda maiores do que aquelas que buscamos inicialmente resolver. Principalmente por o ecossistema ser mutável e dinâmico, e estar sujeito a respostas estocásticas devido a mudanças em sua trajetória (CAPRA; LUISI, 2014). E, porque as interações ocorrem em níveis tróficos mais complexos do que conseguimos medir ou considerar em nossas pesquisas.

Os dados de linha de base também apontam que as respostas dos agentes de controle introduzidos e dos inimigos naturais, podem ser, e provavelmente sejam, idiossincráticas (SHARP; PARKS; EHRLICH, 1974), altamente codependentes das espécies e condições ambientais no momento ecológico. O que torna difícil assumir que as recomendações de controle de pragas fora do contexto do *habitat*, e de que o uso de “bulas prontas” para o controle de pragas, tenham impactos realmente positivos em uma ampla escala temporal e espacial.

Além disso, a adoção do controle biológico e do MIP em sistemas de cultivo agrícola, tanto familiares, quanto em escala global, tem ainda como desafio os interesses políticos, econômicos e sociais (BARRATT et al., 2018). Mudar as práticas de produção, mesmo que em pequena escala, requer uma disponibilidade de movimento e a aceitação de um risco econômico que nem sempre os produtores e o mercado estão dispostos a aceitar.

A chave para virar este cenário está na mão de cientistas e governos. Dos cientistas, na busca por técnicas, estratégias, ferramentas e indicadores aplicáveis em diferentes contextos ecológicos e econômicos. E dos governos, do ponto de vista legislativo e regulamentador, e na seguridade e incentivo à produção e comercialização de produtos oriundos de sistemas de manejo integrado. Só neste contexto, é que as amplas pesquisas sobre o papel dos agentes de controle biológico de pragas e as recentes vertentes sobre ecologia integral no manejo integrado de pragas, como o controle biológico de conservação, encontrarão terreno fértil para produzir frutos duradouros, trazendo melhorias para os sistemas produtivos, e reduzindo o impacto sobre os ecossistemas nativos.

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

As pesquisas têm demonstrado a importância do manejo ecológico integrado para o controle eficiente de pragas e a concomitante conservação dos recursos naturais, apesar da significativa importância até então atribuída apenas a estudos focados na criação, liberação e eficácia de agentes de controle biológico.

Mas o caminho futuro das pesquisas parece considerar ambos os aspectos como de fundamental importância para a construção de uma base sólida, teórica e prática, no manejo de pragas. Principalmente porque o MIP tem no controle biológico uma ferramenta (BARRATT et al., 2018), um componente de um sistema ecológico integrado, onde a produção e a conservação ganham igual importância e cuidado. E, porque as estratégias de controle biológico se embasam no conhecimento da ecologia dos agentes como base

teórica para determinar as possíveis estratégias de manejo integrado.

Desta forma, o caminho mais provável de novas pesquisas, e as maiores probabilidades de sucesso na adoção de técnicas futuras, parecem ser os ancorados na ampliação do conceito de controle biológico para estratégias capazes de abranger a dinâmica e a ecologia de espécies, populações e ecossistemas, e o monitoramento de estratégias de manipulação e controle ambiental, fomentados tanto por novas e mais robustas pesquisas, quanto por incentivos governamentais.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, por garantir bolsa de estudo à primeira autora.

REFERÊNCIAS

ARAJ, S. E.; WRATTEN, S.; LISTER, A.; BUCKLEY, H. Adding floral nectar resources to improve biological control: Potential pitfalls of the fourth trophic level. **Basic and Applied Ecology**, v. 10, n. 6, p. 554-562, 2009.

BARRATT, B. I. P.; MORAN, V. C.; BIGLER, F.; VAN LENTEREN, J. C. The status of biological control and recommendations for improving uptake for the future. **BioControl**, v. 63, p. 155-167, 2018.

CAPRA, F.; LUISI, P. L. **A Visão Sistêmica da Vida**: uma concepção unificada e suas implicações filosóficas, políticas, sociais e econômicas. 1. ed. São Paulo: Cultrix, 2014.

CÉDOLA, C.; LUNA, M. G.; ACHINELLY, M. F.; SÁNCHEZ, N. E. Contributions to improve current environmental risk assessment procedures of generalist arthropod biological control agents (GABCAs) in Argentina. **BioControl**, v. 66, p. 153-166, 2021.

COSTA, E. C.; D'AVILA, M.; CANTARELLI, E. B.; BOSCARDIN, J. **Entomologia Florestal**. 4. ed. rev. ampl. Santa Maria: UFSM, 2022. 296 p.

DUNN, L.; IEQUERICA M.; REID, C. R.; LATTY, T. Dual ecosystem services of syrphid flies (Diptera: Syrphidae): pollinators and biological control agents. **Pest Management Science**, v. 76, n. 6, p. 1973-1979, 2020.

GARDARIN, A.; PLANTEGENEST, M.; BISCHOFF, A.; VALANTIN-MORISON, M. Understanding plant–arthropod interactions in multitrophic communities to improve conservation biological control: useful traits and metrics. **Journal of Pest Science**, v. 91, p. 943-955, 2018.

GERLACH, J.; BARKER, G. M.; BICK, C. S.; BOUCHET, P.; BRODIE, G.; CHRISTENSEN, C. C.; COLLINS, T.; COOTE, T.; COWIE, R. H.; FIEDLER, G. C.; GRIFFITHS, O. L.; FLORENS, F. B. V.; HAYES, K. A.; KIM, J.; MEYER, J. Y.; MEYER III, W. M.; RICHLING, I.; SLAPCINSKY, J. D.; WINSOR, L.; YEUNG, N. W. Negative impacts of invasive predators used as biological control agents against the pest snail *Lissachatina fulica*: the snail *Euglandina 'rosea'* and the flatworm *Platydemus manokwari*. **Biological Invasions**, v. 23, p. 997-1031, 2021.

HEIMPEL, G. E. Linking parasitoid nectar feeding and dispersal in conservation biological control. **Biological Control**, v. 132, p. 36-41, 2019.

INGEGNO, B. L.; MESSELINK, G. J.; BODINO, N.; ILIADOU, A.; DRISS, L.; WOELKE, J. B.; LEMAN, A.; TAVELLA, L. Functional response of the mirid predators *Dicyphus bolivari* and *Dicyphus errans* and their efficacy as biological control agents of *Tuta absoluta* on tomato. **Journal of Pest Science**, v. 92, n. 4, p. 1457-1466, 2019.

KLINKEN, R. D. V.; RAGHU, S. A scientific approach to agent selection. **Australian Journal of Entomology**, v. 45, p. 253-258, 2006.

MACFADYEN, S.; MORADI-VAJARGAH, M.; UMINA, P.; HOFFMANN, A.; NASH, M.; HOLLOWAY, J.; SEVERTSON, D.; HILL, M.; HELDEN, M. V.; BARTON, M. Identifying critical research gaps that limit control options for invertebrate pests in Australian grain production systems. **Austral Entomology**, v. 58, p. 9-26, 2019.

