

Daniela Reis Joaquim de Freitas
(Organizadora)

NOVAS TECNOLOGIAS E AS COMPETÊNCIAS TÉCNICO-CIENTÍFICAS NAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Atena
Editora
Ano 2022

Daniela Reis Joaquim de Freitas
(Organizadora)

NOVAS TECNOLOGIAS E AS COMPETÊNCIAS TÉCNICO-CIENTÍFICAS NAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Atena
Editora
Ano 2022

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 Cremona

Daphynny Pamplona

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-Não-Derivativos 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 Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^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 Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



Novas tecnologias e as competências técnico-científicas nas ciências biológicas

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadora: Daniela Reis Joaquim de Freitas

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

N936 Novas tecnologias e as competências técnico-científicas nas ciências biológicas / 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 978-65-258-0396-8

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.968222308>

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

No mundo em que vivemos a tecnologia faz parte do dia a dia. Ela está presente nos lares e no trabalho, através de aparelhos eletroeletrônicos, no Wi-Fi, e na internet; e, claro, também está presente na indústria, na educação, na saúde e na pesquisa. Nesta obra, “Novas tecnologias e as competências técnico-científicas nas Ciências Biológicas”, abordaremos a as tecnologias de ponta que estão sendo incrementadas na área das Ciências Biológicas, que é bastante ampla.

Esta obra possui 12 capítulos compostos por artigos científicos originais baseados em trabalhos de pesquisa e trabalhos de revisão bibliográfica. São trabalhos relevantes, atuais, que versam sobre as mais diferentes temáticas: senescência celular e a correlação a tratamentos das bases moleculares do câncer; ancoragem molecular de fármacos e epilepsia; ação de protetores solares no fotoenvelhecimento induzido em modelo experimental; ação de certos receptores no tratamento de colite ulcerativa; associação do HPV e câncer bucal; biomarcadores no diagnóstico e tratamento de câncer de próstata; fito química e atividade antitumoral ou ação no sistema reprodutor feminino; levantamento etnobotânico de plantas medicinais e epidemiologia da doença de Chagas no Brasil; transformação digital no contexto da saúde; ou um interessante artigo sobre como alcançar conforto térmico no clima tropical úmido, usando um estudo de caso em Cuiabá, Mato Grosso.

A leitura desta obra, além de prazerosa, irá contribuir em conhecimento, sendo indicada para estudantes de graduação, pós-graduação e profissionais de diferentes áreas de intersecção com as Ciências Biológicas. Sempre prezando pela qualidade, a Atena Editora possui um grupo de diversos revisores de universidades renomadas do país, a fim de manter sempre a excelência em suas obras, através de um trabalho de revisão por pares. Assim, esperamos que você tenha uma boa leitura!

Daniela Reis Joaquim de Freitas

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ANÁLISE DA SENESCÊNCIA CELULAR E A CORRELAÇÃO A TRATAMENTOS DE CÂNCER E AO ENVELHECIMENTO DO ORGANISMO

Camila Carolina Rodrigues do Nascimento

Camili Klein Matos

Caroline Canova

Maria Carolina Hendges Gonçalves

Marcelina Mezzomo Debiasi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9682223081>

CAPÍTULO 2..... 4

DOCKING MOLECULAR COMO FERRAMENTA PARA ESTUDAR A INTERAÇÃO ENTRE FÁRMACOS E DIFERENTES ISOFORMAS DE CANAIS DE SÓDIO DEPENDENTES DE VOLTAGEM (Na_v) ASSOCIADAS À EPILEPSIA

Débora Brígida Moura de Freitas

Anna Cláudia Santos Mendonça

Ingrid Andrêssa de Moura

Maria Isabel dos Santos Cavalcanti

David Emanuel Vilar de Oliveira Gomes

Dijanah Cota Machado

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9682223082>

CAPÍTULO 3..... 14

AÇÃO DE PROTETORES SOLARES NO FOTOENVELHECIMENTO INDUZIDO EM MODELO EXPERIMENTAL

Júlia Carelli Silva Reis

Sabrina Louback Lopes Mendes

Lamara Laguardia Valente Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9682223083>

CAPÍTULO 4..... 22

P2X7 RECEPTOR ANTAGONIST RECOVERS ILEUM MYENTERIC NEURONS AFTER EXPERIMENTAL ULCERATIVE COLITIS

Roberta Figueiroa Souza

Mariá Munhoz Evangelinellis

Cristina Eusébio Mendes

Marta Righetti

Múcio Cevulla Silva Lourenço

Patrícia Castelucci

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9682223084>

CAPÍTULO 5..... 49

INFLUÊNCIA DOS BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO E NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Raí Pereira de Paula

Carolina de Araújo Viana

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9682223085>

CAPÍTULO 6..... 54

ASSOCIAÇÃO DO HPV E O CÂNCER BUCAL

Ana Carla Rodrigues Soares

Leonardo Araújo Andrade

Olegário Antônio Teixeira Neto

Cláudio Maranhão Pereira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9682223086>

CAPÍTULO 7..... 65

O EFEITO DE DUAS ESPÉCIES FITOTERAPÊUTICAS (*Cinnamomum zeylanicum* Ness e *Luffa operculata* (L.) Cogn.) SOBRE A REPRODUÇÃO FEMININA E O DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO E FETAL DE RATOS Wistar

Hugo Henrique Vitória Fernandes

Victória Maria Santos

Will Fiolatto da Silva

Lucila Costa Zini Angelotti

Ana Rosa Crisci

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9682223087>

CAPÍTULO 8..... 78

FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTITUMORAL DE *PUNICA GRANATUM* L. (ROMÃ)

Elisa Evangelista

Erika Guimarães Castro

Isabel da Silva Batista

Marcos Paulo Rocha Gomes

Marina Pereira Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9682223088>

CAPÍTULO 9..... 91

LEVANTAMENTO ETNOBOTÂNICO DE PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS NO MUNICÍPIO DE CRUZEIRO DO SUL, PARANÁ, BRASIL

Franciele Mara Lucca Zanardo Bohm

Beatriz Lucas de Amorim

Yasmin de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9682223089>

CAPÍTULO 10..... 102

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS AGUDA NO BRASIL ENTRE 2015-2020

Pedro Paulo Mussu Costa

Pedro Lucas Carrera da Silva

Natasha de Almeida de Souza

Kendra Sueli Lacorte da Silva

Fabio Pacheco de Sena

Ana Carolina Ferreira Pantoja
Alessandro Souza Silva
Glaisa Martins da Silva
Julyo Cesar Borges Nascimento
Giovanna Marcella Monteiro do Monte
Maria Vitória Fernandes Barriga
Willame Oliveira Ribeiro Junior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.96822230810>

CAPÍTULO 11 112

**TRANSFORMAÇÃO DIGITAL: DESAFIOS DO USO DA INFORMÁTICA E SUAS
TECNOLOGIAS NO CONTEXTO DA SAÚDE**

Ricardo Emiliano Rodrigues Sanches

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.96822230811>

CAPÍTULO 12..... 127

**COMO ALCANÇAR CONFORTO TÉRMICO NO CLIMA TROPICAL ÚMIDO: ESTUDO DE
CASO DE CUIABÁ**

Renata Mansuelo Alves Domingos

Emeli Lalesca Aparecida Guarda

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.96822230812>

SOBRE A ORGANIZADORA..... 133

ÍNDICE REMISSIVO..... 134

CAPÍTULO 1

ANÁLISE DA SENESCÊNCIA CELULAR E A CORRELAÇÃO A TRATAMENTOS DE CÂNCER E AO ENVELHECIMENTO DO ORGANISMO

Data de aceite: 01/08/2022

Camila Carolina Rodrigues do Nascimento

Curso de Medicina
Universidade do Oeste de Santa Catarina

Camili Klein Matos

Curso de Medicina
Universidade do Oeste de Santa Catarina

Caroline Canova

Curso de Medicina
Universidade do Oeste de Santa Catarina

Maria Carolina Hendges Gonçalves

Curso de Medicina
Universidade do Oeste de Santa Catarina

Marcelina Mezzomo Debiasi

Curso de Medicina
Universidade do Oeste de Santa Catarina

RESUMO: A senescência celular é um processo metabólico ativo e biológico irreversível que tem início no nascimento e é contínuo até o fim da vida, manifestando em todos os tecidos e órgãos. Tal fenômeno se caracteriza pela não replicação das células e se divide em duas categorias: a senescência replicativa, a qual ocorre pelo encurtamento dos telômeros após atingir seu limite de replicações, e a senescência induzível, que acontece em consequência às mudanças no ciclo da célula. Atualmente, esse tema se encontra em crescimento constante devido ao progressivo envelhecimento da população e o desenvolvimento de terapias oncológicas

moleculares. Por conseguinte, o objetivo dessa pesquisa foi correlacionar a senescência celular a tratamentos contra o câncer e ao envelhecimento do organismo. Efetuou-se uma revisão de literatura, mediante artigos científicos indexados nas bases de dados Google Acadêmico, Pubmed e Scielo, por meio de publicações em inglês, espanhol e português, referentes ao período de 2009 a 2021, com a utilização das palavras: senescência celular, envelhecimento e câncer. A partir dos dados dos artigos foi analisada a ação da senescência celular em células neoplásicas através da supressão da enzima denominada telomerase, que atua na regeneração dos telômeros, e impede a proliferação desordenada das células e, assim, o possível desenvolvimento de tumores. Por consequência, a senescência celular contribui para o tratamento de células tumorais, visto que interrompe o ciclo celular. Esse processo pode ser induzido pela utilização de fármacos como a sinvastatina, que induz a apoptose e a parada do ciclo celular evitando, assim, a replicação de células cancerígenas. Em contrapartida, a senescência também apresenta também aspectos prejudiciais como o envelhecimento, muitas vezes causadas por poluição, tabagismo e radiação ultravioleta, os quais geram um quadro de estresse oxidativo e também por fatores fisiológicos como oncogenes, dano oxidativo, DNA alterado, mutação dos genes supressores, etc. O estresse oxidativo consiste na incapacidade de combater radicais livres causando danos na célula, uma vez que os radicais livres atuam no encurtamento dos telômeros, agravando e acelerando o processo de senescência, desse modo, a replicação

celular é interrompida e, dessa maneira, a renovação dos tecidos não ocorre. Em suma, o tema abordado apresenta aspectos positivos como a parada do ciclo celular em células cancerígenas para evitar a proliferação das mesmas, e negativos como o envelhecimento devido a ação de radicais livres, sendo que tais fatores podem ser prevenidos pela utilização de antioxidantes, como as vitaminas C e E, dessa forma, além de retardar o desgaste da epiderme, auxilia na prevenção de possíveis mutações no DNA, que podem ser cancerígenas.

PALAVRAS-CHAVE: Senescência. Câncer. Envelhecimento.

REFERÊNCIAS

SILVA, Aline da *et al.* Comparison of senescence progression in mesenchymal cells from human umbilical cord walls measured by immunofluorescence and flow cytometry of p16 and p21. **Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein**, São Paulo, n. 18, p. 1-8, out. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/HpMk8whnFVhhPfQ8SLqJTsR/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 02 jun. 2022.

TEIXEIRA, Ilka Nicéia D'Aquino Oliveira *et al.* Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 15, p. 2845-2857, set. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000600022>. Acesso em: 02 jun. 2022.

TOMINAGA, Kaoru. O papel emergente das células senescentes na homeostase e fisiopatologia dos tecidos. **Patobiologia do Envelhecimento e Doenças Relacionadas À Idade**, [s. l], v. 1, n. 5, p. 1-10, maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3402/pba.v5.27743>. Acesso em: 02 jun. 2022.

LOPES, Mariana de Camargo. **Análise em larga escala da senescência desencadeada por FGF-2 em células tumorais de camundongo da linhagem Y1**. 2019. 181 f. Tese (Doutorado) - Curso de Microbiologia e Imunologia, Biologia Molecular, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, 2019. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/59232>. Acesso em: 02 jun. 2022.

DAVID, Gregory; MORALES-VALÊNICA, Jorge. The Contribution of Physiological and Accelerated Aging to Cancer Progression Through Senescence-Induced Inflammation. **Frontiers In Oncology**, Nova York, v. 11, n. 747822, p. 1-9, set. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34621683/>. Acesso em: 02 jun. 2022.

WATANABE, Sugiko; KAWAMOTO, Shimpei; OHTANI, Naoko; HARA, Eiji. Impact of senescence-associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence-associated diseases. **Cancer Science**, [S.L.], v. 108, n. 4, p. 563-569, abr. 2017. <http://dx.doi.org/10.1111/cas.13184>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28165648/>. Acesso em: 02 jun. 2022.

BARBOSA, Eliana Rita de Almeida. **Estudos para Estabelecimento de um Modelo de Senescência Celular adequado a Screening Farmacológico**. 2021. 89 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Farmacologia Aplicada Apresentada À Faculdade de Farmácia, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e Centro de Neurociências e Biologia Celular, Coimbra, 2021. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/99016>. Acesso em: 02 jun. 2022.

SALAZAR, Mauricio Martínez. Técnicas para la detección de apoptosis y senescencia celular in vitro y su importancia en biotecnología de la salud. **Revista Colombiana de Biotecnología**, Bogotá, v. 9, n. 2, p. 152-166, dez. 2009. Disponível em: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/biotecnologia/article/view/11762/12299>. Acesso em: 02 jun. 2022.

LEMOS, Ana Cláudia Cavalcante Espósito. **Avaliação da autofagia, senescência celular e expressão de OPN3 na pele com melasma em comparação com a pele sã adjacente.** 2020. 91 f. Tese (Doutorado) - Curso de Patologia, Patologia dos Melanócitos, Universidade Estadual Paulista (Unesp), São Paulo, 2020. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/194519>. Acesso em: 02 jun. 2022.

BASALO, Rocio Mato. **El papel de p65/RelA en la senescencia celular y la inflamación.** 2021. 39 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Facultad de Ciencias, Biología Molecular, Celular e Xenética, Universidade da Coruña, Corunha, 2021. Disponível em: https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/29285/MatoBasalo_Rocio_TFM_2021.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 02 jun. 2022.

CAPÍTULO 2

DOCKING MOLECULAR COMO FERRAMENTA PARA ESTUDAR A INTERAÇÃO ENTRE FÁRMACOS E DIFERENTES ISOFORMAS DE CANAIS DE SÓDIO DEPENDENTES DE VOLTAGEM (Na_v) ASSOCIADAS À EPILEPSIA

Data de aceite: 01/08/2022

Débora Brígida Moura de Freitas

Discente do curso de Bacharelado em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Anna Cláudia Santos Mendonça

Discente do curso de Bacharelado em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Ingrid Andrêssa de Moura

Discente do curso de Bacharelado em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Maria Isabel dos Santos Cavalcanti

Discente do curso de Bacharelado em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

David Emanuel Vilar de Oliveira Gomes

Graduado em Bacharelado em Fisioterapia pelo Centro Universitário da Vitória de Santo Antão (UNIVISA)

Dijannah Cota Machado

Docente do Departamento de Biofísica e Radiobiologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

RESUMO: A epilepsia é uma patologia que, segundo o Ministério da Saúde, afeta 1% da população mundial. Além disso, é considerada uma canalopatia associada a vários tipos de canais iônicos, tanto os dependentes de voltagem

quanto os sensíveis a ligantes. Um importante canal iônico associado a epilepsia é o canal de sódio dependente de voltagem (Na_v), que permite o influxo de sódio nos neurônios, gerando potenciais de ação e transmissão dos impulsos nervosos. Nos casos de epilepsia, não há controle de inibição sobre os potenciais de ação gerados. Por esse motivo, o objetivo do presente trabalho é analisar a importância do *docking* molecular para estudar canalopatias como a epilepsia. Foi elaborada uma revisão de literatura contendo artigos com possíveis fármacos bloqueadores de Na_v e os resultados demonstraram que as isoformas podem interagir com diferentes moléculas e proporcionar a redução do influxo de sódio por meio dos potenciais fármacos, como demonstrado pelos estudos de SHAHEEN *et al.* (2015), MINASSIAN *et al.* (2013), FANG *et al.* (2019), PALESTRO *et al.* (2018) e TANG *et al.* (2018). Já no estudo de ZANATTA *et al.* (2019) observou-se que havia diferença de ligação entre o ácido valpróico e o Na_v , tendo o ácido uma menor afinidade quando comparado aos outros anticonvulsivantes clássicos, destacando a importância preditiva das abordagens *in silico* no campo da farmacologia.

PALAVRAS-CHAVE: Anticonvulsivantes; *ancoragem molecular*; canal iônico.

INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde, a epilepsia afeta 1% da população mundial, o equivalente a 70 milhões de pessoas, sendo o aparecimento mais comum durante a infância e

após os 60 anos de idade, porém, pode aparecer em qualquer fase da vida (BEGHI, 2019). Estima-se que surjam 3 milhões de novos casos a cada ano. Além disso, cerca de 30% dos pacientes encontram-se na condição refratária, ou seja, continuam os episódios de crise mesmo com tratamentos realizados por meio de anticonvulsivantes, sendo considerada uma farmacoresistência (MUBEEN; MARTIN; PATRICK, 2020). A epilepsia pode ocorrer principalmente devido às alterações genéticas envolvidas com genes que codificam os canais iônicos e devido a danos cerebrais por traumas físicos (STEINLEIN, 2004).

As crises epilépticas podem ser definidas como uma excitação exagerada dos neurônios, sem controle de inibição sobre os potenciais de ação gerados, comprometendo o funcionamento do sistema nervoso (SCHARFMAN, 2007). Os canais iônicos são proteínas que atravessam a membrana celular e estão envolvidos com as sinapses e consequentes processos de excitabilidade neuronal, responsáveis pela comunicação do sistema nervoso com o organismo. Por esse motivo, mutações envolvendo genes que codificam essas proteínas transmembranares estão relacionados a desordens epilépticas, que trazem como consequência a hiperexcitabilidade dos neurônios (STEINLEIN, 2004).

A epilepsia é considerada uma canalopatia (GITAÍ *et al.*, 2008), associada a vários tipos de canais iônicos, com diferentes isoformas e consequentes modos de expressão da doença. Algumas isoformas da família dos canais dependentes de voltagem, por exemplo, estão fortemente associadas às crises epilépticas, como os canais de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^- . Os canais de Na^+ , por exemplo, participam da geração do potencial de ação, aumentando a excitabilidade celular (RODRIGUEZ, 2002; CATTERALL, 2017). Porém, há também outros tipos de canais envolvidos, como os sensíveis a ligantes. Como exemplo, há os receptores GABAérgicos, que possuem atividade inibitória e, também, há os receptores glutamatérgicos, com atividade excitatória (OLSEN; SIEGHART, 2008).

As principais estratégias clínicas consideram a terapia farmacológica com a administração dos FAE (Fármacos anti-epilépticos) que não estão desprovidos dos efeitos secundários e, muitas vezes, são administrados em mais de um tipo para atenuar os efeitos adversos da doença. O tratamento é geralmente conjunto, considerando o uso dos FAE juntamente com outras alternativas terapêuticas (KWAN *et al.*, 2010), como por exemplo as cirurgias, que são bastante invasivas e não recomendadas em todos os casos (SPENCER; HUH, 2008).

Por serem considerados portões de entrada da célula, os canais iônicos são locais de ação de alguns tipos de drogas, fármacos, venenos ou toxinas (KANDEL, 2014, pg. 91). Durante a crise epiléptica, há um desequilíbrio entre a neurotransmissão excitatória e inibitória, por esse motivo, um dos mecanismos farmacológicos incluem a inibição dos canais iônicos que, dessa forma, ajuda a atenuar as crises epilépticas (CATTERALL, 2017). As abordagens farmacológicas podem incluir principalmente a inibição de canais iônicos dependentes de voltagem como o Na^+ e ou Ca^{2+} , provocar o aumento dos níveis de ácido γ -aminobutírico (GABA) em vias GABAérgicas através de intervenções em sua

síntese, transporte, liberação e degradação e, por fim, na inibição de sinapses excitatórias glutamatérgicas por uma interação direta do fármaco com receptores de glutamato, impedindo a sua liberação (KAMBLI *et al.*, 2017; ROGAWSKI; LÖSCHER, 2017).

Dentre os canais iônicos estudados como propostas de interação de fármacos, destacam-se os canais de sódio dependentes de voltagem (Na_v), um dos responsáveis pela despolarização da membrana que, quando em desequilíbrio, é associado aos distúrbios epiléticos, mostrando-se presente em alguns tipos de epilepsia (HERON *et al.*, 2007). O canal iônico Na_v 1.1, por exemplo, está associado a Epilepsia Mioclônica Severa Latente (ou Síndrome de Dravet), sendo essa associada também à isoforma Na_v 1.7 (DIB-HAJJ, 2013, CATTERALL, 2017). Além disso, há também a Epilepsia Generalizada com Crises Febris e Epilepsia Generalizada na Fase Adulta (CAMFIELD; CAMFIELD, 2002). A isoforma Na_v 1.2 está associada à Epilepsia Familiar Benigna do Neonato Lactente (SCALMANI *et al.*, 2006) e a isoforma Na_v 1.3 está associada à Epilepsia Focal Resistente aos Fármacos antiepiléticos (HOLLAND *et al.*, 2008).

Uma boa ferramenta para o estudo de fármacos é a aplicação da técnica computacional de *docking* molecular (GUPTA; SHARMA; KUMAR, 2018) ou acoplamento molecular. Trata-se de uma das abordagens *in silico* mais utilizadas devido ao baixo custo computacional e a uma ampla faixa de aplicações em eventos de reconhecimento molecular, tais como energética de ligação, interações intermoleculares e mudanças conformacionais induzidas. Essa técnica desempenha um importante papel no campo da farmacologia, pois pode prever as conformações de ligação energeticamente favoráveis dos ligantes no sítio ativo da proteína estudada. Além disso, a técnica pode ser testada quantas vezes forem necessárias, não comprometendo tempo e custos como os testes experimentais. Por esse motivo, é uma abordagem alternativa para a triagem de compostos antes de realmente testá-los em animais. Além disso, é possível visualizar quimicamente cada interação química entre receptor e ligante testados, trazendo um maior recurso teórico. Com base nisso, essa revisão busca reunir estudos utilizando a técnica de *docking* molecular em diferentes isoformas de canais de sódio dependentes de voltagem, com o objetivo de encontrar possíveis atividades bloqueadoras e para analisar a importância dessa ferramenta para estudar canalopatias como a epilepsia.

MATERIAIS E MÉTODOS

ESTRATÉGIA INICIAL

Foram utilizados os descritores “Epilepsy”, “Molecular *docking*” e “Sodium channel”, registrados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). As bases de dados utilizadas foram PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) e SciELO (www.scielo.org/).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos artigos dos últimos 10 anos, com idioma inglês e apenas os que utilizavam estudos *in silico* como foco ou, os que além disso, apresentassem estudo *in vitro* que utilizassem a técnica eletrofisiológica de *patch-clamp* no estudo da atividade bloqueadora de canais de sódio dependentes de voltagem.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos artigos duplicatas, resumos publicados em eventos científicos, trabalhos de conclusão de curso, teses, dissertações, artigos de revisão, artigos que não se tratavam sobre canais de sódio dependentes de voltagem associados à epilepsia e, por fim, os que colocassem os estudos *in vivo* como prioridade para avaliar a eficácia farmacológica, tendo em vista que o objetivo do trabalho visa analisar o uso da ferramenta computacional de *docking molecular*.

BUSCA

A busca utilizou “Epilepsy and molecular *docking* and sodium channel”. Na base de dados SciElo, a busca resultou em 0 (zero) artigos encontrados. Já na base PubMed, resultou em 19 artigos encontrados. Após a leitura e critérios aplicados, restaram 6 artigos (Tabela 1.)

| AUTOR E ANO | TIPO DE ESTUDO | MOLÉCULAS UTILIZADAS |
|------------------------------|-------------------------------------|---|
| SHAHEEN <i>et al.</i> 2015 | <i>In silico</i> | Ligantes/bloqueadores: moléculas baseadas em fenitoína e carbamazepina Canal iônico: Na _v 1.1 |
| MINASSIAN <i>et al.</i> 2013 | <i>In silico, in vitro</i> | Ligante/bloqueador: huwentoxina-IV (proteína) Canais iônicos: Na _v 1.2 e Na _v 1.7 |
| FANG <i>et al.</i> 2019 | <i>In silico</i> | Ligante/bloqueador: derivados de enaminona Canal iônico: Na _v não humano (código PDB: 5HVX) |
| PALESTRO <i>et al.</i> 2018 | <i>In silico, in vitro, in vivo</i> | Ligantes/bloqueadores: sulfonamida, ciprofloxacina, valsartana e losartana Canal iônico: Na _v 1.2 |
| TANG. <i>et al.</i> 2018 | <i>In silico, in vitro, in vivo</i> | Ligante/bloqueador: colestano-3β, 5α, 6β-triol (tríol) Canal iônico: Na _v |
| ZANATTA <i>et al.</i> 2019 | <i>In silico, in vitro</i> | Ligante/bloqueador: ácido valpróico Canal iônico: Na _v M5 |

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão bibliográfica.

Fonte: Produzido pelos autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os resultados (**Tabela 2**), através da ferramenta computacional de docking molecular foi possível analisar antes mesmo de realizar estudos experimentais quais os tipos de interação entre os fármacos e os canais de sódio.

| Artigo e ano | Receptor | Ligante | Interações |
|------------------------------|-----------------------------|---|---|
| MINASSIAN <i>et al.</i> 2013 | Nav 1.2 Nav 1.7 | Huwentoxina-IV (proteína) | Van der Waals com o Nav 1.2 e hidrofóbica e de Van der Waals com o Nav 1.7. |
| SHAHEEN <i>et al.</i> 2015 | Nav 1.1 | Moléculas baseadas em fenitoína e carbamazepina (destaque a NSC403438). | Ocorreram 2 interações de hidrogênio, 7 eletrostáticas e 5 de Van der Waals. |
| PALESTRO <i>et al.</i> 2018 | Nav 1.2 | Sulfonamida, Ciprofloxacina, Valsartana e Losartana | Houve interação entre todos os ligantes, porém, receberam destaque as interações de hidrogênio do Ciprofloxacina. |
| TANG <i>et al.</i> 2018 | Nav | Colestano-3 β , 5 α , 6 β -triol (Triol) | Houve 2 ligações de hidrogênio com o Triptofano (122) do canal, com distância de 3,5 Å. |
| FANG <i>et al.</i> 2019 | Nav tetramérico (PDB: 5HVX) | Derivados de enaminona (IAA15, IAA69, IAA34) | Todos os ligantes apresentaram ligações de hidrogênio com o canal (Pocket 3). |
| ZANATTA <i>et al.</i> 2019 | NavMs | Ácido valpróico | O ligante interage no pocket 3 do canal de forma inespecífica para o bloqueio. |

Tabela 2. Resumo dos resultados encontrados.

No estudo de SHAHEEN *et al.* (2015), foi visto que através da inteligência artificial, com o algoritmo Tanimoto, é possível encontrar moléculas com estruturas químicas semelhantes às já comumente utilizadas para estudar novos candidatos a fármacos, a fim de melhorar os futuros tratamentos e atenuar os efeitos colaterais. Candidatos a fármacos baseados na fenitoína e carbamazepina são considerados potenciais bloqueadores de canais de sódio associados à epilepsia. Por meio do *docking* molecular, foi analisado que o composto derivado da fenitoína, denominado como NSC403438 demonstrou ter alta afinidade com a isoforma Na_v 1.1. A interação molecular entre o canal iônico (receptor) e o ligante (fármaco) seria um indicativo de possível bloqueio ou diminuição de corrente iônica, pois as moléculas ocupariam a região de passagem de íons e induziria, também, mudanças na conformação do canal. O ligante NSC403438 apresentou como destaque 2 interações de hidrogênio com o aminoácido arginina (498 e 501), 7 interações eletrostáticas e 5 interações de Van der Waals com o Na_v 1.1. Devido a isso, pode ser considerado um forte candidato a fármaco bloqueador pela força química das interações de hidrogênio combinada às demais

interações químicas, que teoricamente reduziriam o influxo de Na⁺ nos neurônios, através da ocupação da molécula no lume canal e das mudanças conformacionais do canal ao interagir com a molécula.

Além de moléculas sintetizadas, há também moléculas com potencial bioativo extraídas não apenas de plantas como também de animais. Toxinas de aracnídeos como escorpiões e aranhas, por exemplo, são conhecidas por interagirem com canais de sódio dependentes de voltagem, podendo ser consideradas com potencial terapêutico (ESCALONA e POSSANI, 2013; XU *et al.* 2019). No estudo de MINASSIAN *et al.* (2013), derivados da chamada huwentoxina-IV (HwTX-IV) foram testados nas isoformas Na_v 1.2 e Na_v 1.7, demonstrando haver afinidade. O artigo deu maior destaque ao canal Na_v 1.7, demonstrando que a toxina realizou interações hidrofóbicas com a metionina (750) e de Van der Waals com a histidina (754), lisina (32) e glutamato (811). Discutiu ainda, que há uma região do Na_v 1.7 denominada de *loop*, que demonstrou forte interação com o ligante. Além disso, a toxina demonstrou afinidade com interações hidrofóbicas envolvendo os aminoácidos metionina (776) e glutamato (837) do Na_v 1.2. Como mencionado anteriormente, a afinidade pode significar um potencial fármaco bloqueador.

No estudo de FANG *et al.* (2019) ainda através da ferramenta de *docking* molecular, foi possível estudar possíveis inibidores de canais de sódio, como os derivados de enaminona. Enaminonas são moléculas que apresentam o sistema conjugado N-C=C-C=O. Diante disso, foi abordado que esses derivados, denominados de IAA15, IAA69 e IAA34 podem ser potenciais bloqueadores. O canal utilizado foi o Na_v tetramérico (PDB: 5HVX) não humano. Os resultados indicaram que há 4 regiões no canal, e que a região denominada de *pocket 3* supostamente serve como um ótimo local para a interação das enaminonas. Por meio dos resultados de *docking molecular*, foi possível ver que todos os derivados apresentaram interações de hidrogênio com o canal, sendo o ligante IAA15 com os aminoácidos tirosina (B169 e D169) e serina (165), o AA34, com as lisinas (B266 e D166). E, por fim, o ligante IAA69 com os aminoácidos tirosina (B169 e D169) e leucina (B168).

No estudo de PALESTRO *et al.* (2018) através de abordagens *in silico*, foi possível realizar uma triagem virtual para encontrar novos agentes anticonvulsivantes derivados de compostos e drogas já conhecidas e aplicadas em outros contextos, tais como os anti-hipertensivos valsartana e losartana e os antibióticos sulfonamida e ciprofloxacina, com o objetivo de analisar a afinidade com a isoforma Na_v 1.2. Os resultados indicaram, por meio de *docking* molecular, que houve afinidade entre o canal e os ligantes testados. A ciprofloxacina recebeu destaque devido às suas interações de hidrogênio com o aminoácido fenilalanina (1462) do canal. Esse tipo de interação pode indicar potencial atividade bloqueadora. Além disso, os resultados experimentais *in vitro* e *in vivo* corroboraram com os computacionais, demonstrando a importância de uma abordagem conjunta considerando também a abordagem *in silico*.

No estudo de TANG *et al.* (2018), o ligante utilizado foi o colestano-3 β , 5 α , 6 β -triol. O triol é um oxisterol derivado do colesterol e já há indícios na literatura do seu efeito neuroprotetor (HU *et al.*, 2014). De acordo com os resultados, o ligante realizou duas fortes ligações de hidrogênio com o aminoácido triptofano (122) do Na_v, com uma média de distância de ligação de 3,5 Å e com o RMSD (*Root-mean-square deviation*) = 1,75 Å. Esses valores são, respectivamente, indicativos de que houve uma forte interação e uma boa precisão de encaixe entre o ligante e o canal. Além disso, os estudos experimentais demonstraram que o triol modula negativamente a hiperexcitabilidade neuronal induzida, ou seja, é um forte candidato no desenvolvimento de drogas anti-epilépticas.

Além de auxiliar na busca e aplicação de biomoléculas e estudar a nível molecular as interações entre fármacos e receptores, é possível também elucidar por meio de *docking* molecular os fármacos que já são amplamente utilizados para tratar epilepsia, a fim de esclarecer a etiologia local de ligação. No estudo de ZANATTA *et al.* (2019), foi possível observar que o ácido valpróico, já utilizado para tratar epilepsia, enxaqueca e transtorno bipolar, ainda não havia sido esclarecido sobre sua interação com os canais de sódio. De acordo com os resultados computacionais, foi possível observar que o ácido valpróico possui um perfil de ligação diferente de outros compostos anticonvulsivantes, pois não se ligou na cavidade (região central ou lume) do canal NavMs, algo que ocorreu com outros fármacos antiepilépticos. Dessa forma, a interação demonstra-se menos específica para corroborar a capacidade de bloqueio, pois não interage com a região central do canal e, conseqüentemente, não bloqueia de maneira eficaz o influxo de Na⁺. O estudo eletrofisiológico realizado em conjunto, corroborou com os resultados teóricos, demonstrando que a atividade de bloqueio tem uma menor eficácia se comparada a de outros compostos bloqueadores clássicos. Devido a essa afinidade de ligação não ser tão específica quanto se esperava, informações como essa podem ser muito úteis em ambiente clínico. A administração do ácido valpróico tende a ser em altas concentrações, provavelmente devido a essa afinidade química diferente, algo que pode gerar efeitos colaterais significativos, incluindo neurotoxicidade, hepatotoxicidade, entre outros.