MASON, P. G. (Ed.). **Biological Control: Global Impacts, Challenges and Future Directions of Pest Management**. Australia: CSIRO Publishing, 2021. 644p.

RUSCH, A.; BOMMARCO, R.; EKBOM, B. Chapter Ten - Conservation Biological Control in Agricultural Landscapes. In: SAUVION, N.; THIÉRY, D.; CALATAYUD, P. A. (Ed.). **Insect-Plant Interactions in a Crop Protection Perspective**. Advances in Botanical Research, v. 81, p. 333-360, 2016.

SARWAR, M. Biological Control to Maintain Natural Densities of Insects and Mites by Field Releases of Lady Beetles (Coleoptera: Coccinellidae). **International Journal of Entomology and Nematology**, v. 2, n. 1, p. 021-026, 2016.

SCHAFFNER, U.; HILL, M.; DUDLEY, T.; D'ANTONIO, C. Post-release monitoring in classical biological control of weeds: assessing impact and testing pre-release hypotheses. **Current Opinion in Insect Science**, v. 38, p. 99-106, 2020.

SHARP, M. A.; PARKS, D. R.; EHRLICH, P. R. Plant resources and butterfly habitat selection. **Ecology**, v. 55, n. 4, p. 870-875, 1974.

SNYDER, W. E.; IVES, A. R. Generalist predators disrupt biological control by a specialist parasitoid. **Ecology**, v. 82, n. 3, p. 705-716, 2001.

VINSON, S. B.; IWANTSCH, G. F. Host suitability for insect parasitoids. **Annual Review of Entomology**, v. 25, p. 397-419, 1980.

WÄCKERS, F. L.; ROMEIS, J.; RIJN, P. V. Nectar and Pollen Feeding by Insect Herbivores and Implications for Multitrophic Interactions. **Annual Review of Entomology**, v. 52, p. 301-323, 2007.

VAN WYK, J. I.; KRIMMEL, B. A.; CROVA, L.; PEARSE, I. S. Plants trap pollen to feed predatory arthropods as an indirect resistance against herbivory. **Ecology**, v. 100, n. 11: e02867, 2019.

CAPÍTULO 16

PERCEPÇÃO DOS PETIANOS DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA UFGD SOBRE O ENSINO REMOTO DURANTE A PANDEMIA

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 07/02/2022

Lígia Garcia Germano

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/7473397272625880>

Marina Schibichewski

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/4233514187748487>

Nathalya Alice de Lima

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/2494775899685308>

Renner da Silva Nobre

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/0431803315542403>

Wender Vera dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/2865886018441928>

Rita de Cassia Gonçalves Marques

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/2343700970227112>

Zefa Valdivina Pereira

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/1855232571882443>

RESUMO: A pandemia do novo coronavírus exigiu medidas de distanciamento social que afetaram a educação e forçaram a ocorrência do ensino a distância. Com consciência que ensinar e aprender nessa situação requer repensar o ensino, o presente estudo teve como objetivo avaliar a experiência de ensino dos petianos do grupo PETBio durante o RAE e RAEMF da UFGD, disponibilizando uma pesquisa qualitativa onde pôde-se constatar várias opiniões sobre o modelo de ensino. O estudo foi realizado online através do Google Formulários, anonimamente, e respondido pelos acadêmicos do grupo PETBIO. Foram obtidas 17 respostas (100% dos membros ativos), sendo que todos cursaram disciplinas nesse período. A partir delas, foi possível observar que esse método de ensino apresentou pontos positivos e negativos, que comprometeram ou não o aprendizado dos alunos. Em conclusão, o uso do ensino remoto pode ser considerado uma alternativa para o ensino, apesar das dificuldades encontradas.

PALAVRAS-CHAVE: Ensino Remoto. Tecnologia. Aprendizado.

ABSTRACT: The new coronavirus pandemic required social distancing measures that affected education and forced distance learning to take place. With the awareness that teaching and learning in this situation requires rethinking teaching, the present study aimed to evaluate the teaching experience of the petians of the PETBio group during the RAE and RAEMF of UFGD, providing a qualitative research where it was possible to verify several opinions about the teaching model. The study was carried out online

through Google Forms, anonymously, and answered by the academics of the PETBIO group. 17 responses were obtained (100% of active members), all of whom took courses during this period. From them, it was possible to observe that this teaching method presented positive and negative points, which compromised or not the students' learning. In conclusion, the use of remote teaching can be considered an alternative for teaching, despite the difficulties encountered.

KEYWORDS: Remote Teaching. Technology. Apprenticeship.

1 | INTRODUÇÃO

No dia 16 de junho de 2020 a portaria nº 544 do Ministério da Educação “Dispõe sobre a substituição das aulas presenciais por aulas em meios digitais, enquanto durar a situação de pandemia do novo coronavírus - Covid-19” em circunstâncias especiais, autorizando o uso de atividades que utilizem recursos educacionais digitais em vez de disciplinas presenciais em cursos autorizados regularmente (BRASIL, 2020). Em meio a estas circunstâncias necessitou-se a suspensão do ensino presencial no Brasil e em todo o mundo, com este efeito resultou-se na obrigação de professores e alunos migrarem para a realidade virtual, transferir as metodologias e práticas pedagógicas típicas dos territórios da aprendizagem física, no chamado ensino remoto de emergência (MOREIRA et al., 2020; HODGES et al., 2020; DANIELA et al., 2021).

No contexto regional, a UFGD (Universidade Federal da Grande Dourados) em março de 2020, devido à impossibilidade de frequentar as aulas durante a pandemia, suspendeu o calendário escolar. Em agosto do mesmo ano, as atividades acadêmicas foram parcialmente retomadas, pela aprovação de medida emergencial, que se realizou por meio do RAE (Regime Acadêmico Emergencial), através da portaria nº 367 de 29 de junho de 2020 (Universidade Federal da Grande Dourados, 2020) no qual os graduandos da universidade poderiam optar por participar de atividades de ensino a distância, para agilizar determinadas disciplinas, ou aguardar o retorno dos cursos presenciais sem afetar o prazo máximo de conclusão da graduação. E logo após o término do RAE em 02 de fevereiro de 2021, através da resolução nº 04, a reitora pro-tempore da UFGD aprovou o regulamento do RAEMF (Regime Acadêmico Emergencial de Módulos e Fases), como alternativa para possibilitar a retomada do calendário acadêmico 2020 em meio à pandemia. No RAEMF tornou-se obrigatória a adesão e matrícula de todos os acadêmicos ativos da UFGD ao ensino remoto.