A interação entre o receptor e o ligante é estudada de forma unitária. Quando um estudo computacional como o de *docking* molecular demonstra que uma molécula ou fármaco se liga aos aminoácidos do canal Na_v estudado, pode ser um indicativo de que ocuparia o seu espaço interiormente, por onde passam os íons, reduzindo o influxo. Os programas de *docking* molecular elegem as melhores e mais estáveis conformações baseadas na maior energia de interação, scoring (melhor afinidade entre receptor e ligante) e RMSD (*Root-mean-square deviation*) < 2 Å (YUSUF *et al.*, 2008).

Os fármacos modificam os canais iônicos, por isso, as abordagens *in silico* mostraram-se vantajosas para estudar as questões químicas e eletrofisiológicas dessas proteínas, bem como a encontrar novos fármacos com perfis químicos promissores. Entender quimicamente a interação entre esses canais e ligantes através de técnicas *in*

silico, dão um aparato teórico rico para entender a base biofísica da atividade bloqueadora de um possível fármaco. Portanto, os estudos teóricos como os de *docking* molecular são essenciais na caracterização de moléculas com potencial terapêutico. As abordagens *in silico* em conjunto com os estudos eletrofisiológicos *in vitro* e *in vivo* demonstraram-se fundamentais para encontrar respostas e diferentes alternativas para futuros tratamentos.

CONCLUSÃO

Nos resultados de SHAHEEN *et al.* (2015), MINASSIAN *et al.* (2013), FANG *et al.* (2019), PALESTRO *et al.* (2018) e TANG *et al.* (2018), foi possível observar diferentes interações entre os aminoácidos dos canais estudados e os diferentes ligantes, mostrando que é possível se basear em derivados de fármacos conhecidos e toxinas de interesse para ampliar o repertório terapêutico. No entanto, o estudo de ZANATTA *et al.* (2019) demonstra a importância da investigação de fármacos que já são amplamente utilizados, mas que ainda não foram estudados quimicamente com a abordagem de *docking* molecular. Os resultados indicaram que o ácido valpróico não se liga de maneira tão específica quanto outros anticonvulsivantes, despertando a atenção para futuras investigações quanto a uma aplicabilidade mais adequada. Tendo em vista que suas interações tendem a ser menos específicas se comparada a de outros fármacos, e que em ambiente clínico o ácido valpróico é receitado em altas doses gerando fortes efeitos colaterais, o presente estudo reitera a importância de se entender bem a relação entre as diferentes isoformas e os fármacos estudados, proporcionando futuras melhores abordagens farmacológicas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Portanto, é importante a análise por meio das ferramentas computacionais como as de *docking* molecular para não apenas garantir uma melhor elucidação da etiologia das interações entre fármacos conhecidos e as diferentes isoformas, como também possibilitar a prospecção de novas moléculas com potencial terapêutico.

REFERÊNCIAS

BEGHI, E. The epidemiology of epilepsy. **Neuroepidemiology**, v. 54, n. 2, p. 185-191, 2020.

CAMFIELD, P.; CAMFIELD, C. Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment. **Epilepsia**, v. 43, p. 27-32, 2002.

CATTERALL, W. A. Forty years of sodium channels: structure, function, pharmacology, and epilepsy. **Neurochemical research**, v. 42, n. 9, p. 2495-2504, 2017.

DIB-HAJJ, S. D. *et al.* The Na V 1.7 sodium channel: from molecule to man. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 14, n. 1, p. 49-62, 2013.

ESCALONA, M. P.; POSSANI, L. D. Scorpion beta-toxins and voltage-gated sodium channels: interactions and effects. **Front Biosci (Landmark Ed)**, v. 18, p. 572-587, 2013.

FANG, Y. *et al.* Molecular Docking Studies on Anticonvulsant Enaminones Inhibiting Voltage-Gated Sodium Channels. **Open journal of physical chemistry**, v. 9, n. 4, p. 241, 2019.

GITAÍ, D. L. G. *et al.* Genes e epilepsia I: epilepsia e alterações genéticas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 54, n. 3, p. 272-8, 2008.

GUPTA, M.; SHARMA, R.; KUMAR, A. Docking techniques in pharmacology: How much promising?. **Computational biology and chemistry**, v. 76, p. 210-217, 2018.

HERON, S. E. *et al.* Extended spectrum of idiopathic generalized epilepsies associated with CACNA1H functional variants. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 62, n. 6, p. 560-568, 2007.

HOLLAND, K. D. *et al.* Mutation of sodium channel SCN3A in a patient with cryptogenic pediatric partial epilepsy. **Neuroscience letters**, v. 433, n. 1, p. 65-70, 2008.

HU, H. *et al.* The major cholesterol metabolite cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol functions as an endogenous neuroprotectant. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 34,3, 2014.

KAMBLI, L. *et al.* Novel therapeutic targets for epilepsy intervention. **Seizure**, v. 51, p. 27-34, 2017.

KANDEL, E. R. *Princípios de Neurociências* Porto Alegre Ed. MC HILL 5a. Edição 2014.

KWAN, P. *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. 2010.

LÖSCHER, W. *et al.* The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. **Epilepsia**, v. 50, n. 1, p. 1-23, 2009.

MINASSIAN, N. A. *et al.* Analysis of the structural and molecular basis of voltage-sensitive sodium channel inhibition by the spider toxin huwentoxin-IV (μ -TRTX-Hh2a). **Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 31, p. 22707-22720, 2013.

OLSEN, R. W.; SIEGHART, W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of γ -aminobutyric acid_A receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. **Pharmacology Reviews**, v. 60, n. 3, p. 243-60, 2008.

PALESTRO, P. H. *et al.* Searching for new leads to treat epilepsy: target-based virtual screening for the discovery of anticonvulsant agents. **Journal of chemical information and modeling**, v. 58, n. 7, p. 1331-1342, 2018.

ROGAWSKI, M. A.; LÖSCHER, W. The neurobiology of antiepileptic drugs. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 5, n. 7, p. 553-564, 2004.

SCALMANI, P. *et al.* Effects in neocortical neurons of mutations of the Nav1. 2 Na⁺ channel causing benign familial neonatal-infantile seizures. **Journal of neuroscience**, v. 26, n. 40, p. 10100-10109, 2006.

SCHARFMAN, H. E. The neurobiology of epilepsy. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 7, n. 4, p. 348-354, 2007.

SHAHEEN, U. *et al.* Computer aided identification of sodium channel blockers in the clinical treatment of epilepsy using molecular docking tools. **Bioinformation**, v. 11, n. 3, p. 131, 2015.

SPENCER, S.; HUH, L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 6, p. 525-537, 2008.

STEINLEIN, O. K. Genetic mechanisms that underlie epilepsy. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 5, p. 400-408, 2004.

TANG, L. *et al.* Cholestane-3 β , 5 α , 6 β -triol suppresses neuronal hyperexcitability via binding to voltage-gated sodium channels. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 496, n. 1, p. 95-100, 2018.

XU, H. *et al.* Structural basis of Nav1. 7 inhibition by a gating-modifier spider toxin. **Cell**, v. 176, n. 4, p. 702-715. e14, 2019.

YUSUF, D. *et al.* An alternative method for the evaluation of docking performance: RSR vs RMSD. **Journal of chemical information and modeling**, v. 48, n. 7, p. 1411-1422, 2008.

ZANATTA, G. *et al.* Valproic acid interactions with the NavMs voltage-gated sodium channel. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 116, n. 52, p. 26549-26554, 2019.

AÇÃO DE PROTETORES SOLARES NO FOTOENVELHECIMENTO INDUZIDO EM MODELO EXPERIMENTAL

Data de aceite: 01/08/2022

Júlia Carelli Silva Reis

Acadêmico do curso de graduação do curso Ciências Biológicas do Centro Universitário de Caratinga

Sabrina Louback Lopes Mendes

Acadêmico do curso de graduação do curso Ciências Biológicas do Centro Universitário de Caratinga

Lamara Laguardia Valente Rocha

Professora Doutora em Biologia Celular e Estrutural, mestre em Biologia Celular, graduada em Ciências Biológicas, docente do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Minas Gerais e pesquisadora do Instituto de Ciências da Saúde do UNEC

RESUMO: A exposição à radiação solar é fator principal para o desenvolvimento de lesões histológicas da pele. A cronicidade dessa induz à transformações genéticas mutantes e deletérias que levam ao surgimento de diversas lesões nos diferentes níveis dos tecidos desse órgão. O objetivo desse trabalho é avaliar o fator de proteção oferecido por um protetor solar já comercializado, considerando seus efeitos contra a queimadura e alterações na pele induzidas pela radiação UVB.

PALAVRAS-CHAVE: Radiação solar; Protetor solar; Raios UVB.

ACTION OF SOLAR PROTECTORS IN PHOTOENVELOPMENT INDUCED IN EXPERIMENTAL MODEL

ABSTRACT: Exposure to solar radiation is a major factor in the development of histological lesions of the skin. The chronicity of this induces mutant and deleterious genetic transformations that lead to the appearance of several alterations in the different levels of the tissues of this organ. The objective of this work is to evaluate the protection factor offered by an already commercialized sunscreen, considering its effects against sunburn and changes in skin induced by UVB radiation.

KEYWORDS: Solar radiation; Sunscreen; UVB rays.

1 | INTRODUÇÃO

A radiação ultravioleta (RUV) apresenta efeitos benéficos à saúde, devido ao estímulo da produção de vitamina D3 (colecalfiferol), envolvida no metabolismo ósseo e no funcionamento do sistema imunológico (8). Associam-se à radiação UVA os efeitos do envelhecimento precoce da pele, afetando negativamente a elasticidade natural e agravando fotodermatoses, como o lupo eritematoso e a erupção polimorfa à luz solar. Também provoca a redução na quantidade de células de Langerhans e aumento na quantidade de células inflamatórias presentes na derme (9). A radiação UVB, quando comparada a RUV apresenta comprimento de onda inferior,

resultando na interação direta com o DNA produzindo mutações nos dímeros de pirimidina que estão associadas ao câncer de pele não melanoma (8) (9). A exposição cumulativa e crônica a UVB promove a formação de espécies reativas de oxigênio, mudanças teciduais cuja gravidade pode variar, ocorrendo queimaduras, espessamento da camada espinhosa e retificação da junção dermoepidérmica, além do aparecimento precoce de rugas, aspereza, ressecamento, telangectasias, pigmentação irregular, imunossupressão e lesões, que podem ser benignas, pré-malignas ou malignas. (3) (4)

Diversos fatores ambientais influenciam a intensidade da RUV que atinge a superfície terrestre, como níveis de ozônio, cobertura das nuvens, estação do ano, entre outros. A camada de ozônio absorve 100% da radiação UVC, 90% da radiação UVB e praticamente não absorve a radiação UVA. A diminuição do nível de ozônio provoca aumento na quantidade da RUV que atinge a Terra. Estima-se que, para cada 1% de diminuição, exista aumento de 1 a 2% na quantidade de radiação UVB (9) (10). Além dos fatores ambientais, como proteção pode-se utilizar vestimentas, óculos e chapéus. Acessórios de fácil acesso e grande eficácia a defesa do organismo contra os efeitos nocivos da RUV.

A utilização de protetores solares, fotoprotetores, é a principal abordagem cosmética contra os efeitos nocivos da RUV. Estudos evidenciam que o uso adequado e regular de fotoprotetores reduz o número de casos de queratose actínica e carcinoma de células escamosas. Adicionalmente, o uso regular dos mesmos evita o envelhecimento precoce da pele (8).

A pesquisa com protetores solares, têm sido extensiva, pois estes protegem não somente contra o câncer de pele, mas impedem também o envelhecimento, formação de rugas, pigmentação indesejada e perda de colágeno. (5)

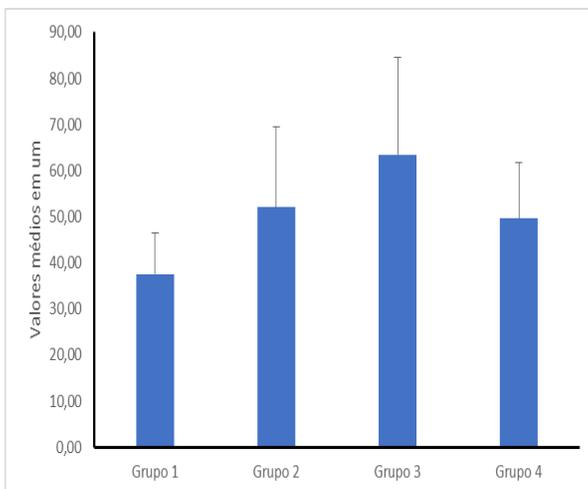
2 | MATERIAL E MÉTODOS

Utilizou-se de 20 ratos *wistar* machos, provenientes do Biotério da Universidade Federal de Viçosa (UFV), com aproximadamente 200 g. e separados em 4 grupos: grupo I - controle (n= 5), grupo II – expostos a radiação UVB e tratados com protetor solar (n= 5), grupo III –sem exposição a UVB e tratados com protetor solar (n=5) e grupo IV – expostos a radiação UVB e sem tratamento com o protetor solar. Foram distribuídos em gaiolas de plástico, com água e alimento a vontade e ciclos de luz/escuro de 12 horas no Biotério do Centro Universitário de Caratinga. O tratamento se iniciou dois dias após a tricotomia e prolongou-se por 6 semanas. A administração do protetor solar foi feita por passagem manual, 20 minutos antes da irradiação, tempo esse necessário para que o creme fosse em parte absorvido pela pele. A radiação ultravioleta B foi feita utilizando uma lâmpada UV/B (Philips TL40W/ UV/B medical) a uma distância de 20 cm. A irradiação foi feita três vezes na primeira semana por 1 min. O tempo de exposição foi posteriormente aumentado para 2 min, 3 vezes por semana na 2^a semana, 3 min, 3 vezes na 3^a semana e 4 min, 2 vezes

na 4^a semana, e finalmente 3 min 7 vezes nas 5^a e 6^a semanas. Os animais do grupo controle foram expostos a uma lâmpada normal para que fossem submetidos a estresse semelhante ao daqueles que receberam a RUVB. Ao final dos 42 dias, os animais foram anestesiados com sobre-dose de pentobarbital e posteriormente, foi feita a retirada da 2,0 cm de comprimento de pele na região dorsal mediana craniocaudal fixada em formol 10% tamponado por 24h. Após inclusão em parafina realizou-se cortes de 5 μ m, para o preparo de lâminas. Foram utilizados 5 fragmentos em cada lâmina, sendo duas por animal e coradas uma com HE e outra com Weigert, a última para visualização de fibras de colar finas. Para a morfometria, utilizou-se um grid de 100 pontos e foram contados 4000 pontos por animal, através do programa de análise de imagem da ZEISS. Para essa análise foram consideradas as seguintes características: presença de epiderme, anexos da pele, fibra de colágeno fina, fibra de colágeno grossa, substância fundamental amorfa, fibroblastos, vasos sanguíneos, hiperemia, vasos dilatados, elastose, lesão e outros (núcleo de outras células e artefatos). Para avaliar a espessura de epiderme foram feitas três medidas da epiderme em cada fragmento de cada animal, totalizando 15 medidas por animal. O resultado do grupo foi obtido pelas médias das 75 medidas da espessura da pele obtidas entre os 5 fragmentos para cada um dos cinco animais de cada grupo. Os resultados relativos à morfometria foram avaliados através de análise de variância, usando Anova com um critério pelo método de Tukey, para os dados com distribuição normal. Teste de Kruskal-Walis foi feito para os resultados que não apresentaram distribuição normal. A significância foi determinada para $p < 0,05$. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética de pesquisa com animais do Centro Universitário de Caratinga, sobre o protocolo de número: 002/2016.

3 | RESULTADOS

Na análise da espessura da epiderme dos animais pertencentes aos quatro grupos mostrou resultados que não se diferiram estatisticamente, conforme representado na figura 1.

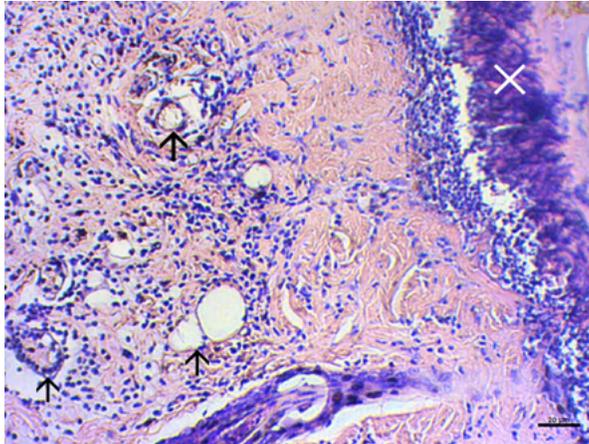


Legenda: Grupo 1: controle. Grupo 2: submetidos a RUVB e tratados com protetor solar, grupo 3: somente tratados com protetor solar, grupo 4: somente expostos a RUVB. Teste de variância anova, p: 0.1160, F: 2.2955).

Figura I – Média da espessura da epiderme (μm) entre os diferentes grupos experimentais.

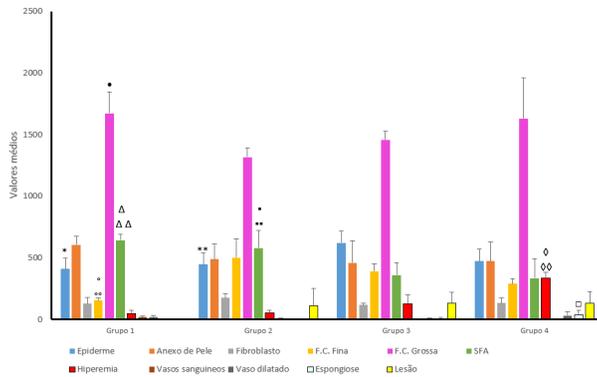
Ainda em relação aos resultados da morfometria, verificou-se valores médios significativamente diferentes para a presença de epiderme na comparação entre os grupos controle e o grupo 3, assim como entre o grupo 2 e o grupo 3, com o grupo 3 apresentando valores maiores em ambos os resultados. Observou-se também diferenças nos valores de fibras de colágeno fina e grossa, com o grupo 1 apresentando valores menores para fibras finas do que o observado nos grupos 2 e 3, assim como valores menores para fibras de colágeno grossa em comparação com o grupo 2. Outro achado que mostrou diferença significativa foi em relação à presença de SFA, com os grupos 1 e 2 apresentando médias maiores do que o observado nos grupos 3 e 4. A hiperemia foi maior no grupo 4, quando comparado as médias obtidas nos grupos 1 e 2. Além de apresentar dimorfismo na epiderme (figura II).

Na comparação de variáveis avaliadas somente entre os grupos submetidos à radiação por UVB, encontrou-se médias maiores para a presença de elastose no grupo 4 quando comparado ao grupo 2.



Legenda: Grupo 4: submetido ao RUVB sem tratamento com fotoprotetor. Setas indicam os vasos hiperemiados na derme. Na epiderme, marcado pelo x, apresenta o tecido danificado.

Figura II: Tecido epidérmico no microscópio ótico - aumento de 20x.

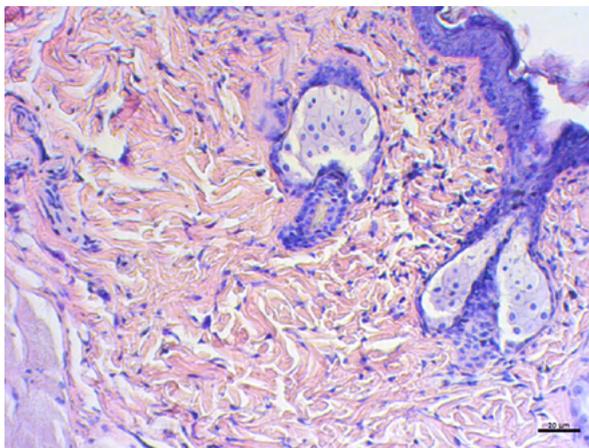


Legenda: Grupo 1: controle. Grupo 2: submetidos a RUVB e tratados com protetor solar, grupo 3: somente tratados com protetor solar, grupo 4: somente expostos a RUVB. Teste de variância anova, p: 0.1160, F: 2.2955).

Figura III: Análise histopatológica comparando os grupos.

A análise histopatológica (figura III) sugere diferenças estruturais entre os grupos controle e aqueles tratados somente com o protetor quando comparados aos animais submetidos à radiação. No grupo submetido à RUVB sem tratamento, principalmente, ocorreram alterações que sugerem o fotoenvelhecimento precoce com presença de infiltrado inflamatório mais intenso do que nos demais grupos, além de hiperplasia da epiderme, acantose de queratinócitos e da derme, compactação de fibras de colágeno na derme superficial e alterações na junção dermoepidérmica e derrame de melanina na derme. Mostrou muitos vasos hiperemiados do que os demais grupos. Áreas de lesão foram observadas em todos os grupos, com exceção do controle, se apresentando maior nos animais submetidos à radiação UVB sem tratamento. Considerando as consequências

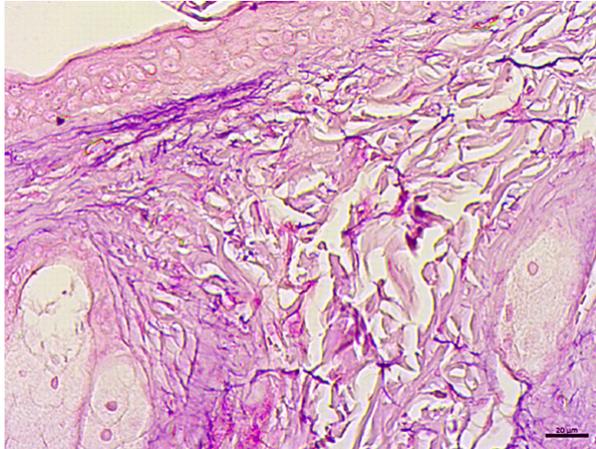
da exposição ao RUVB o mesmo explica à aparição destas lesões nos grupos expostos à radiação, mesmo com a aplicação do fotoprotetor. No grupo apenas tratado com fotoprotetor, sem exposição, estas lesões podem ter sido desenvolvidas em razão a alergia do cosmético, dado o fato de não se apresentar em todos os animais do grupo. O tratamento com o protetor solar mostrou redução destas alterações induzidas pela RUVB. Os achados histológicos do grupo controle e daqueles que não foram expostos a RUVB, mas receberam o tratamento com o protetor solar foram semelhantes. Fibroblastos dispostos entre as fibras de colágeno grossas. Na derme se viu vasos sanguíneos com calibre normal, ausência de hiperemia, de infiltrado inflamatório e áreas de lesão (figura IV).



Legenda: Grupo 2: submetido ao RUVB com tratamento fotoprotetor. Em roxo, em meio a fibra de colágeno grossa (em rosa) presença de fibroblastos distribuídos.

Figura IV: Tecido epidérmico no microscópio ótico - aumento de 20x

Em exceção ao grupo tratado com fotoprotetor, sem exposição, notou-se o aumento da espessura epidérmica. Além do maior número de fibras finas neste grupo e nos animais expostos ao RUVB, porém também tratados com fotoprotetor.



Legenda: Grupo 3: tratamento com filtro solar. Fibras de colágeno finas (coradas em roxo) em meio à fibra de colágeno grossa (corada em rosa).

Figura V: Tecido epidérmico no microscópio ótico - aumento de 40x

4 | DISCUSSÃO

É sabido que o uso do fotoprotetor tópico sempre esteve associado à prevenção dos efeitos agudos da radiação solar. Diversos estudos comparativos, realizados em ratos, demonstram superioridade do uso de protetores solares no índice de surgimento de lesões epidérmicas e na proteção ao dano do DNA bem como retardando a progressão de fotocarcinogênese. (1)(4)

Outras publicações em metanálise mostram também que o uso de fotoprotetores apresenta vantagem em relação à diminuição do risco de desenvolvimento de tumores epiteliais. Outros autores concluíram ainda que o uso diário de protetor solar reduz o risco de desenvolvimento de carcinoma espinocelular e do tipo não basocelular. A respeito do melanoma a literatura ainda é controversa a respeito da capacidade de prevenção do seu surgimento se usado o protetor solar rotineiramente. (4)(6)

É notável, como mostrado nesse trabalho, a distinção tecidual, em vários aspectos, como no fotoenvelhecimento, valores de fibras de colágeno compactadas na derme superficial, hiperemia, infiltrado inflamatório e hiperplasia epidérmica, devido ao uso contínuo do protetor solar precedendo a exposição à radiação UV. Fato também concluído por inúmeras revisões e pesquisas que buscam a diminuição da incidência de desenvolvimento de doenças preveníveis de pele. (6)

Existem estudos ainda que demonstram que o aperfeiçoamento das fórmulas fotoprotetoras têm aumentado a capacidade de proteção e filtro na faixa de radiação UVA e UVB, sendo que esses essencialmente devem conter em sua composição filtros ultravioleta com espectro para absorção das faixas supracitadas bem como ser fotoestável, para que o filme seja distribuído de forma homogênea na superfície cutânea que se encontrará

exposta. (6)

Dessa maneira os estudos de revisão bem como os experimentais confirmam a importância do uso dos fotoprotetores de forma regular e que as novas fórmulas têm proporcionado maior sucesso na prevenção do surgimento de lesões de pele que podem evoluir para formas malignas. (6)(7)

Assim como percebido pelos resultados obtidos nesse experimento, a radiação UV induz mutações específicas do material genético gerando como consequência importante o câncer de pele, doença que vem aumentando sua incidência nas últimas décadas. Hoje, de acordo com os estudos mais atuais, a proteção solar contra os raios UV ainda é o meio mais efetivo de prevenir o desenvolvimento dessa patologia. (7)

5 | CONCLUSÃO

Os resultados confirmam os efeitos deletérios da radiação UVB promovendo alterações na pele compatíveis com o fotoenvelhecimento precoce, como o aumento da fibra de colágeno, que aumenta a firmeza e elasticidade da pele. O uso de protetor solar é fundamental para evitar os danos causados pelo RUVB, bloqueando o mesmo e contribuindo para a saúde da pele na prevenção de lesões.

REFERÊNCIAS

- [1] Kaimal S, Abraham A. Sunscreens. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(2):238-43.
- [2] Balogh, T.S., Velasco, M.V., Pedriali, C.A., Kaneko, T.M. and Baby, A.R. Ultraviolet radiation protection: Current available resources in photoprotection. *An. Bras. Dermatol.* 86, 732–742 (2011).
- [3] González S, Fernández-lorente M, Gilaberte-Calzada Y. The latest on skin photoprotection. *Clin Dermatol.* 2008;26:614-26.
- [4] Sgarbi FC, Carmo ED, Rosa LEB. Radiação ultravioleta e carcinogênese. *Rev Cienc Med.* 2007;16:245-50.
- [5] Donglikar MM, Deore SL. Development and Evaluation of Herbal Sunscreen Pharmacog J. 2017;9(1):83-97.
- [6] SCHALKKA, Sergio; REIS, Vitor Manoel Silva dos. Fator de proteção solar: significado e controvérsias. *A. Bras. Dermatol Rio de Janeiro*, v. 86, n. 3, p. 507-515, junho de 2011.
- [7] Fourtanier A. Mexoryl SX protects against solar-simulated UVR-induced photocarcinogenesis in mice. *Photochem Photobiol.* 1996;64:688-93.
- [8] Balogh T. S.; Pedriali, C. A.; Baby, A. R.; Velasco, M. V. R.; KANEKO, T. M. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. 2011: 864732-42.
- [9] Palm MD, O`donoghue MN. Update on photoprotection. *Dermatol Ther.* 2007;20:360-76.
- [10] Lautenschlager S, Wulf HC, Pittelkow MR. Photoprotection. *Lancet.* 2007;370:528-37.

P2X7 RECEPTOR ANTAGONIST RECOVERS ILEUM MYENTERIC NEURONS AFTER EXPERIMENTAL ULCERATIVE COLITIS

Data de aceite: 01/08/2022

Roberta Figueiroa Souza

Department of Anatomy, University of São Paulo, São Paulo, Brazil
ORCID: 0000-0003-4380-6373

Mariá Munhoz Evangelinellis

Department of Surgery, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, University of São Paulo, São Paulo, Brazil
ORCID: (0000-0002-2594-437X

Cristina Eusébio Mendes

Department of Anatomy, University of São Paulo, São Paulo, Brazil
ORCID: 0000-0003-3534-6282

Marta Righetti

Department of Anatomy, University of São Paulo, São Paulo, Brazil
ORCID: 0000-0002-0963-9893

Múcio Cevulla Silva Lourenço

Department of Anatomy, University of São Paulo, São Paulo, Brazil
ORCID: 0000-0002-3466-7976

Patricia Castelucci

Department of Anatomy, University of São Paulo, São Paulo, Brazil
ORCID: 0000-0002-7475-5962

ABSTRACT: BACKGROUND: The P2X7 receptor is expressed by enteric neurons and enteric glial cells. Studies have demonstrated that administration of a P2X7 receptor

antagonist, brilliant blue G (BBG), prevents neuronal loss. **AIM:** To report the effects of BBG in ileum enteric neurons immunoreactive (ir) following experimental ulcerative colitis in *Rattus norvegicus albinus*. **METHODS:** 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS group, $n = 5$) was injected into the distal colon. BBG (50 mg/kg, BBG group, $n = 5$) or vehicle (sham group, $n = 5$) was given subcutaneously 1 h after TNBS. The animals were euthanized after 24 h, and the ileum was removed. Immunohistochemistry was performed on the myenteric plexus to evaluate immunoreactivity for P2X7 receptor, neuronal nitric oxide synthase (nNOS), choline acetyltransferase (ChAT), HuC/D and glial fibrillary acidic protein. **RESULTS:** The numbers of nNOS-, ChAT-, HuC/D-ir neurons and glial fibrillary acidic protein-ir glial cells were decreased in the TNBS group and recovered in the BBG group. The neuronal profile area (μm^2) demonstrated that nNOS-ir neurons decreased in the TNBS group and recovered in the BBG group. There were no differences in the profile areas of ChAT- and HuC/D-ir neurons. **CONCLUSION:** Our data conclude that ileum myenteric neurons and glial cells were affected by ulcerative colitis and that treatment with BBG had a neuroprotective effect. Thus, these results demonstrate that the P2X7 receptor may be an important target in therapeutic strategies. **KEYWORDS:** P2X7 receptor; Brilliant blue G; Myenteric plexus; Experimental ulcerative colitis; Ileum; Chemical coding.

CORE TIP

This work aims to analyze the effects of experimental ulcerative colitis (EUC) in ileum myenteric neurons immunoreactive (ir) for P2X7 receptor, neuronal nitric oxide synthase, choline acetyltransferase, HuC/D and enteric glial cells immunoreactive for glial fibrillary acidic protein. The animals were treated with P2X7 receptor antagonist, brilliant blue G (BBG). The results showed that the numbers of neuronal nitric oxide synthase-, choline acetyltransferase-, HuC/D-ir neurons and glial fibrillary acidic protein-ir glial cells were decreased in the EUC group and recovered in the animals treated with BBG. BBG treatment demonstrated that the P2X7 receptor may be a possible therapeutic target in the treatment of the EUC.

INTRODUCTION

The enteric nervous system (SNE) performs functions in gastrointestinal tract motility, control of gastric acid secretion, regulation of fluid movement through the epithelium, changes in local blood flow, and interactions with the endocrine and intestinal immune systems^[1,2]. This system has two ganglionic plexuses, the myenteric plexus and the submucosal plexus. The myenteric plexus is located between the outer longitudinal muscular layer and the circular muscle layer, extending throughout the digestive tract from the esophagus to the rectum. The submucosal plexus is found predominantly in the small and large intestines and has a smaller ganglion, and its interconnected fibers are thinner compared to those of the myenteric plexus^[1,2]. Enteric glial cells have functions to support neurons, regulate synaptic transmission, and release cytokines^[3,4].

Inflammatory bowel diseases (IBDs) are disorders that affect the digestive tract. These problems include ulcerative colitis and Crohn's disease^[5]. There are changes in SNE populations in ulcerative colitis of animals and humans^[6-10]. Additionally, McCready *et al*^[11] described the expansion of the inflammatory process from the distal ileum.