Tendo em vista os regimes de educação a distância realizados pela UFGD faz-se necessário a avaliação destes. Segundo Vidal (2002), o objetivo da avaliação é determinar se os métodos e materiais são suficientes para atender às metas e objetivos especificados, dentro dessa possibilidade existem vários tipos de avaliações que podem ser efetuadas no ensino a distância (VIDAL, 2002; SANTOS, 2000). Isso inclui a avaliação do sistema, que permite avaliar as tecnologias utilizadas, o atendimento, a avaliação, os serviços, a

duração e a organização (VIDAL, 2002).

Sabendo que ensinar e aprender na situação atual exige repensar o ensino, o presente estudo teve como objetivo avaliar a experiência de ensino dos petianos do grupo PETBio (Programa de Educação Tutorial - Ciências Biológicas) durante o RAE e RAEMF da UFGD, disponibilizando uma pesquisa qualitativa onde pôde-se constatar várias opiniões sobre o modelo de ensino.

2 | MÉTODO

A pesquisa foi realizada online através do Google Formulários, de forma anônima, elaborado pela tutora Zefa Valdivina Pereira e respondida pelos acadêmicos do grupo PETBio (Programa de Educação Tutorial – Ciências Biológicas), no fim do mês de junho de 2021. A pesquisa contou com onze perguntas opinativas, mescladas entre de respostas abertas, de alternativa ou múltiplas opções, onde todos os membros ativos (bolsistas, voluntários e amigos) do grupo puderam responder.

As perguntas foram as seguintes: “Você se matriculou e/ou cursou alguma disciplina durante o RAE? ”, “Como foi seu desempenho no ensino remoto, em geral? ”, “Quais métodos foram mais adotados pelos professores no planejamento das disciplinas? ”, “Em sua opinião, qual (is) foi (ram) a (s) maior (es) dificuldade (s) encontrada (s) pelos professores no ensino remoto? ”, “Você acredita que algum aspecto no ensino remoto poderia ter sido diferente, mudado, ou melhor adequado? Se sim, dê sugestões. ”, “O que o ensino remoto modificou no seu cotidiano? ”, “Quais foram os aspectos positivos na adaptação do ensino remoto para você? ”, “Quais foram os aspectos negativos na adaptação do ensino remoto para você? ”, “Você esteve de acordo com a lecionação de disciplinas no formato remoto durante o período de pandemia? Justifique. ”, “O seu ambiente de home office (o que inclui as suas atividades domésticas diárias) tem impacto nas atividades de ensino remoto? Justifique. ” E “Você recebeu ou recebe algum auxílio da UFGD voltado para o acesso digital ao ensino remoto? Se sim, qual (is)? ”.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os petianos ativos responderam à pesquisa, totalizando 17 respostas. Todos os membros do grupo PETBio (100%) se matricularam e cursaram alguma disciplina durante os módulos do RAE e RAEMF. Em questões de desempenho dos alunos perante os módulos ofertados, mais da metade (58,8%) tiveram um desempenho satisfatório, mantendo-o semelhante ao presencial.

Os demais, 17,6% responderam tiveram um desempenho surpreendente, melhor do que comparado ao presencial, 11,8% obtiveram um desempenho razoável e 11,8% obtiveram um desempenho decepcionante (Figura 1), desta forma, observamos que

mesmo com os obstáculos do ensino remoto, ainda foi possível obter um bom desempenho acadêmico.

Em relação aos métodos adotados pelos professores para o planejamento das disciplinas, maioritariamente (88,2%) recebiam atividades assíncronas com algumas reuniões síncronas, os demais recebiam apenas atividades assíncronas (29,4%) ou apenas atividades síncronas (11,8%). Quanto ao auxílio da UFGD voltado para o acesso digital, apenas 1 petiano (5,9%) foi contemplado.

Como foi seu desempenho no ensino remoto, em geral?

17 respostas

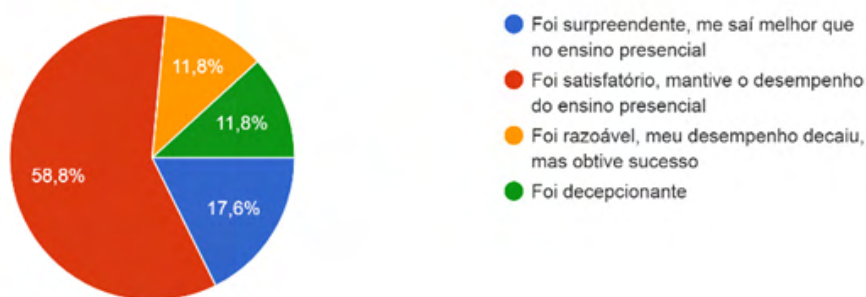


Figura 1: Gráfico comparativo das porcentagens das respostas dadas pelos petianos em relação ao seu desempenho no ensino remoto.

Fonte: Os autores.

De acordo com os resultados, as maiores dificuldades encontradas pelos docentes, relatadas pelos alunos, foram a adaptação na nova forma de ensino, principalmente em disciplinas que tinham carga horária prática, de maneira que os métodos adotados, tanto para o ensino quanto para as avaliações, foram desaprovados. As respostas também destacaram o escasso domínio das tecnologias que foi apresentado pelos docentes e a influência da dinâmica da aula remota no aprendizado do aluno, resultando na insuficiente comunicação destes para com o professor.

Dentre os aspectos que poderiam ser mudados nessa transição dos docentes para o ensino remoto, as principais sugestões citadas incluem uma melhor adequação de métodos, como gravação de todas as aulas, disponibilidade fácil a todo o conteúdo, e menor montante de atividades exigidas. Algumas respostas também afirmam que o melhor que poderia ser feito pela universidade seria um retorno mais precoce do calendário acadêmico, com aderência mais repentina ao ensino remoto. Outros petianos concluíram que nada poderia ser mudado para aprimorar a qualidade do ensino remoto.

O ensino remoto ocasionou várias modificações no cotidiano dos alunos, principalmente relacionado a um maior tempo de estudos e adaptações aos novos métodos de ensino e aprendizagem. Foram identificados pontos negativos na adaptação do ensino

remoto, como aulas pouco dinâmicas e interativas, cansaço físico e mental devido a muitas horas em frente ao computador, além de problemas com a conexão de internet. Entretanto, mesmo com as adversidades do ensino remoto, ainda foi possível observar aspectos positivos como melhor adaptação, flexibilidade de horários, disponibilização de aulas gravadas e nenhum gasto de tempo com deslocamento até a universidade.

Diante dos dados analisados, a maioria dos acadêmicos relataram impactos negativos em relação aos seus respectivos ambientes de home office. As principais limitações apontadas foram a dificuldade de manter o foco da aprendizagem na modalidade à distância, por eventuais barulhos ou atividades de seus familiares, e a impossibilidade de esclarecer dúvidas com os colegas presencialmente. Mesmo com as dificuldades relatadas sobre o ensino remoto, conforme os resultados, a princípio a maioria dos alunos estavam de acordo com a leção das disciplinas, destacando a necessidade diante do prejuízo que acarretaria aos discentes, tornando-se mais urgente um ensino com “falhas”, do que um longo período sem aprendizado. A maioria ainda destacou que havia uma preocupação com aqueles que não tinham condições, sendo a favor apenas se as condições fossem favoráveis a todos.

4 | CONCLUSÕES

Podemos concluir que o ensino mediado por tecnologias de informação e comunicação acabou sendo a chave para a continuidade das aulas. Essa nova forma de aprender não influenciou apenas os estudantes, mas também os professores, que tiveram que descobrir como atrair os alunos, apresentar conteúdos que fizessem sentido e trabalhar de maneira remota com os obstáculos tecnológicos encontrados.

Dessa forma, a conclusão geral da experiência foi a de que o uso do ensino remoto pode ser um meio alternativo para o ensino. Por sua vez, só isto não é o suficiente, pois há outro elemento muito importante para que essa equação funcione: a qualificação docente para o uso dessas ferramentas, a fim de que eles tenham condições de desenvolver metodologias de trabalho adequadas. Esse novo modelo trouxe muitas mudanças e fez com que fôssemos adaptáveis a aprender e, apesar dos vários obstáculos mostrados, ainda assim é a melhor forma encontrada para a continuidade do ensino.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Educação Tutorial – PET, pela Bolsa concedida e ao CNPQ pelo apoio financeiro Processo Número 427250/2016-1.

REFERÊNCIAS

BRASIL. **Portaria Nº 544, de 16 de junho de 2020.** Ministério da Educação. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Seção: 1, p. 62, 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-544-de-16-de-junho-de-2020-261924872>. Acesso em: 2 de ago. 2021.

DANIELA, Linda; RUBENE, Zanda; RÜDOLFA, Arta. **Parents' Perspectives on Remote Learning in the Pandemic Context.** Sustainability, v. 13, p. 3640, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2071-1050/13/7/3640>. Acesso em: 23 de ago. 2021.

HODGES, Charles; MOORE, Stephanie; LOCKEE, Barb; TRUST, Torrey; BOND Aaron. **The difference between emergency remote teaching and online learning.** Educause review, v. 27, p. 1-9, 2020. Disponível em: <https://er.educause.edu/articles/2020/3/the-difference-between-emergency-remote-teaching-and-online-learning>. Acesso em: 25 de ago. 2021.

MOREIRA, José Antônio Marques; HENRIQUES, Susana; BARROS, Daniela Melaré Vieira. **Transitando de um ensino remoto emergencial para uma educação digital em rede, em tempos de pandemia.** Dialogia, v. 34, p. 351-364, 2020. Disponível em: <https://repositorioaberto.uab.pt/handle/10400.2/9756>. Acesso em: 14 de ago. 2021.

SANTOS, Arnaldo. **Ensino à Distância & Tecnologias de Informação: e-learning.** 2000. Disponível em: <https://www.wook.pt/livro/ensino-a-distancia-tecnologias-de-informacao-arnaldo-santos/99289>. Acesso em: 29 de jul. 2021.

Universidade Federal da Grande Dourados. **Portaria Nº 367, de 29 de junho de 2020.** Boletim Oficial de Atos Administrativos, 2020. Disponível em: <https://files.ufgd.edu.br/arquivos/arquivos/78/CORONAVIRUS/Portarias%20e%20Instru%C3%A7%C3%B5es%20Normativas/PORTARIA%20NUMERO%20367%20de%2029-06-2020.pdf>. Acesso em: 1 de set. 2021.

VIDAL, Elisabete. **Ensino a distância vs ensino tradicional.** Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2002. Disponível em: <http://files.efa-portalegre.webnode.com/200000021-ecdc8edd85/educa%C3%A7%C3%A3o%20%C3%A0%20dist%C3%A2ncia.pdf>. Acesso em: 18 de ago. 2021.

TRABALHO COM NECESSIDADES ESPECIAIS E O PROJETO VISITANDO A BIOLOGIA DA UEPG: CAMINHOS PERCORRIDOS E PERSPECTIVAS

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 07/03/2022

Joyce Fernanda Kiehl

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ivaí – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/174213037642777>

Letícia Prestes

Universidade Estadual de Ponta Grossa. Ponta
Grossa
Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4414262101671634>

Marco Antonio da Cruz Kuki

Universidade Estadual de Ponta Grossa.
Castro
Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1984040588039030>

José Fabiano Costa Justus

Departamento de Biologia Geral da UEPG
Ponta Grossa
Paraná
<http://lattes.cnpq.br/0671384296127040>

RESUMO: O presente trabalho tem como objetivo apresentar as atividades desenvolvidas no Projeto Visitando a Biologia da UEPG para receber alunos com necessidades especiais. Foram recebidos no Centro Anatômico da UEPG alunos com deficiência auditiva e outros com deficiência visual. Este projeto busca realizar a aproximação da inclusão de alunos com necessidades especiais e a universidade, além de proporcionar

a experiência de trabalhar com alunos com necessidades especiais aos acadêmicos extensionistas. O intuito das visitas foi apresentar aos visitantes aspectos da anatomia do Sistema Digestório. Os responsáveis por conduzir os visitantes pelo laboratório foram os acadêmicos da licenciatura em Ciências Biológicas, seguindo as orientações do professor responsável pelo projeto. Em virtude das limitações impostas pelo período de pandemia de SARS Cov-2, o projeto em questão está desenvolvendo um plataforma para realização de visitas virtuais ao Centro Anatômico visando, também, atender os alunos com necessidades especiais.

PALAVRAS-CHAVE: Educação Inclusiva. Deficiência visual. Deficiência auditiva. Anatomia.

STUDENTS WITH SPECIAL NEEDS AND THE PROJECT VISITING THE BIOLOGY OF UEPG: PATHS TAKEN AND PERSPECTIVES

ABSTRACT: The present work aims to present the activities developed in the Project Visiting the Biology of UEPG to receive students with special needs. Students with hearing impairments and others with visual impairments were received at the Anatomical Center of UEPG. This project seeks to bring together the inclusion of students with special needs and the university, in addition to providing the experience of working with students with special needs to extension academics. The purpose of the visits was to introduce visitors to aspects of the anatomy of the Digestive System. Those responsible for guiding the visitors through the laboratory were the undergraduate students

in Biological Sciences, following the guidelines of the professor responsible for the project. Due to the limitations imposed by the SARS Cov-2 pandemic period, the project in question is developing a platform to carry out virtual visits to the Anatomical Center, also aiming to serve students with special needs.

KEYWORDS: Inclusive Education. Visual impairment. Hearing deficiency. Anatomy.

1 | INTRODUÇÃO

O projeto Visitando a Biologia da UEPG tem o objetivo de levar a biologia para os alunos, instigando o aluno a traçar seus objetivos e metas para o futuro. Além disso, pode inspirar alunos a voltarem como graduandos no futuro. Esse contado entre alunos, extensionistas e professores é riquíssimo em conhecimento para ambos. Também é de caráter benéfico para as extensionistas pois além do ensino da biologia, estas podem ter o contato com alunos com necessidades especiais, esse desafio pode ser apenas o início de uma nova trajetória.