Studies have shown that the release of ATP by enteric neurons as noncholinergic and nonadrenergic neurotransmitters may be related to intestinal motility^[12-15]. Purinergic receptors are classified into P1 and P2, where P1 receptors are activated by the adenine nucleoside and P2 receptors are activated by the nucleotide ADP (adenosine diphosphate) or ATP^[16]. P2X receptors are ion channels with selective permeability to Ca²⁺, K⁺ and Na⁺ cations, and they can be found in the central nervous system, ENS and enteric glial cells^[15,17,18]. Seven types of P2X receptors have been described: P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5, P2X6 and P2X7^[18-21].

The P2X7 receptor has been described in the ENS^[22,23]. Studies show that brilliant blue G (BBG) is a P2X7 antagonist, and its low toxicity^[24,25] and high selectivity make this compound an ideal candidate to block the adverse effects of P2X7 receptor activation^[26]. P2X7 receptor-deficient animals have been shown to exhibit improvements in their overall

condition when subjected to experimental ulcerative colitis^[27]. Peng *et al*^[28] demonstrated recovery of the rat spinal cord after mechanical injury following BBG administration. Additionally, Palombit *et al*^[29] observed recovery of BBG-treated enteric neurons following an ischemia and reperfusion protocol.

This work aims to analyze the effects of experimental ulcerative colitis in neurons immunoreactive (ir) for neuronal nitric oxide synthase (nNOS), choline acetyltransferase (ChAT) which is marker for intrinsic primary afferent neurons (IPANs) and excitatory motor neuron, and HuC/D (a pan-neuronal marker) and enteric glial cells immunoreactive for glial fibrillary acidic protein (GFAP) in the ileum in animals treated with BBG.

MATERIALS AND METHODS

The animal experiments in this study were conducted according to the current regulations of the Ethics Committee on Animal Use of the Biomedical Science Institute of the University of São Paulo. Furthermore, all protocols were approved by the Ethics Committee on Animal Use of the Biomedical Science Institute of the University of São Paulo (Protocol 68/2016). Young male Wistar rats (200–300 g body weight) were maintained under standard conditions at 21 °C with a 12-h light-dark cycle. All groups were supplied with water *ad libitum*.

Ulcerative colitis induction

The rats were anesthetized with a mixture of xylazine (20 mg/kg) and ketamine (100 mg/kg) administered subcutaneously. Inflammation was induced through the intrarectal insertion of a polypropylene 8 cm cannula. 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS, Sigma, Saint Louis, United States) was injected at a dose of 30 mg/kg in 600 µL of 30% ethanol in the colon lumen ($n = 5$). Sham animals ($n = 5$) were injected with vehicle. BBG (50 mg/kg, Sigma Aldrich, United Kingdom, $n = 5$) or saline was injected 1 h following TNBS injection ($n = 5$)^[28,29]. The survival time after colitis induction was 24 h.

For macroscopic and microscopic analyses, colitis was assessed according to macroscopic colonic injury^[30]. The scores were stratified as follows: 0 = normal, 1 = presence of hyperemia without ulcers, 2 = ulcerations without hyperemia, 3 = ulcerations at one site, 4 = two or more sites of ulcerations, 5 = sites of damage extending > 1 cm, and 6 to 10 = sites of damage extending > 2 cm, with the score increasing by 1 for each additional cm^[30]. The microscopic colitis scores were assessed using a scoring system adapted from Erdogan *et al*^[31] and Fabia *et al*^[32]. The scores were categorized as follows according to the corresponding parameters. Ulcerations: 0 = no ulcer, 1 = single ulceration not exceeding the lamina muscularis mucosa, 2 = ulcerations not exceeding the mucosa, and 3 = ulcerations exceeding the submucosa. Edema (submucosa): 0 = no edema, 1 = mild edema, 2 = moderate edema, and 3 = severe edema. Inflammatory cell infiltration: 0 = no infiltration, 1

= mild infiltration, 2 = moderate infiltration, and 3 = dense infiltration.

The scoring of the disease activity index (DAI) was analyzed in the control, sham and colitis rats. Percentage weight change, stool consistency and/or presence of occult bleeding were examined. The scores were categorized as follows according to the corresponding parameters. Weight change (%) score: 0 = 1%, 1 = 1%-5%, 2 = 5%-10%, 3 = 10%-15%, and 4 = > 15%. Stool consistency (%) score: 0 = normala (well-formed pellets), 1 = normal, 2 = loose stoolb (pasty and semiformal stools that do not stick to the anus), 3 = loose stool, and 4 = diarrheac (liquid stools that stick to the anus). Occult/gross rectal bleeding: 0 = normal, 1 = occult blood +, 2 = occult blood ++, 3 = occult blood +++, and 4 = gross bleeding. The disease activity index was calculated by summing the score parameters^[7,33,34].

Immunohistochemistry

For immunohistochemistry, fresh segments of the ileum were dissected and placed in PBS containing nicardipine (10⁻⁶ mol/L, Sigma, United States) to inhibit tissue contraction. The segments were opened along the mesenteric border and cleaned with PBS. The tissues were then placed mucosal side down onto a sheet of balsa wood and fixed overnight at 4 °C with 4% paraformaldehyde in sodium phosphate buffer 0.2 mol/L (pH 7.3). The next day, the tissue was cleared of fixative with three 10-min washes in 100% dimethyl sulfoxide (DMSO), followed by three 10-min washes in PBS. All tissue was stored at 4 °C in PBS containing sodium azide (0.1%). The tissue collection was performed by the same researcher who placed the tissue onto the balsa board to be fixed (see material and methods). The processing maintained the same stretch between preparations.

The fixed tissue was subdissected to remove the mucosal and circular layers, producing only the longitudinal muscle layer with the myenteric plexus. For immunohistochemistry, the myenteric plexus of the ileum was preincubated with 10% normal horse serum in PBS containing 1.5% Triton X-100 for 45 min at room temperature. The antibodies used in this study are listed in Table 1. Double labeling was achieved using combinations of the antisera indicated in Table 1. After incubation with primary antisera, tissues were washed three times for 10 min each time in PBS and incubated with various secondary antibodies (Table 1). The PBS washes were repeated, and the tissue was mounted in buffered glycerol with 0.5 mol/L sodium carbonate (pH 8.6).

The stained tissue specimens were examined using a Nikon 80i fluorescent microscope. The images were captured using a digital camera and the NIS Nikon software package. Additionally, the tissue specimens were analyzed using confocal microscopy on a Zeiss confocal scanning laser system installed on a Zeiss Axioplan 2 microscope. Images were taken at 512 × 512 pixels, and the thickness of each optical section was 0.5 μm. Z-stacks of ir cells were captured as a series of optical sections with a center spacing of 0.2 μm. The confocal images were collected using LSM 5 Image Zeiss processing software and were further processed using Corel Photo Paint and Corel Draw software.

Histological analysis

Samples of ileum and distal colon from the sham ($n = 3$), TNBS ($n = 3$) and BBG ($n = 3$) groups were washed in PBS, opened at the mesenteric border, placed on balsa wood and fixed in 4% paraformaldehyde for 48 h. The tissues were treated in increasing concentrations of alcohol, cleared in xylene and embedded in Paraplast Plus® (Sigma). The tissues were cut (5 mm) and stained with hematoxylin-eosin (HE). Qualitative analysis was performed to observe changes caused by experimental ulcerative colitis. For analyzes it was used a Nikon 80i microscope coupled to a camera with NIS-Elements AR 3.1 (Nikon) software.

Quantitative analysis

The analyzes were also done by double marking the membrane preparations on the Nikon 80i fluorescence microscope. First, the neurons were located by the presence of the fluorophore that marks an antigen and then the filter was changed to determine whether or not the neuron was marked by a second antigen, located by a second fluorophore of a different color. The cohort size was 100 neurons, and the data were collected from preparations obtained from five animals. The percentages of double-ir neurons were calculated and expressed as the mean \pm SE ($n =$ number of preparations). In total, 100 neurons and 100 enteric glial cells from each membrane preparation were analyzed from each of the sham ($n = 5$), TNBS ($n = 5$) and BBG ($n = 5$) groups^[7,29]. The density of neurons (neurons/cm²) ir for P2X7, nNOS, ChAT, anti- HuC/D (pan-neuronal marker) and GFAP (pan-glial cells) as well as the neuronal morphological profiles was measured by analyzing all of the samples at 100 \times magnification. Counts were made in 40 microscopic fields (0.000379 cm²) for each antigen in a zig-zag pattern to avoid counting the same area more than once for each antigen in each animal, and a total of 200 microscopic fields were analyzed per immunoreactivity. Cell profile areas (μ m²) were obtained for 100 randomly selected neurons in two whole-mount preparations per animal per nNOS, ChAT, anti-HuC/D immunoreactivity assay from 5 rats for each group. A total of 500 neurons per group were analyzed using a Nikon 80i microscope coupled to a camera with NIS-Elements AR 3.1 (Nikon) software and were measured using Image-Pro Plus software version 4.1.0.0. Data were compared by analysis of variance (ANOVA) and Tukey's test for multiple comparisons, as appropriate. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

On histological analysis, the ileum showed no lesions and had a normal appearance in the sham, TNBS and BBG groups (Table 2). However, the histological observations showed that in distal colon the edema and inflammatory cell infiltration in the TNBS group. The mucosa, the circular and longitudinal muscles and the distal colon enteric neurons

in the Sham and BBG groups were preserved. Additionally, the microscopic scores did not indicate ulcerations, edema or inflammatory cell infiltration in the ileums of all groups (Table 2).

The DAI showed changes in weight (%), stool consistency (%) and occult/gross rectal bleeding (%) in the sham, TNBS and BBG groups (Figure 1). The results show that there was an increase in DAI scores, stool consistency and occult bleeding in the TNBS group and a recovery in the BBG group. Histological studies revealed that the mucosa, lamina propria and submucosal ganglia in all groups were not affected (Figure 2).

Immunohistochemical analysis showed that the P2X7 receptor was present in the myenteric neurons in the sham, TNBS and BBG groups. P2X7 receptor-ir neurons were labeled for HuC/D, nNOS, ChAT and GFAP in all groups studied (Figures 3, 4, 5 and 6). The P2X7 receptor immunoreactivity colocalized 100% with neurons positive for HuC/D, nNOS, ChAT and GFAP in all groups.

| Antigen | Host | Dilution | Source |
|----------------------------|--------|----------|----------------------------|
| P2X7 receptor | Rabbit | 1:200 | Millipore (AB5246) |
| nNOS | Sheep | 1:2000 | Millipore (AB1529) |
| ChAT | Goat | 1:50 | Chemicon (AB144P) |
| Anti-HuC/D | Mouse | 1:100 | Molecular probes (A-21271) |
| GFAP | Rabbit | 1:400 | DAKO (Z0334) |
| GFAP | Mouse | 1:200 | Sigma (G3893) |
| Secondary antibodies | | | |
| Donkey anti-rabbit IgG 488 | | 1:500 | Molecular probes (A21206) |
| Donkey anti-sheep IgG 594 | | 1:100 | Molecular probes (A11016) |
| Donkey anti-mouse IgG 594 | | 1:200 | Molecular probes (A21203) |

nNOS: Neuronal nitric oxide synthase; ChAT: Choline acetyltransferase; GFAP: Glial fibrillary acidic protein.

Table 1 Characteristics of primary and secondary antibodies

GFAP-positive glial cells were observed close to ChAT- and nNOS-immunoreactive neurons (Figures 7 and 8).

P2X7 receptor immunoreactivity per area of neurons decreased in the TNBS group by 10.6% compared to that in the sham group ($P < 0.05$). There was an increase of 20.4% in the BBG group compared to the TNBS group ($P < 0.01$) (Figure 9A).

nNOS-positive neurons per area decreased by 22.9% in the TNBS group compared to the sham group ($P < 0.05$). An increase of 22.2% was observed in the BBG group compared to the TNBS group ($P < 0.01$) (Figure 9B).

The ChAT-immunoreactive neurons per cm^2 were reduced by 34.0% in the TNBS group compared to the sham group ($P < 0.05$), and they were increased by 13.9% in the

BBG group compared to the TNBS group ($P < 0.01$) (Figure 9C).

HuC/D-immunoreactive neurons per area reduced by 15.4% in the TNBS group compared to the sham group ($P < 0.05$). Furthermore, there was an increase of 19.5% in the BBG group compared to the TNBS group ($P < 0.01$) (Figure 9D).

The GFAP-positive enteric glial cells per cm^2 reduced by 14.4% in the TNBS group compared to the sham group ($P < 0.05$), and there was an increase of 17.7% in enteric glia in the BBG group compared to the TNBS group ($P < 0.01$) (Figure 9E).

Regarding neuronal profile area, the nNOS profile area decreased by 12% in the TNBS group compared to the sham group ($P < 0.05$), and an increase of 8% was observed in the BBG group compared to the TNBS group ($P < 0.05$) (Figure 10A). No differences were observed between the ChAT- and HuC/D neuronal profile areas of the studied groups. Due to colocalization, the profile areas of P2X7-positive nerve cells in the myenteric plexus were not quantified (Figure 10).

The distribution of nNOS-positive neurons showed that the size ranged from $50 \mu\text{m}^2$ to $1050 \mu\text{m}^2$ and that 22% to 25% of neurons were between $150 \mu\text{m}^2$ and $350 \mu\text{m}^2$ in the sham, TNBS and TNBS groups (Figure 11A).

The immunoreactive ChAT neurons demonstrated that the range size ranged from $50 \mu\text{m}^2$ to $950 \mu\text{m}^2$, with 27% to 37% being between $150 \mu\text{m}^2$ and $250 \mu\text{m}^2$ in all groups (Figure 11B).

The distribution of HuC/D-positive neurons showed that the size ranged from $50 \mu\text{m}^2$ to $850 \mu\text{m}^2$, with 21% to 43% between $150 \mu\text{m}^2$ and $250 \mu\text{m}^2$ in all groups (Figure 11C).

DISCUSSION

The experimental ulcerative colitis model affected ileum myenteric plexus neurons, and these neurons recovered with the use of BBG. The colitis model established by injecting TNBS in ethanol solution is considered effective and is widely used in the literature to produce experimental ulcerative colitis^[10,35]. From the DAI, it was possible to observe that the experimental ulcerative colitis affected the weight, change in stool consistency and occult/gross rectal bleeding, and the reduction in these parameters showed an improvement in the condition of the group treated with BBG.

In our work, macroscopic and microscopic analysis of the ileum did not show that the mucosa or submucosa were affected. However, the literature has shown that experimental ulcerative colitis presents superficial inflammation, limited to mucosal and submucosal regions in the distal colon^[6,7,36].

| Variables | Sham | TNBS | BBG |
|--------------------------------|------|------|-----|
| Macroscopic score | 0 | 0 | 0 |
| Microscopic score | | | |
| Ulcerations | 0 | 0 | 0 |
| Edema (submucosa) | 0 | 0 | 0 |
| Inflammatory cell infiltration | 0 | 0 | 0 |

For macroscopic and microscopic analyses colitis was assessed according to colonic injury^[30]. The scores were stratified as follows: 0 = normal, 1 = presence of hyperemia without ulcers, 2 = ulcerations without hyperemia, 3 = ulcerations at one site, 4 = two or more sites of ulcerations, 5 = sites of damage extending > 1 cm, and 6 to 10 = sites of damage extending > 2 cm, with the score increasing by 1 for each additional cm^[30]. The microscopic colitis scores were assessed using a scoring system adapted from Erdogan *et al*^[31] and Fabia *et al*^[32]. The scores were categorized as follows according to the corresponding parameters. Ulcerations: 0 = no ulcer, 1 = single ulceration not exceeding the lamina muscularis mucosa, 2 = ulcerations not exceeding the mucosa, and 3 = ulcerations exceeding the submucosa. Edema (submucosa): 0 = no edema, 1 = mild edema, 2 = moderate edema, and 3 = severe edema. Inflammatory cell infiltration: 0 = no infiltration, 1 = mild infiltration, 2 = moderate infiltration, and 3 = dense infiltration^[31,32]. TNBS: 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid; BBG: Brilliant blue G.

Table 2 Macroscopic and microscopic scores of ileums from the sham, 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid and brilliant blue G groups

Enteric neurons of the distal colon are affected by experimental ulcerative colitis and Crohn's disease^[37-39]. In our study, we observed a decrease in nNOS, ChAT and HuC/D-positive neurons in the ileum, thus demonstrating that experimental colitis in the distal colon may affect neurons in locations distant from the origin of the lesion.

Immunohistochemical studies have demonstrated the expression of P2X7 receptors in the SNE^[6,7,22]. Gulbransen *et al*^[40] observed activation of P2X7 receptors during colitis. In our study, we observed P2X7 receptor immunoreactivity in ileum myenteric plexus cells in all groups. We also observed a reduction in the number of P2X7 receptor immunoreactive cells in the TNBS group compared to that in the sham group and recovery of the neurons in the BBG group. da Silva *et al*^[6,7] observed a decrease in P2X7 receptor-positive cells in the distal colon following experimental ulcerative colitis.