2 | NOME DO PROGRAMA OU PROJETO

Visitando a Biologia da UEPG

3 | PÚBLICO-ALVO

Alunos com necessidades especiais.

4 | MUNICÍPIOS ATINGIDOS

Ponta Grossa, Paraná.

5 | LOCAL DE EXECUÇÃO

Centro Anatômico – Bloco M, Universidade Estadual de Ponta Grossa.

6 | JUSTIFICATIVA

Segundo Nunes e Silva (2011) a extensão universitária tem como objetivo comunicar a instituição de ensino superior com a sociedade onde se encontra, uma vez que a universidade leva conhecimento ou então algum tipo de assistência para a comunidade, os acadêmicos da universidade são beneficiados ganhando conhecimento e experiência a partir desta vivência, dessa maneira enriquecendo a sua formação. As autoras ainda colocam que as universidades foram criadas justamente com este propósito, atender as necessidades da comunidade.

Sabendo da importância que os projetos de extensão têm para a comunidade, a

aproximação de alunos com necessidades especiais com a universidade é uma maneira de levar conhecimento a estes alunos. Tendo como base o que está colocado na Constituição Brasileira em Brasil (1988), as pessoas com necessidades especiais têm o direito de cursar níveis superiores de ensino, de acordo com as competências de cada um. Projetos de extensão como este é uma forma de incentivo pois evidencia que todos podem ter acesso a universidade e ainda pode despertar o interesse nestes alunos em ingressar no ensino superior.

7 | OBJETIVOS

Apresentar os caminhos percorridos pelo Projeto Visitando a Biologia da UEPG no que tange às visitas de alunos com necessidades especiais à Universidade e as necessidades de adequação do projeto, a partir do período de pandemia, apontando perspectivas para as atividades.

8 | METODOLOGIA

O projeto visitando a Biologia da UEPG, recebeu no laboratório de anatomia humana alunos com necessidades especiais. Isso iniciou com uma visita da escola Geny Ribas, que atende alunos surdos. A visita despertou tanto interesse nos acadêmicos que posteriormente o professor orientador convidou a Associação de Pais e Amigos dos Deficientes Visuais (APADEVI), que atende alunos deficientes visuais para fazer uma visita e conhecer o centro anatômico da UEPG.

Para a realização de ambas as atividades, os extensionistas precisaram se preparar e se adaptar às necessidades dos alunos, para que estes conseguissem aproveitar o máximo deste momento. Em ambas as visitas o foco principal foi explicar o caminho que os alimentos fazem dentro do organismo humano.

A visita dos alunos surdos contou com a participação de professoras intérpretes de Libras, e se iniciou com uma breve explicação sobre o Sistema digestório; no decorrer desta explicação foi utilizado uma maquete funcional feita pelas acadêmicas, que é bastante visual e representa todo o sistema digestório, nele foi colocado um cano de borracha e transparente, para que durante a apresentação fosse inserido um líquido com uma seringa na região da boca que é onde inicia o sistema digestório. O objetivo era que os alunos visualizassem o percurso que o alimento faz depois de engolido. Além disso, foi mostrado uma fita com o tamanho do trato digestório se fosse esticado fora do nosso corpo, isso equivale aproximadamente a 8 metros. O objetivo deste momento foi demonstrar o quão grande é o trato gastrointestinal. Posteriormente, os alunos tiveram tempo para que explorassem todas as peças secas disponíveis no laboratório e também conheceram o laboratório cadavérico, respeitando todas as regras destinadas a este local. Depois deste momento os alunos retornaram para a sala e para finalizar foi feita uma “avaliação” para

um possível feedback, foi selecionado alguns órgãos e os alunos precisavam reconhecer qual era o nome.

Para a visita com os alunos da APADEVI, não foi utilizado a mesma maquete, mas seis (6) cartazes em alto relevo confeccionados pelas extensionistas. Todos eles representavam o corpo humano. Dentro do corpo foram representados os órgãos que compõem o trato gastrointestinal. Cada órgão apresentou textura diferente, para que o aluno pudesse tatear e perceber que já era outra estrutura que estava tocando. No dia desta visita, cada um destes cartazes foi colocado em uma bancada; cada bancada tinha um acadêmico extensionista para auxiliar o aluno e no máximo 2 alunos da APADEVI em cada uma das bancadas.

Depois que os alunos se posicionaram em seus lugares, foi iniciado com a apresentação estes cartazes, para na sequência explicar sobre o sistema digestório. Enquanto isso acontecia os acadêmicos que estavam em cada bancada auxiliavam aos visitantes a identificar a região que estava sendo explicada, para que o aluno sentisse a representação daquele órgão. Também foram apresentadas as peças secas (modelos didáticos) do laboratório para auxiliar no reconhecimento das estruturas.

Na sequência foi feito uma atividade com a fita que demonstra o tamanho do trato gastrointestinal caso fosse esticado, de forma semelhante ao que foi realizado com os alunos com deficiência auditiva, porém neste caso cada parte da fita apresentava uma textura diferente para representar onde estaria cada órgão. Esta demonstração foi feita individualmente com cada aluno, para que cada um pudesse sentir e ter ideia do comprimento destas estruturas.

Os alunos da APADEVI, também foram levados ao laboratório cadavérico pois estavam bastante interessados e lá eles ficaram livres para perguntar qualquer coisa sobre anatomia humana. Para finalizar, também foram realizadas algumas perguntas sobre o tema apresentado, para obter um feedback sobre o que foi apresentado. A resposta das perguntas que foram realizadas era um órgão e os alunos precisavam apontar onde estava esta estrutura no capaz apresentado para eles.

9 | RESULTADOS

Tanto a visita para os alunos deficientes auditivos da escola Geny Ribas, quanto a visita realizada com os alunos deficientes visuais da APADEVI, aconteceram da forma planejada e todos os momentos delineados aconteceram. Ambas as visitas demandaram organização e planejamento, isso acaba sendo bastante vantajoso aos extensionistas envolvidos pois acabaram ganhando muito aprendizado sobre o assunto no momento do planejamento e durante a execução.

Os alunos visitantes de ambas as instituições, demonstraram ter bastante interesse sobre o tema, participaram de todas as atividades propostas e perguntaram bastante não

só sobre o sistema digestório, mas também sobre outros assuntos de anatomia. O projeto proporcionou um momento de bastante aprendizado sobre anatomia humana, isso foi observado pois os alunos conseguiram responder de forma correta as atividades propostas. Os alunos conseguiram sair com um breve conhecimento a respeito do sistema digestório e conseguiram tirar suas dúvidas sobre anatomia e conheceram como é o cadavérico da UEPG.

10 | FOTOS



Figura 1 – Visita dos alunos com necessidades especiais.

Legenda: A imagem A é da visita com alunos com necessidades auditivas, a imagem B é referente a visita dos alunos com deficiência visuais.

11 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O projeto aplicado para alunos com necessidades especiais permitiram vivenciar tanto para os acadêmicos quanto para os alunos visitantes, uma excelente experiência, o público-alvo puderam aprender novos conteúdos o que foi comprovado a partir das avaliações feitas no final das visitas e tirar suas dúvidas sobre anatomia além de se sentirem mais próximo ao ambiente acadêmico. E os acadêmicos puderam compartilhar seu conhecimento com os alunos, além de compreender a importância de possibilitar que os alunos com necessidades especiais possam ter acesso ao ambiente universitário e ainda foi uma ótima experiência para que tenham uma visão de como é trabalhar com alunos com necessidades especiais. Portanto, o projeto proporciona a inclusão desses alunos e a integração dos mesmos, para a melhor qualificação do seu ensino e estimulá-los a fazerem parte da instituição.

O período de pandemia de SARS Cov-2 que se instalou a partir do início de 2020 impossibilitou a realização de visitas à UEPG, levando o Projeto Visitando a Biologia da UEPG à necessidade de adequação aos novos protocolos de segurança estabelecidos. E nesse ínterim, iniciou-se uma parceria com o curso de Engenharia de Software da UEPG,

para desenvolvimento de uma plataforma que permita a realização de um “tour virtual” pelo Centro Anatômico. Assim, para o futuro, o projeto pretende se adaptar ao mundo virtual e oferecer visitas ao laboratório de anatomia, de forma virtual. Nessa visita virtual, haverá diversas explicações por escrito para que alunos com dificuldades de audição possam aproveitar a experiência, bom como pretende-se utilizar recursos de audiodescrição para que, dessa maneira, alunos com baixa visão também poderão fazer esta visita virtual.

REFERÊNCIAS

BRASIL. **Constituição Brasileira**, Brasília, Casa Civil, 1988.

NUNES, A.L. P. F; SILVA, M. B. C.. **A extensão universitária no ensino superior e a sociedade. Mal-Estar e Sociedade** - Ano IV - n. 7 - Barbacena - julho/dezembro 2011 - p. 119-133.

CAPÍTULO 18

ALUNOS DE ENSINO MÉDIO E O PROJETO “VISITANDO A BIOLOGIA DA UEPG”: CAMINHOS TRILHADOS E NOVOS HORIZONTES

Data de aceite: 01/02/2022

Data da submissão: 07/03/2022

Emanuele Cristina Zub

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Reserva- PR
<http://lattes.cnpq.br/7939382546479710>

Joyce Fernanda Kielt

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ivaí-PR
<http://lattes.cnpq.br/1742130376427777>

Luana de Fátima Carneiro Halat

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Piraí do Sul - PR
<http://lattes.cnpq.br/8521309040932413>

RESUMO: O presente trabalho tem como intuito demonstrar os caminhos trilhados pelo projeto de extensão Visitando a Biologia da UEPG, e as possibilidades de adequação das atividades no período pós pandemia de SARS-Cov-2. O projeto era realizado em laboratórios do Campus de Uvaranas da Universidade e sempre teve como objetivos aproximar o público alvo do ambiente universitário e despertar neles o interesse de ingressar em um ensino superior, bem como contribuir com a formação profissional dos extensionistas, acadêmicos de Licenciatura em Ciências Biológicas. O público alvo composto por alunos do ensino médio que tiveram a oportunidade de visitar os três laboratórios que englobam esse projeto de extensão. O projeto foi capaz de proporcionar aos visitantes alfabetização

científica, popularizando o conhecimento científico e também de refletir positivamente na formação docente dos extensionistas. Em função da necessidade de distanciamento social imposta pela pandemia, o projeto em questão está desenvolvendo uma plataforma para a realização de visitas virtuais, na forma de um tour pelo Centro Anatômico.

PALAVRAS-CHAVE: Anatomia Humana. Projeto de extensão. Licenciatura em Ciências Biológicas. Projeto Visitando a Biologia.

NOME DO PROGRAMA OU PROJETO

Visitando a Biologia da UEPG.

PÚBLICO-ALVO

Alunos do Ensino Médio de Ponta Grossa.

MUNICÍPIOS ATINGIDOS

Ponta Grossa.

LOCAL DE EXECUÇÃO

Centro anatômico (Bloco M) da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

JUSTIFICATIVA

Segundo Hennington (2005), os programas de extensão universitária mostram a importância de sua existência na relação estabelecida entre instituição e sociedade.

Acontece por meio da aproximação e troca de conhecimentos e experiências entre professores, alunos e população, pela possibilidade de desenvolvimento de processos de ensino-aprendizagem, a partir de práticas cotidianas, juntamente com o ensino e pesquisa e, especialmente, pelo fato de propiciar o confronto da teoria com o mundo real de necessidade e desejos.

Desse modo, os projetos de extensão demonstram sua importância para a sociedade, principalmente no que tange a educação, visto que estes contribuem para a formação docente, e também para a democratização da ciência. O Projeto Visitando a Biologia da UEPG se enquadra como um projeto de extensão, no qual se proporciona aos visitantes e extensionistas experiências vivenciais e acadêmico-científicas, aproximando a universidade da sociedade, possibilitando a construção de saberes interdisciplinares.

As atividades desenvolvidas buscam proporcionar aos visitantes uma gama de experiências relacionadas ao meio acadêmico. Já para os licenciandos extensionistas, elas promovem, em conjunto, a vivência e a experiência docente responsável e comprometida.

OBJETIVOS

Apresentar a trajetória do Projeto Biologia Visitante UEPG relacionado as visitas de alunos do Ensino Médio à universidade e os ajustes necessários a partir do período pandêmico, evidenciando novas possibilidades para a atividade.

METODOLOGIA

Foi realizada busca nos arquivos pessoais do Coordenador do projeto, acerca do número de Instituições e alunos visitantes. Também Foi realizada uma busca nos anais do CONEX desde 2014 até 2020, através dos endereços eletrônicos (2014 a 2018), (2019) e (2020), selecionando os trabalhos que foram escritos por acadêmicos responsáveis pelo projeto Visitando a Biologia em anos anteriores. Para o resumo em questão, estabeleceu-se analisar os dados referentes às visitas de alunos do Ensino Médio aos laboratórios da UEPG que estão ligados ao projeto, a fim de realizar um levantamento acerca dos caminhos trilhados, e subsidiar mudanças que serão implementadas a partir da pandemia de SARS Cov-2, que se instalou a partir de 2020.

RESULTADOS

Foram localizados 10 trabalhos que versam sobre o projeto em questão. A análise dos dados permitiu observar a dinâmica para o desenvolvimento do projeto. Percebeu-se que o projeto “Visitando a Biologia da UEPG”, a aproximadamente cada quinze dias, podendo ser nas segundas-feiras pela manhã ou nas sextas-feiras à tarde, recebeu no campus de Uvaranas grupos de alunos do ensino médio para participar de visita dirigida.