Purinergic mechanisms may be involved in the etiology of many conditions that affect the nervous system, due the large extracellular release of ATP^[41]. Changes in purinergic receptor expression in neurons are observed in neuronal maturation, differentiation, acute CNS injuries, such as hypoxia ischemia, mechanical stress and inflammation.

It was observed that experimental ulcerative colitis affected neuronal classes in the ileum. In this study, a decrease in nNOS-, ChAT- and HuC/D-immunoreactive neurons per μm^2 was observed, and the recovery of these neurons per μm^2 was observed with BBG treatment. It has been observed that several classes of enteric neurons are affected in Crohn's disease and experimental ulcerative colitis^[8,38,39,42]. Studies have demonstrated that ischemia and reperfusion decrease the number of enteric neurons^[23] and treatment with BBG, a P2X7 antagonist, recovers rat enteric neurons^[29]. Additionally, transient receptor

potential channel vanilloid 2 (TRPV2) and the release of nitric oxide (NO) are related to intestinal motility^[43].

Enteric glial cells have different functions in the face of gastrointestinal disorders^[44,45]. In our study, we observed a decrease in GFAP immunoreactive glia in the ileum of the TNBS group compared to that in the sham group and recovery in the BBG group.

The evaluation of morphometric changes (measurement of cell profile area) has been widely studied in several experimental protocols. In the present work, the analysis of the profile of the nNOS-, ChAT- and HuC/D-ir neurons was performed to determine changes in the profile areas in these neuronal classes. However, only nitrenergic neurons of the TNBS group showed a decrease, and those treated with BBG demonstrated recovery. The increased neuronal profile area could be explained as a compensatory mechanism due to neuronal death in the TNBS group^[6,29].

The literature elucidates the neuroprotective role of P2X7 receptor blockade, as well as a possible increase in the expression of anti-inflammatory factors IL-10 and TGF- β 1 by KO P2X7 mice, expressly helping to control inflammation^[27,29,46].

Studies have described that gastrointestinal epithelia release ATP and Transient Receptor Potential Vanilloid 4 (TRPV4) is expressed throughout the gastrointestinal epithelia^[47].

The importance of this work is to demonstrate that experimental ulcerative colitis affects distant organs such as ileum myenteric neurons that express the P2X7 receptor. In addition, BBG treatment was shown to be effective in the recovery of ileum myenteric neurons, thus demonstrating that the P2X7 receptor may be a possible therapeutic target in the treatment of the effects of experimental ulcerative colitis. Also, has been described that the expansion of the inflammatory process from the distal neck to the distal ileum.

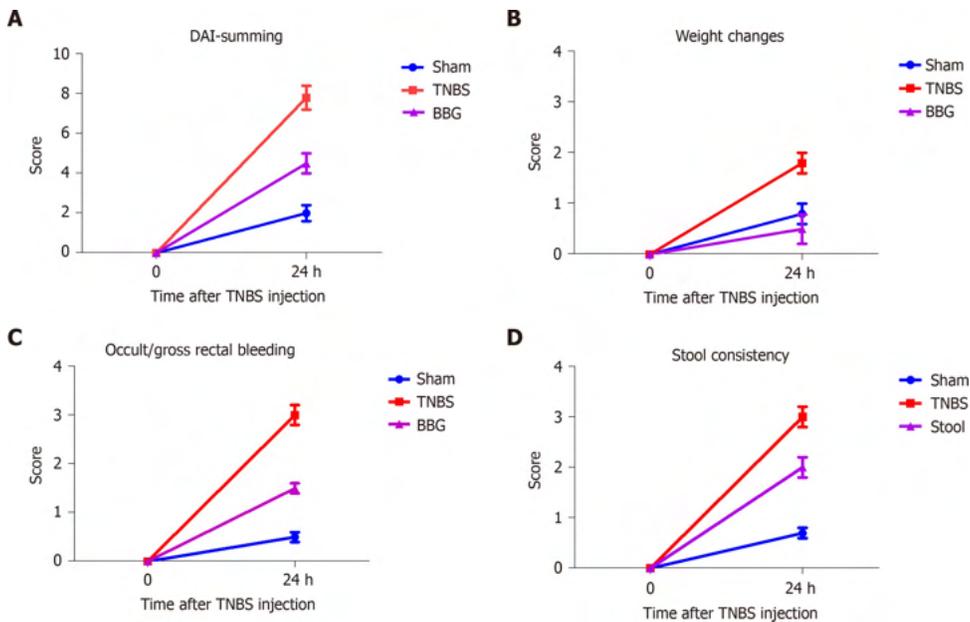


Figure 1 Scoring of the disease activity index in the in the sham, 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid and brilliant blue G groups. A: The disease activity index was calculated by summing the score parameters: Mild activity was classified from 1 to 4; moderate activity, from 5 to 8; and maximal activity from 9 to 12. The scores were categorized as follows according to the corresponding parameters; B: Weight change score: 0 \leq 1, 1 = 1-5, 2 = 5-10, 3 = 10-15, and 4 \geq 15%; C: Occult/gross rectal bleeding: 0 = normal, 1 = occult blood +, 2 = occult blood ++, 3 = occult blood +++, and 4 = gross bleeding; D: Stool consistency score: 0 = normal (well-formed pellets), 1 = normal, 2 = loose stool (pasty and semiformal stools that do not stick to the anus), 3 = loose stool, and 4 = diarrhea (liquid stools that stick to the anus). DAI: Disease activity index; TNBS: 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid; BBG: Brilliant blue G.

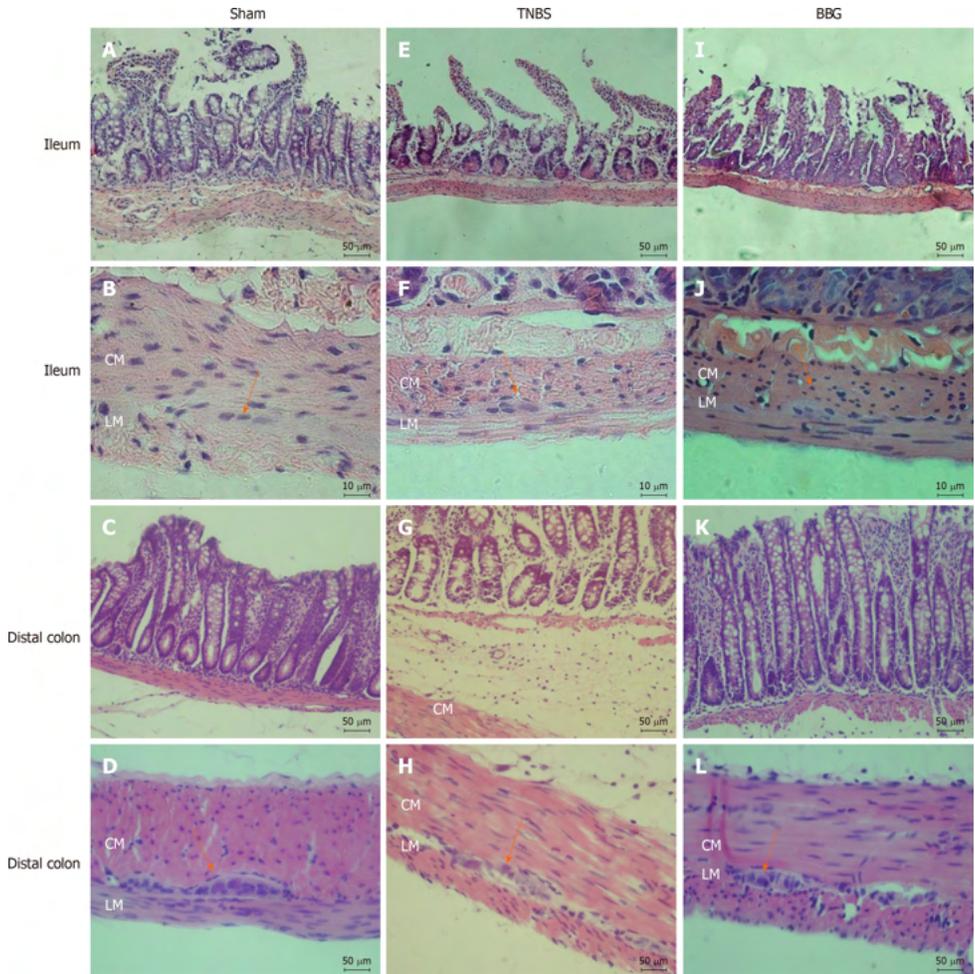


Figure 2 **Photomicrographs showing sections stained with hematoxylin and eosin.** A, B, E, F, I, J: Rat ileum myenteric plexus in the sham, 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) and brilliant blue G (BBG) groups; C, D, G, H, K, L: Rat distal colon myenteric plexus in the sham, TNBS and BBG groups. The histological observations showed that in ileum the appearances of the mucosa, circular and longitudinal muscles and enteric neurons in the sham, TNBS and BBG groups were preserved. However, the histological observations showed that in distal colon the edema and inflammatory cell infiltration in the TNBS group. The mucosa, the circular and longitudinal muscles and the distal colon enteric neurons in the sham and BBG groups were preserved. Orange arrows indicate myenteric ganglia. CM: Circular muscle; LM: Longitudinal plexus; TNBS: 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid; BBG: Brilliant blue G. Scale bars: A, C, D, E, G, H, I, K, L = 50 µm; B, F, J = 10 µm.

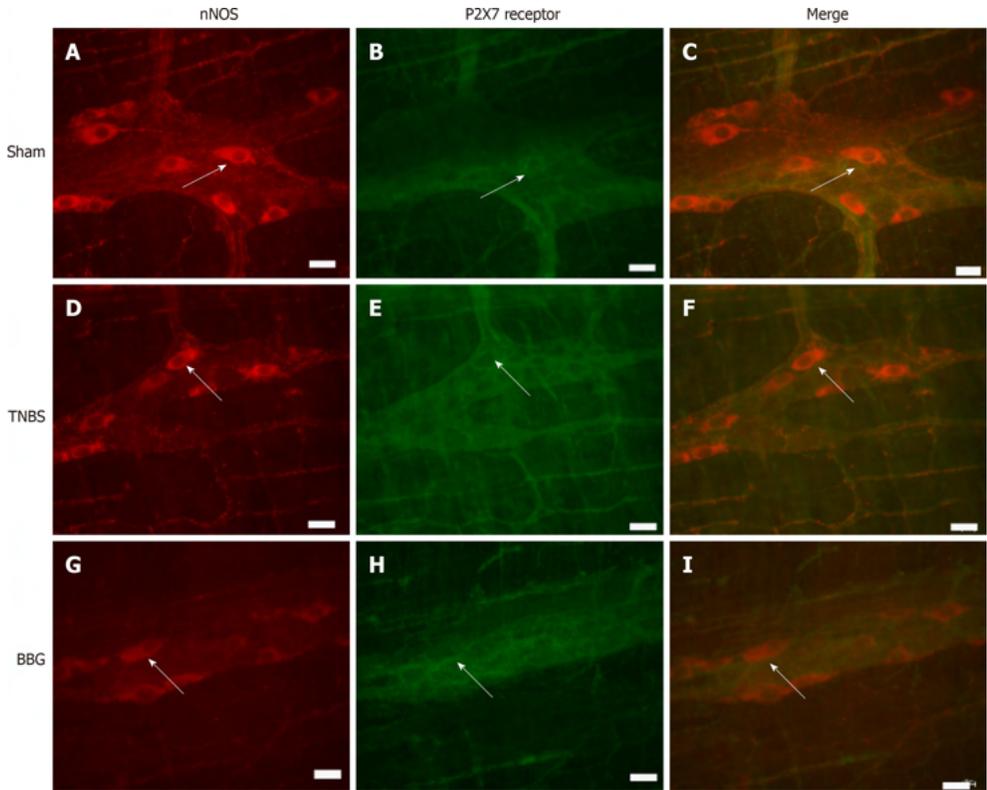


Figure 3 Colocalization of the P2X7 receptor with neuronal nitric oxide synthase in neurons of the rat ileum myenteric plexus in the sham, 2,4,6- trinitrobenzene sulfonic acid and brilliant blue G groups. A-C: Sham group; D-F: 2,4,6-trinitrobenzene group; G-I: Brilliant blue G group. Neuronal nitric oxide synthase immunoreactivity (red; A, D, and G) colocalized with P2X7 immunoreactivity (green; B, E and H). Single arrows indicate double-labeled neurons. Scale bars = 50 μm . nNOS: Neuronal nitric oxide synthase; TNBS: 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid; BBG: Brilliant blue G.

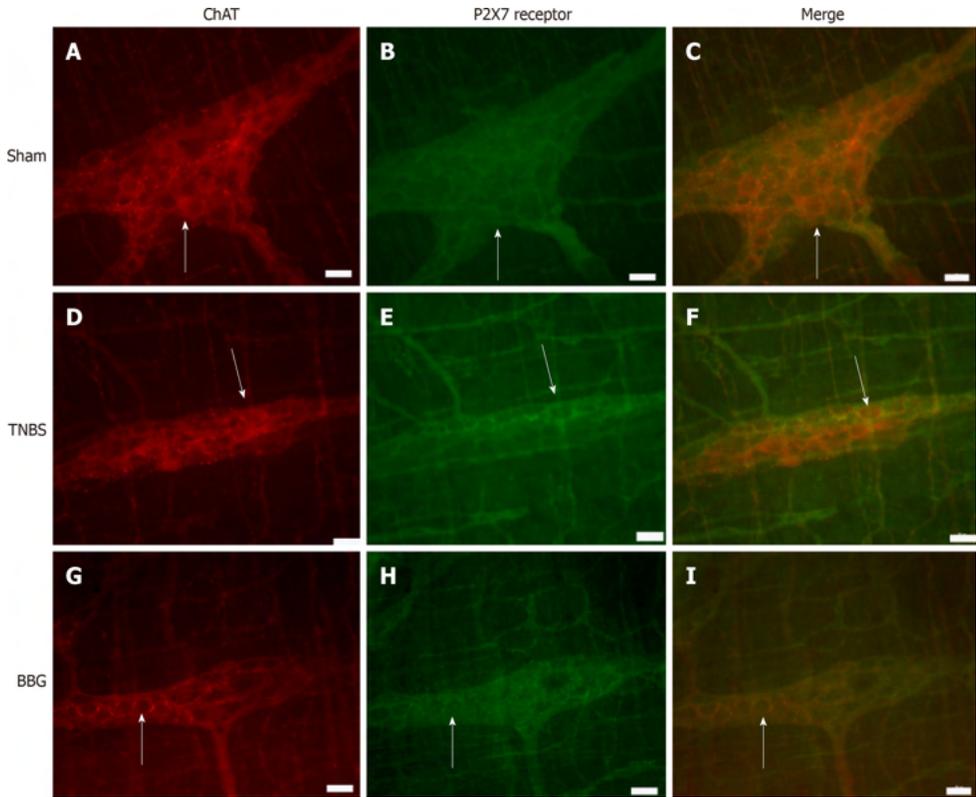


Figure 4 **Colocalization of the P2X7 receptor with choline acetyltransferase in neurons of the rat ileum myenteric plexus in the sham, 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid and brilliant blue G groups.** A-C: Sham group; D-F: 2,4,6-trinitrobenzene group; G-I: Brilliant blue G group. Choline acetyltransferase immunoreactivity (red; A, D, and G) colocalized with P2X7 immunoreactivity (green; B, E and H). Single arrows indicate double-labeled neurons. Scale bars = 50 μm . ChAT: Choline acetyltransferase; TNBS: 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid; BBG: Brilliant blue G.