Para a realização desse projeto, foi iniciado um treinamento pelo professor responsável com os discentes executores do projeto e nas reuniões foi discutido como seria desenvolvida a atividade, o tempo das visitas em cada laboratório, juntamente com algumas possíveis perguntas dos alunos durante a visita. Também foi produzido um material para ser utilizado ao final da visita, sendo uma forma de avaliação da atividade, para melhorar as visitas.

Essas visitas foram conduzidas por três equipes, onde cada grupo seguia para um laboratório, onde os participantes de cada laboratório esperam com suas apresentações. Cada equipe era responsável por um laboratório diferente, sendo eles: Zoologia, Parasitologia e Anatomia Humana. Cada visita aos laboratórios tinha o tempo estimado de 45 minutos. Após a visita ao laboratório de Anatomia Humana, os alunos eram guiados até os demais laboratórios.

Cada equipe responsável pelo laboratório de Anatomia Humana era constituída, em média, por seis acadêmicos de Licenciatura em Ciências Biológicas. Nas visitas ao laboratório de anatomia humana era realizada uma explicação sobre o projeto e sobre os laboratórios envolvidos e uma apresentação dos participantes. Também ocorria diálogo para observar quão os conhecimentos prévios dos alunos visitantes. Em seguida era realizada uma introdução utilizando a interação entre o grupo e perguntas sobre a anatomia e quais os cursos da área da saúde que utilizavam o laboratório. Logo após, os visitantes eram convidados a observar as peças secas (modelos didáticos) e realizarem perguntas sobre elas, essa etapa tinha duração de aproximadamente 15 minutos.

Posteriormente os participantes eram convidados para visitar o laboratório cadavérico onde passam aproximadamente 25 minutos, deixando claro que aqueles que optassem por não visitar ficariam acompanhados por um extensionista na sala de peças secas. Para aqueles que optavam pela visita no Laboratório cadavérico acontecia uma breve e objetiva explicação sobre como funciona o laboratório cadavérico e informando algumas instruções, medidas de segurança, e respeito ao se entrar no laboratório. Para adentrarem ao laboratório cadavérico, eram distribuídas luvas para os participantes poderem tocar as peças cadavéricas. Durante essa parte da visitação era explicado quais as possíveis formas para a obtenção dos cadáveres (doação do corpo em vida com o apoio da família, ou doação devido ao não reconhecimento do corpo indigente).

Durante a visita, geralmente eram realizadas várias perguntas pelos alunos, em geral sobre os órgãos, sua localização e função, juntamente com curiosidades sobre os mesmos. Após o tempo de visitação, os alunos higienizavam as mãos e voltavam para o laboratório de peças secas. Ao final da visita, durante os 5 minutos, os alunos eram convidados a deixar uma avaliação escrita utilizando os materiais que foram elaborados, sobre o projeto Visitando a Biologia da UEPG. Essas avaliações foram essenciais para análise e coleta dos dados obtidos resultantes do projeto, e assim foi possível sempre readequar as visitas, quando foi necessário.

De 2016 a 2019 foram atendidos 1018 alunos do Ensino Médio, de escolas públicas

e privadas de Ponta Grossa e região. Ao analisar as avaliações contendo o feedback dos alunos participantes e suas respectivas escolas, foi possível perceber que a grande maioria eram todos positivos, ressaltando como foi legal e divertida a visita e como eles conseguiram tirar suas dúvidas, curiosidades, expressões do senso comum que algumas vezes não estavam corretas, a importância de terem essa experiência para decidirem o que fazer no futuro e de como a visita os motivou a terem o interesse de ingressar na universidade, muitos também escreveram como gostariam de retornar para mais visitas e atividades como esta. Também foi possível analisar que para a maioria dos alunos a participação no projeto foi o primeiro contato com a universidade, e que a participação nas visitas os deixou mais entusiasmados e motivados a ingressarem na universidade, muitos já tinham em mente que curso gostariam de fazer e o projeto proporcionou ainda mais certeza a eles.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir de todos os resultados observados foi possível perceber que o projeto de extensão Visitando a Biologia da UEPG foi bem aceito pela grande maioria dos alunos, estimulando o seu interesse em ingressar em uma universidade. Além disso, também contribuiu fortemente para a formação docente dos extensionistas.

Com a instalação da pandemia em razão do vírus SARS Cov-2 iniciada em 2020, as instituições educacionais do país suspenderam suas atividades temporariamente. A partir disso a educação necessitou se reinventar em meio ao caos pandêmico, utilizando das tecnologias digitais para dar continuidade às suas atividades, visto que estas contribuem para o ensino em segurança. O Projeto Visitando a Biologia da UEPG necessitou se adequar a essa nova realidade. E em um futuro próximo, irá atuar de maneira remota até o retorno das atividades presenciais. As primeiras visitas virtuais estão previstas para o ano de 2021.

Para atuar nesta nova modalidade, está sendo desenvolvida uma plataforma com o apoio do curso de Engenharia de Software da UEPG, onde será realizado um “tour virtual pelo Centro Anatômico”. Nessa plataforma, com o auxílio dos extensionistas, o visitante poderá percorrer os laboratórios, interagir com imagens de peças cadavéricas e modelos didáticos, além de poder esclarecer suas dúvidas na sala virtual. Depois da realização do tour e o esclarecimento de dúvidas, os visitantes serão convidados a dar um feedback da visita, contribuindo assim para um melhor aperfeiçoamento da plataforma desenvolvida, bem como do projeto como um todo.

Com o desenvolvimento de uma plataforma versátil, espera-se que tal plataforma possa ser utilizada em um período pós pandemia e para diversos outros laboratórios da Instituição, atendendo diversas demandas que possam surgir, com pequenas adequações.

REFERÊNCIAS

HENNINGTON, É. **Acolhimento como prática interdisciplinar num programa de extensão universitária**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 21 (1), p. 256-265, jan./fev. 2005.