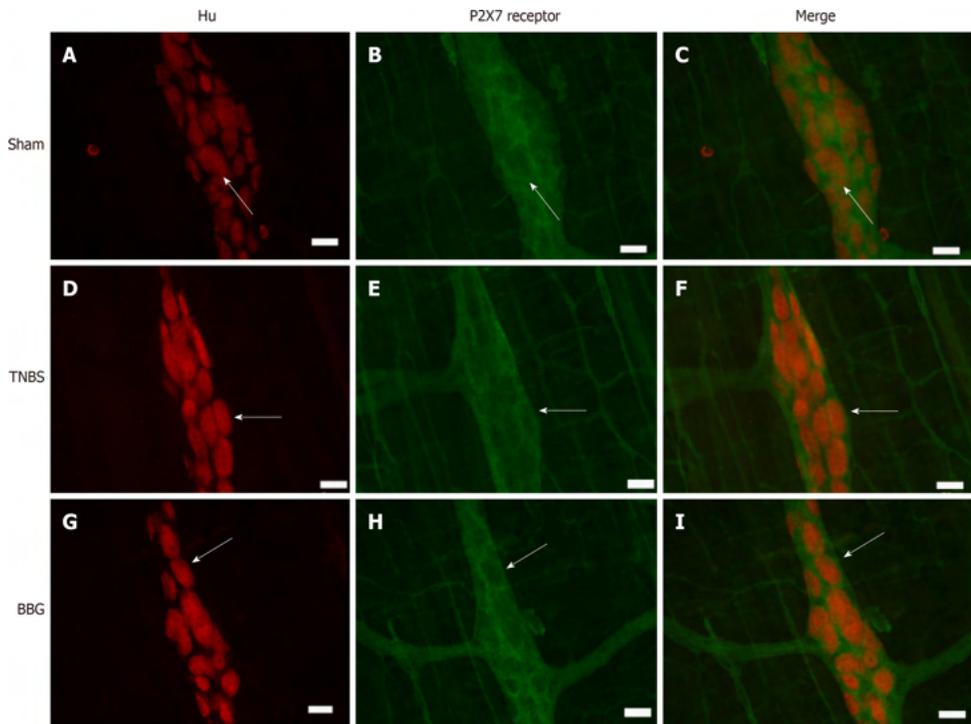


Figure 5 Colocalization of the P2X7 receptor with HuC/D in neurons of the rat ileum myenteric plexus in the sham, 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid and brilliant blue G groups. A-C: Sham group; D-F: 2,4,6-trinitrobenzene group; G-I: Brilliant blue G group. HuC/D immunoreactivity (red; A, D, and G) colocalized with P2X7 immunoreactivity (green; B, E and H). Single arrows indicate double-labeled neurons. Scale bars = 50 μ m. TNBS: 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid; BBG: Brilliant blue G.

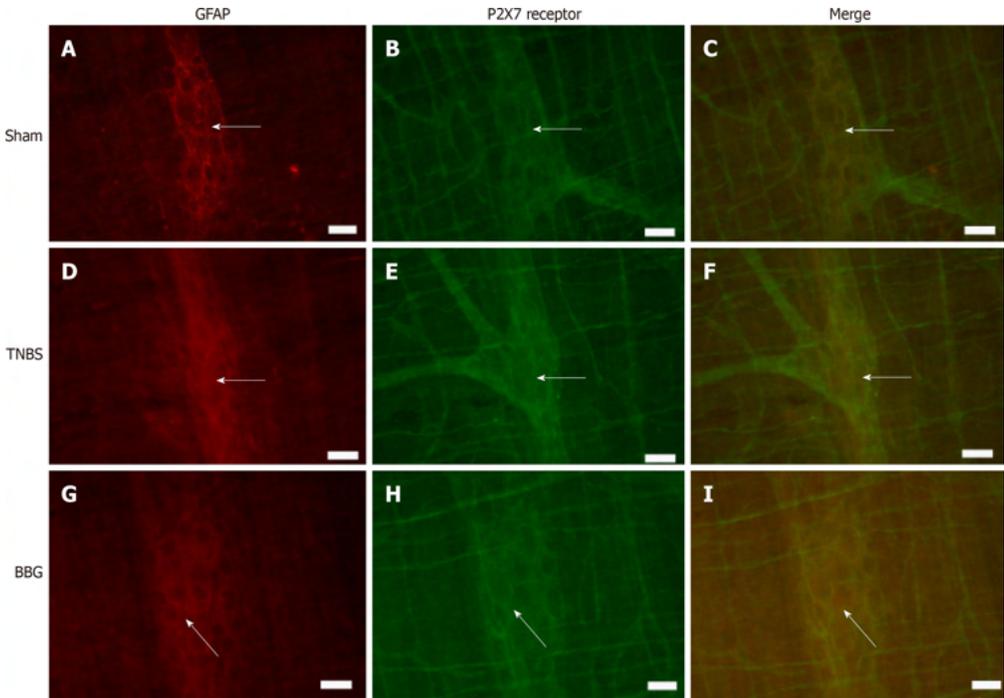


Figure 6 **Colocalization of the P2X7 receptor with glial fibrillary acidic protein in the rat ileum myenteric plexus in the sham, 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid and brilliant blue G groups.** A-C: Sham group; D-F: 2,4,6-trinitrobenzene group; G-I: Brilliant blue G group. GFAP immunoreactivity (red; A, D, and G) colocalized with P2X7 immunoreactivity (green; B, E and H). Single arrows indicate double-labeled enteric glial cells. Scale bars = 50 μm . GFAP: Glial fibrillary acidic protein; TNBS: 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid; BBG: Brilliant blue G.

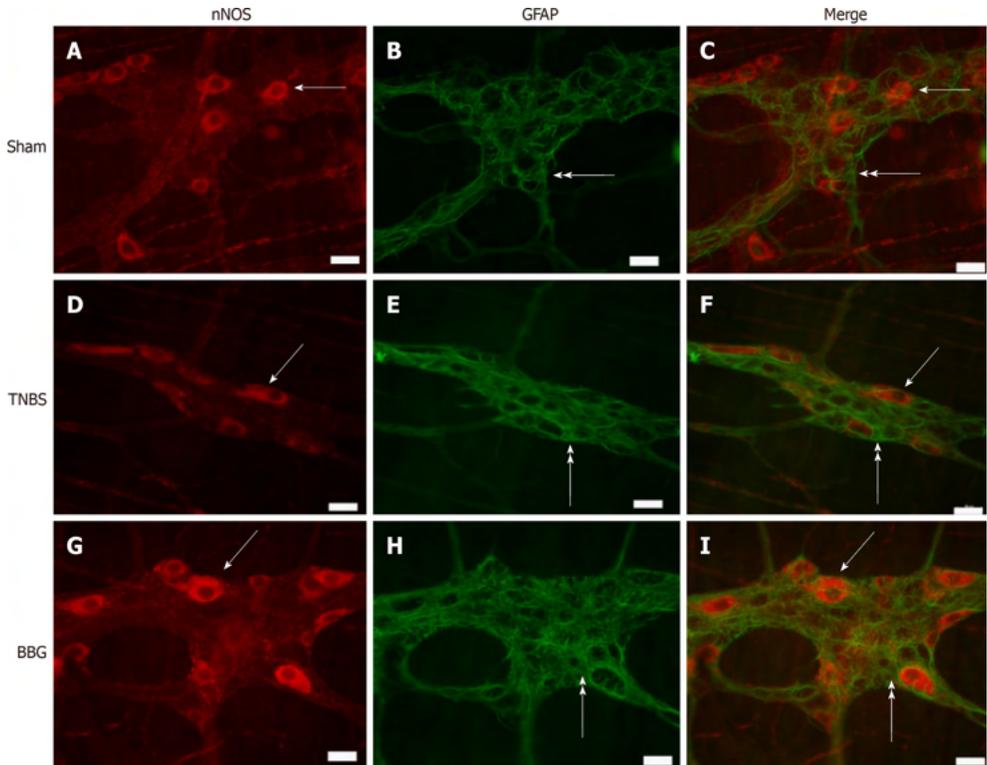


Figure 7 Double labeling of neuronal nitric oxide synthase and glial fibrillary acidic protein in the rat ileum myenteric plexus in the sham, 2,4,6- trinitrobenzene sulfonic acid and brilliant blue G groups. A-C: Sham group; D-F: 2,4,6-trinitrobenzene group; G-I: Brilliant blue G group. Neuronal nitric oxide synthase immunoreactivity (red; A, D, and G) did not colocalize with glial fibrillary acidic protein immunoreactivity (green; B, E and H). Single arrows indicate labeling of neuronal nitric oxide synthase-positive neurons, and double arrows indicate enteric glial cell positivity. Scale bars = 50 μ m. nNOS: Neuronal nitric oxide synthase; GFAP: Glial fibrillary acidic protein; TNBS: 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid; BBG: Brilliant blue G.

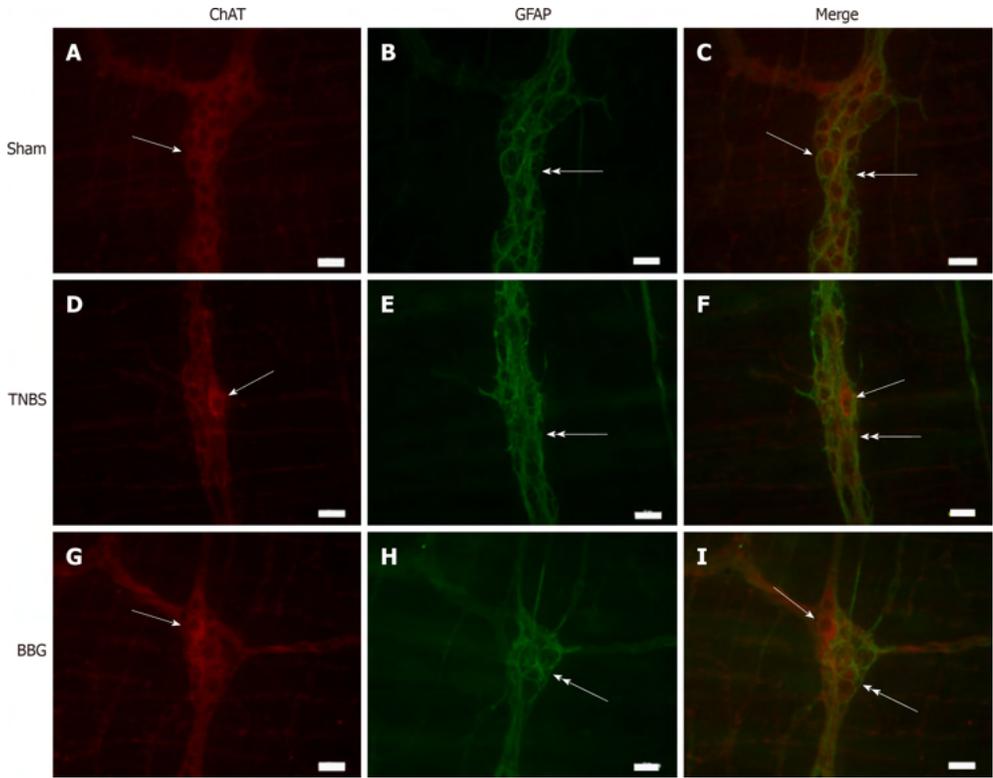


Figure 8 Double labeling of choline acetyltransferase with glial fibrillary acidic protein in the rat ileum myenteric plexus in the sham, 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid and brilliant blue G groups. A-C: Sham group; D-F: 2,4,6-trinitrobenzene group; G-I: Brilliant blue G group. Choline acetyltransferase immunoreactivity (red; A, D, and G) did not colocalize with glial fibrillary acidic protein immunoreactivity (green; B, E and H). Single arrows indicate choline acetyltransferase-positive neurons, and double arrows indicate enteric glial cell positivity. Scale bars = 50 μm . ChAT: Choline acetyltransferase; GFAP: Glial fibrillary acidic protein; TNBS: 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid; BBG: Brilliant blue G.

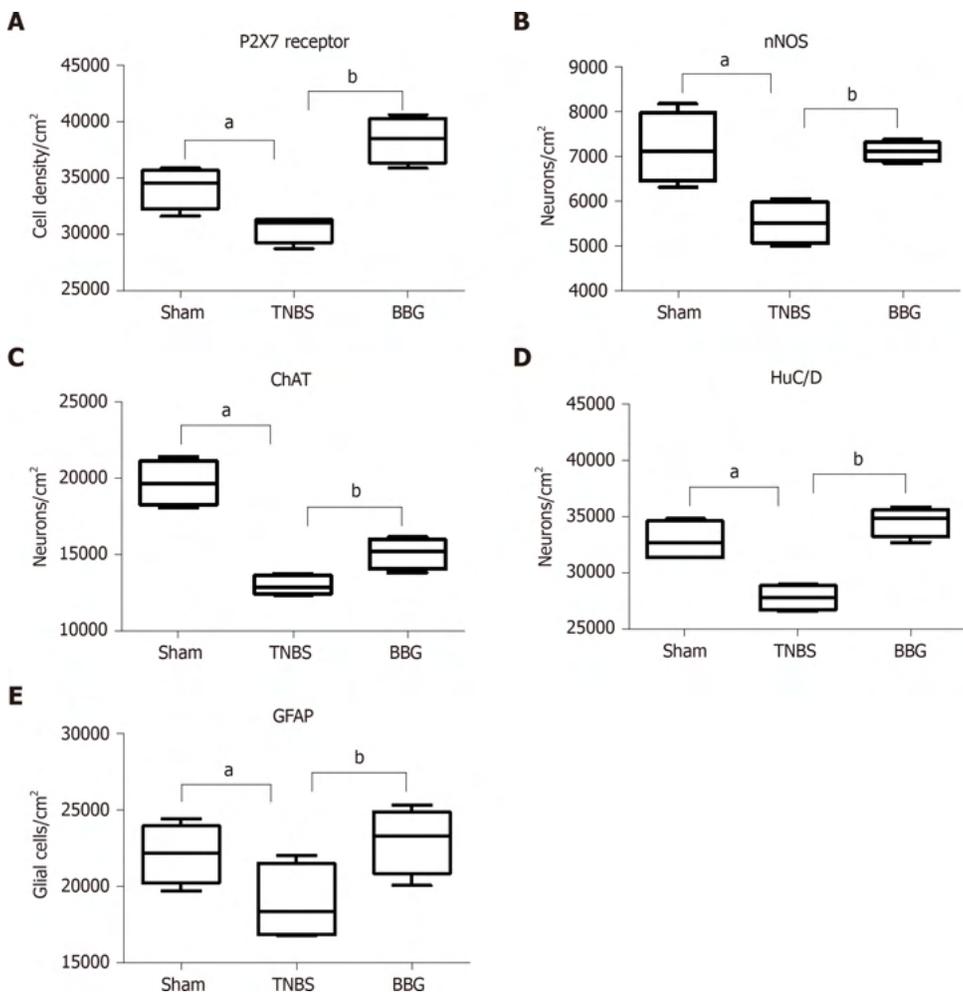


Figure 9 Density of neurons expression in neurons of the rat ileum myenteric plexus in the sham, 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid and brilliant blue G groups. A: P2X7 receptor; B: Neuronal nitric oxide synthase; C: Choline acetyltransferase; D: HuC/D; E: Glial fibrillary acidic protein. Counts were made in 40 representative fields for each antigen from each animal from the sham ($n = 5$), 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) ($n = 5$) and brilliant blue G (BBG) groups ($n = 5$). Data were compared using analysis of variance and Tukey's test for multiple comparisons as appropriate. $P < 0.05$ was considered statistically significant. ^a $P < 0.05$, comparing the TNBS group and sham group; ^b $P < 0.05$, comparing the BBG group and TNBS group. The data are expressed as mean \pm SE. nNOS: Neuronal nitric oxide synthase; ChAT: Choline acetyltransferase; GFAP: Glial fibrillary acidic protein; TNBS: 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid; BBG: Brilliant blue G.