SOBRE A ORGANIZADORA

DANIELA REIS JOAQUIM DE FREITAS - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2000), com mestrado em Biologia Celular e Molecular (2002), doutorado em Ciências (2006) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Durante o mestrado e o doutorado trabalhou diretamente com biologia celular e molecular e bioquímica, na clonagem e expressão de genes do carrapato *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Também trabalhou com morte celular e estresse oxidativo no carrapato. Fez pós-doutorado na área de Ciências Médicas - Farmacologia (2007) na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Atualmente é professora e líder do Grupo de Estudos em Microbiologia e Parasitologia (NUEMP) no Departamento de Parasitologia e Microbiologia, e membro do Núcleo de Pesquisa em Prevenção e Controle de Infecções em Serviços de Saúde (NUPCISS) na Universidade Federal do Piauí. É docente permanente do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem (PPGEnf-UFPI). Tem experiência nas áreas de Biologia Celular e Molecular, Imunologia, Parasitologia, Microbiologia e Farmacologia Experimental e tem linhas de pesquisa em Controle de Infecções em Serviços de Saúde, Infecções comunitárias e Educação em Saúde.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Alfabetização científica 185
Análises biométricas e morfometrias 52
Anatomia humana 181, 182, 183, 185, 187
Antígeno HLA-B27 63
Antioxidante 44, 53, 54, 61, 108, 112, 113, 114
Aprendizado 173, 176, 177, 182, 183

B

Biomarcadores 97, 102, 103, 104
Biopolímero 118, 119, 120
Biossurfactantes 108, 109, 110, 111, 124, 126

C

Cana-de-açúcar 118, 120, 122
Candida bombicola 115, 123, 132, 133, 134, 135, 136
Celulose bacteriana 118, 119, 120, 121, 122, 137
Coração 3, 5, 30, 31
Cosméticos 86, 108, 109, 110, 112, 113, 114, 116, 117, 137

D

Deficiência auditiva 179, 182
Deficiência visual 179

E

Educação inclusiva 179
Ensino remoto 173, 174, 175, 176, 177, 178
Epigenética 97, 98, 105
Escabiose 72, 73, 74, 78, 79, 80
Espécies oxidativas 82, 84, 93
Espondilite anquilosante 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71
Exopolissacarídeos 108, 109, 110, 111

F

Fator de necrose tumoral alfa 63
Filmes antimicrobianos 123, 129

G

Glândula pineal 41, 42, 43, 45, 49

Gravidez na adolescência 1, 2, 8, 9

Gripe 139, 140, 141, 142, 143

H

Heteropterys tomentosa 52, 54, 60, 61, 62

Histofisiologia ovariana 41, 48

I

Influenza A 139, 143

Insetos galhadores 145, 162

Interleucina-17 63

L

Lactação 20, 21, 22, 23, 26

Lipídios 30, 31, 32, 35, 37

M

Manejo integrado de pragas 164, 167, 170

Manipulação ambiental 164, 167, 168

Melatonina 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48

MicroRNAs 97, 98, 100, 102, 104

Morfologia das galhas 20, 145, 147

O

Obesidade 30, 36

Óleos essenciais 86, 108, 109, 112, 113

P

Planejamento familiar 1, 2, 8, 9

Planta medicinal 52, 54

Plantas endêmicas 145

Projeto de extensão 185, 186, 188

Puerpério 1, 2, 4, 5

R

Ratos idosos 55, 57, 58, 59, 60, 62

Restrição alimentar 20, 21, 22, 24, 25, 27, 28

RNAs não codificantes 96, 98, 104

RNAs nucleares 96, 99

S

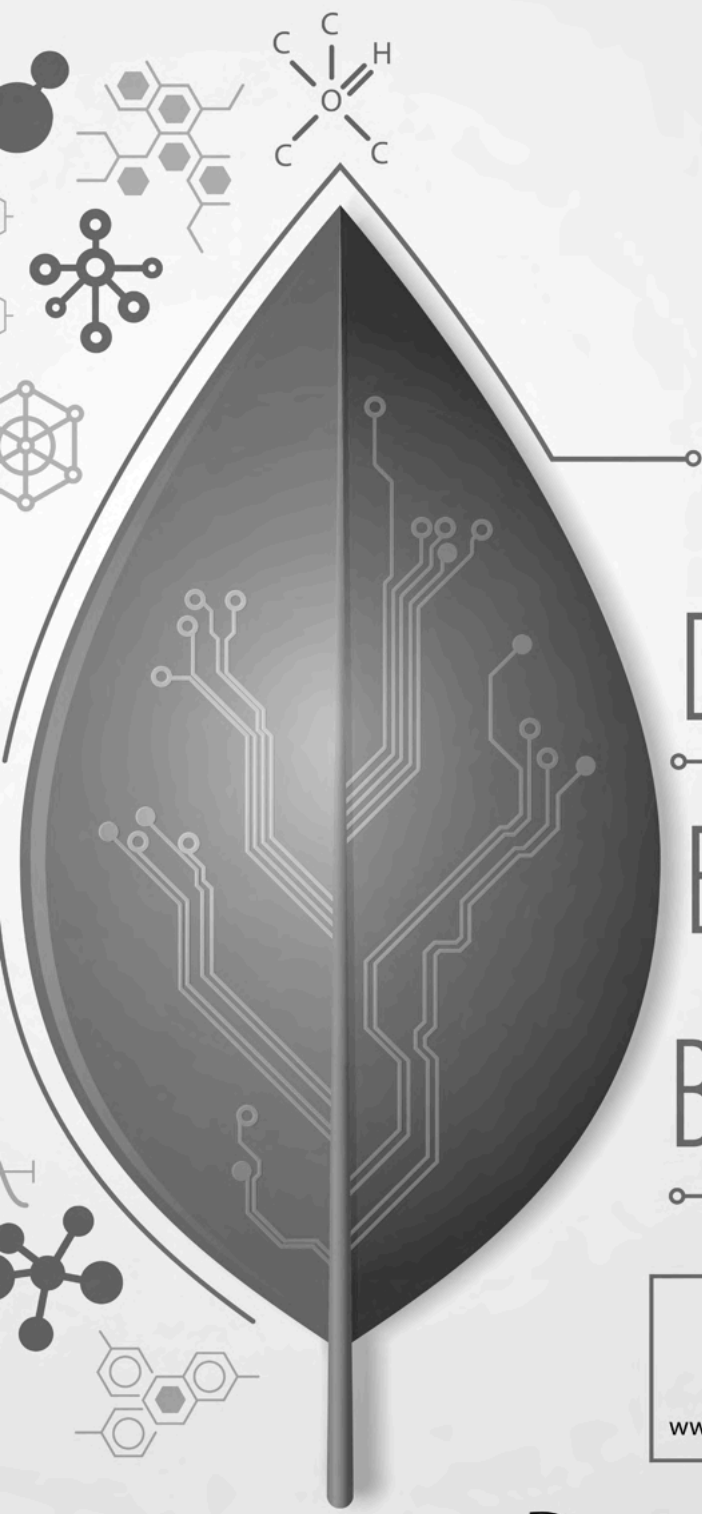
Sarna 72, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 81

Saúde pública 2, 30, 31, 38, 72, 73, 80, 188

Soforolipídios 111, 123, 124, 126, 128, 131, 132

T

Tecnologia 98, 173




AGENDA


GLOBAL


DE PESQUISA


EM CIÊNCIAS

BIOLÓGICAS 2

www.atenaeditora.com.br 




contato@atenaeditora.com.br 

@atenaeditora 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 



AGENDA
GLOBAL
DE PESQUISA
EM CIÊNCIAS
BIOLÓGICAS 2

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