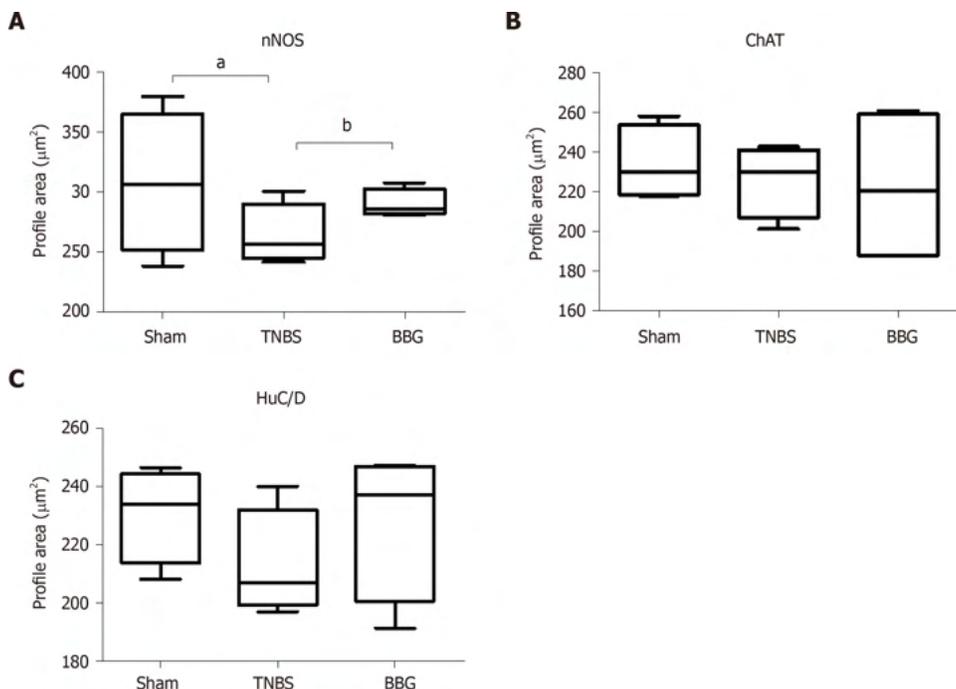


Figure 10 Cell body profile areas of neurons immunoreactive in neurons of the rat ileum myenteric plexus in the sham, 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid and brilliant blue G groups. A: Neuronal nitric oxide synthase (nNOS); B: Choline acetyltransferase (ChAT); C: HuC/D. The cell perikaryal profile areas (μm^2) of 100 neurons from each animal were obtained in the sham ($n = 5$), 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) ($n = 5$) and Brilliant blue G (BBG) groups ($n = 5$). A total of 500 cell profile areas were analyzed for each group. Data were compared using analysis of variance and Tukey's test for multiple comparisons as appropriate. $P < 0.05$ was considered statistically significant. ^a $P < 0.05$, comparing the TNBS group and sham group; ^b $P < 0.05$, comparing the BBG group and TNBS group. The data are expressed as mean \pm SE. nNOS: Neuronal nitric oxide synthase; ChAT: Choline acetyltransferase; TNBS: 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid; BBG: Brilliant blue G.

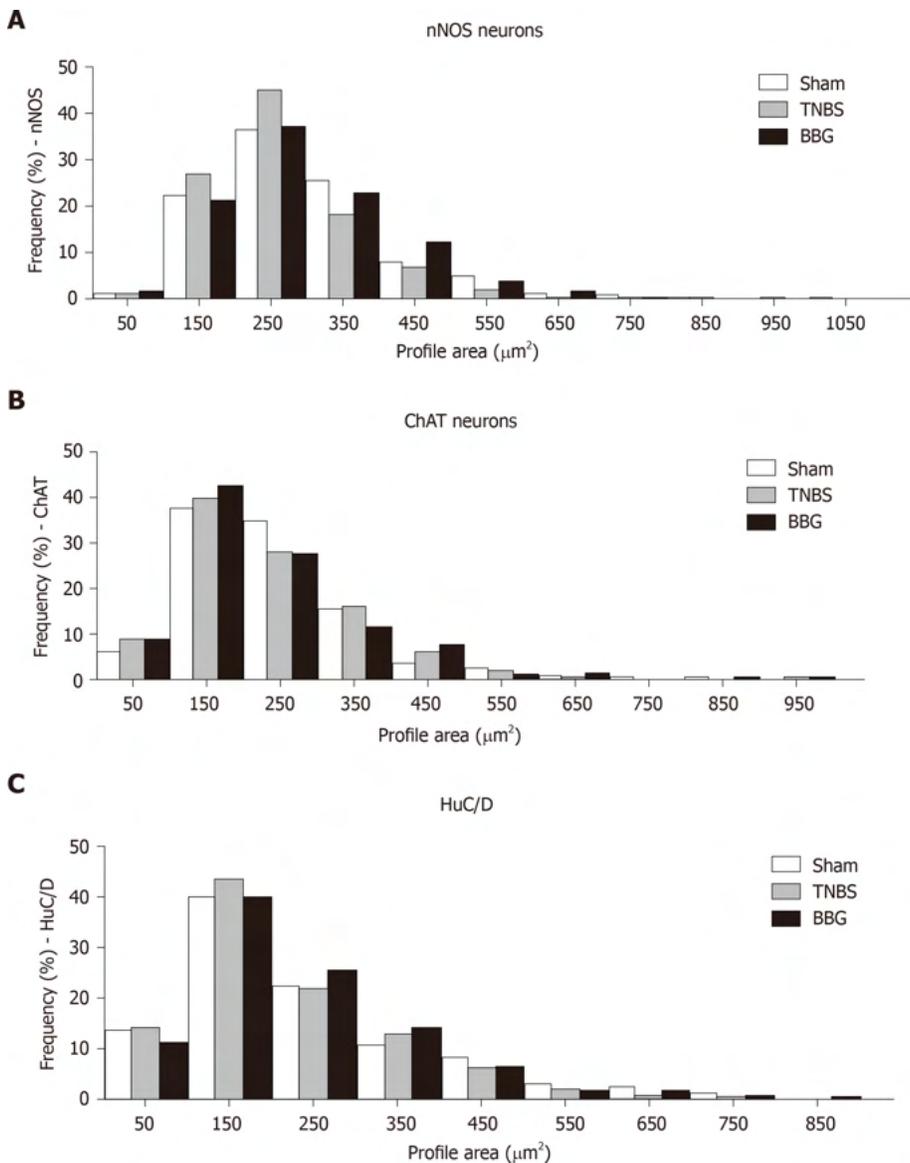


Figure 11 Frequency distribution in cell profiles of neuronal immunoreactivity of neurons among neurons of the rat ileum myenteric plexus in the sham, 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid and brilliant blue G groups. A: Neuronal nitric oxide synthase (nNOS); B: Choline acetyltransferase (ChAT); C: HuC/D. The size of nNOS-immunoreactive neurons ranged from 50-1050 μm^2 . The size of ChAT-immunoreactive neurons ranged from 50-950 μm^2 . The size of HuC/D neurons ranged from 50-850 μm^2 . The cell perikaryal profile areas of 100 neurons positive for nNOS, ChAT and HuC/D cells from each animal were obtained in the sham ($n = 5$), 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid ($n = 5$) and brilliant blue G groups ($n = 5$). nNOS: Neuronal nitric oxide synthase; ChAT: Choline acetyltransferase; TNBS: 2,4,6- trinitrobenzene sulfonic acid; BBG: Brilliant blue G.

ARTICLE HIGHLIGHTS

Research background

The enteric nervous system performs functions in gastrointestinal tract such as motility, control of gastric acid secretion, regulation of fluid movement through the epithelium. This system has two ganglionic plexuses, the myenteric plexus and the submucosal plexus. Inflammatory bowel diseases (IBDs) are disorders that include ulcerative colitis and Crohn's disease. In experimental ulcerative colitis, there are changes in enteric neurons. The P2X7 receptor has been described in the ENS.

Research motivation

Studies have demonstrated that P2X7 antagonist, brilliant blue G (BBG) recovers neurons following injuries.

Research objectives

The topics of this work were to analyze the effects of experimental ulcerative colitis in enteric neurons and enteric glial cells in the ileum in animals treated with P2X7 antagonist (BBG).

Research methods

The rats were anesthetized with a mixture of xylazine (20 mg/kg) and ketamine (100 mg/kg) administered subcutaneously. Inflammation was induced through the intrarectal insertion of a polypropylene 8 cm cannula. 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS, Sigma, Saint Louis, United States) was injected at a dose of 30 mg/kg in 600 μ L of 30% ethanol in the colon lumen ($n = 5$). Sham animals ($n = 5$) were injected with vehicle. BBG (50 mg/kg, Sigma Aldrich, United Kingdom, $n = 5$) or saline was injected 1 h following TNBS injection ($n = 5$). The survival time after colitis induction was 24 h. For immunohistochemistry, fresh segments of the ileum were dissected after fixed. Double labeling has been done of P2X7 receptor with neuronal nitric oxide synthase (nNOS), choline acetyltransferase (ChAT), and HuC/D (a pan-neuronal marker) and enteric glial cells immunoreactive for glial fibrillary acidic protein (GFAP). The stained tissue specimens were examined using a Nikon 80i fluorescent and Confocal microscope. The counting of the neurons per area and glial cell were done in fluorescent microscope.

Research results

The numbers of nNOS-, ChAT-, HuC/D- immunoreactive (ir) neurons and GFAP-ir glial cells were decreased in the TNBS group and recovered in the BBG group. The neuronal profile area (μm^2) demonstrated that nNOS-ir neurons decreased in the TNBS group and recovered in the BBG group. There were no differences in the profile areas of ChAT- and HuC/D-ir neurons. Our data conclude that ileum myenteric neurons and glial cells were affected by ulcerative colitis and that treatment with BBG had a neuroprotective

effect. Thus, these results demonstrate that the P2X7 receptor may be an important target in therapeutic strategies.

Research conclusions

Ileum myenteric neurons and glial cells were affected by experimental ulcerative colitis and that treatment with P2X7 receptor antagonist, BBG had a neuroprotective effect. The results demonstrate that the P2X7 receptor may be an important target in therapeutic strategies. P2X7 receptor may be a possible therapeutic target in the treatment of the effects of experimental ulcerative colitis. Ileum myenteric neurons and glial cells were affected by experimental ulcerative colitis and treatment with BBG may recover enteric neurons. P2X7 receptor may be a possible therapeutic target in the treatment of the experimental ulcerative colitis. Injection of BBG (50 mg/kg, Sigma Aldrich, United Kingdom) for experimental ulcerative colitis and effects in the distal ileum. Inflammation was induced through the intrarectal insertion of a polypropylene 8 cm cannula. 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS, Sigma, Saint Louis, United States) was injected at a dose of 30 mg/kg in 600 μ L of 30% ethanol in the colon lumen. There was affected the distal ileum. Additionally, injection of BBG recover enteric neurons distal ileum. Studies show that BBG is a P2X7 antagonist, and its low toxicity and high selectivity make this compound an ideal candidate to block the adverse effects of P2X7 receptor activation. BBG treatment was shown to be effective in the recovery of ileum myenteric neurons, thus demonstrating that the P2X7 receptor may be a possible therapeutic target in the treatment of the effects of experimental ulcerative colitis.

Research perspectives

Study of effects of the experimental ulcerative colitis in the ileum and may use of the P2X7 receptor for therapeutic target. Additionally, study effects of BBG in the distal colon following experimental ulcerative colitis. The direction of the future research will be study effects of the experimental ulcerative colitis of myenteric neurons in the P2X7 receptor-deficient animals. The best method will be use P2X7 receptor-deficient animals.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Souza RF performed the immunohistochemistry experiments and analyzed the results; Evangelinellis MM and Mendes CE helped with inflammation and BBG protocols; Righetti M and Lourenço MCS performed the histological protocols; Castelucci P planned experiments, analyzed the results, and wrote and edited the manuscript.

SUPPORTED BY

Foundation São Paulo Research, No. 2014/25927-2 and No. 2018/07862-1; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

INSTITUTIONAL ANIMAL CARE AND USE COMMITTEE STATEMENT

This study was approved by the Institute of Biomedical and Sciences/an Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, University of São Paulo, Protocol number # 1793240815. The animal experiments in this study were conducted according to the current regulations of the Ethics Committee on Animal Use of the Biomedical Science Institute of the University of São Paulo.

Furthermore, all protocols were approved by the Ethics Committee on Animal Use of the Biomedical Science Institute of the University of São Paulo (Protocol 68/2016).

CONFLICT-OF-INTEREST STATEMENT

The authors have no conflicts of interest.

DATA SHARING STATEMENT

No additional data are available.

ARRIVE GUIDELINES STATEMENT

The authors have read the ARRIVE guidelines, and the manuscript was prepared and revised according to the ARRIVE guidelines.

OPEN-ACCESS

This article is an open-access article that was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution NonCommercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

REFERENCES

- 1 **Furness JB**. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; **9**: 286-294 [PMID: 22392290 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.32]
- 2 **Furness JB**. The Enteric Nervous System. MA: Blackwell Publishing, 2006
- 3 **Gabella G**. Neuron size and number in the myenteric plexus of the newborn and adult rat. *J Anat* 1971; **109**: 81-95 [PMID: 5556678]
- 4 **Bassotti G**, Villanacci V, Fisogni S, Rossi E, Baronio P, Clerici C, Maurer CA, Cathomas G, Antonelli E. Enteric glial cells and their role in gastrointestinal motor abnormalities: introducing the neuro-gliopathies. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 4035-4041 [PMID: 17696219 DOI: 10.3748/wjg.v13.i30.4035]

- 5 **Kawada M**, Arihiro A, Mizoguchi E. Insights from advances in research of chemically induced experimental models of human inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 5581-5593 [PMID: 17948932 DOI: 10.3748/wjg.v13.i42.5581]
- 6 **da Silva MV**, Marosti AR, Mendes CE, Palombit K, Castelucci P. Submucosal neurons and enteric glial cells expressing the P2X7 receptor in rat experimental colitis. *Acta Histochem* 2017; **119**: 481-494 [PMID: 28501138 DOI: 10.1016/j.acthis.2017.05.001]
- 7 **da Silva MV**, Marosti AR, Mendes CE, Palombit K, Castelucci P. Differential effects of experimental ulcerative colitis on P2X7 receptor expression in enteric neurons. *Histochem Cell Biol* 2015; **143**: 171-184 [PMID: 25201348 DOI: 10.1007/s00418-014-1270-6]
- 8 **Linden DR**, Couvrette JM, Ciolino A, McQuoid C, Blaszyk H, Sharkey KA, Mawe GM. Indiscriminate loss of myenteric neurones in the TNBS-inflamed guinea-pig distal colon. *Neurogastroenterol Motil* 2005; **17**: 751-760 [PMID: 16185315 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00703.x]
- 9 **Neunlist M**, Aubert P, Toquet C, Oreshkova T, Barouk J, Lehur PA, Schemann M, Galmiche JP. Changes in chemical coding of myenteric neurones in ulcerative colitis. *Gut* 2003; **52**: 84-90 [PMID: 12477766 DOI: 10.1136/gut.52.1.84]
- 10 **Poli E**, Lazzaretti M, Grandi D, Pozzoli C, Coruzzi G. Morphological and functional alterations of the myenteric plexus in rats with TNBS-induced colitis. *Neurochem Res* 2001; **26**: 1085-1093 [PMID: 11699935 DOI: 10.1023/a:1012313424144]
- 11 **McCready FJ**, Barga JA. Involvement of the ileum in chronic ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1949; **240**: 119-127 [PMID: 18108072 DOI: 10.1056/nejm194901272400401]
- 12 **Antonoli L**, Blandizzi C, Giron MC. Enteric purinergic signaling: Shaping the “brain in the gut”. *Neuropharmacology* 2015; **95**: 477-478 [PMID: 25981956 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.04.021]
- 13 **Antonoli L**, Colucci R, Pellegrini C, Giustarini G, Tuccori M, Blandizzi C, Fornai M. The role of purinergic pathways in the pathophysiology of gut diseases: pharmacological modulation and potential therapeutic applications. *Pharmacol Ther* 2013; **139**: 157-188 [PMID: 23588157 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.04.002]
- 14 **Antonoli L**, Giron MC, Colucci R, Pellegrini C, Sacco D, Caputi V, Orso G, Tuccori M, Scarpignato C, Blandizzi C, Fornai M. Involvement of the P2X7 purinergic receptor in colonic motor dysfunction associated with bowel inflammation in rats. *PLoS One* 2014; **9**: e116253 [PMID: 25549098 DOI: 10.1371/journal.pone.0116253]
- 15 **Burnstock G**. Purinergic signalling and disorders of the central nervous system. *Nat Rev Drug Discov* 2008; **7**: 575-590 [PMID: 18591979 DOI: 10.1038/nrd2605]
- 16 **Burnstock G**, Straub RW, Bolis L. A basis for distinguishing two types of purinergic receptor. In: Straub RW, Bolis L. Cell membrane receptors for drugs and hormones: a multidisciplinary approach. Straub RW, Bolis L. New York: Raven Press, 1978: 107-118
- 17 **Burnstock G**. The journey to establish purinergic signalling in the gut. *Neurogastroenterol Motil* 2008; **20** Suppl 1: 8-19 [PMID: 18402638 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01107.x]
- 18 **North RA**, Surprenant A. Pharmacology of cloned P2X receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; **40**: 563-580 [PMID: 10836147 DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.40.1.563]

- 19 **Abbracchio MP**, Burnstock G, Verkhatsky A, Zimmermann H. Purinergic signalling in the nervous system: an overview. *Trends Neurosci* 2009; **32**: 19-29 [PMID: 19008000 DOI: 10.1016/j.tins.2008.10.001]
- 20 **Di Virgilio F**, Chiozzi P, Falzoni S, Ferrari D, Sanz JM, Venketaraman V, Baricordi OR. Cytolytic P2X purinoceptors. *Cell Death Differ* 1998; **5**: 191-199 [PMID: 10200464 DOI: 10.1038/sj.cdd.4400341]
- 21 **Volonté C**, D'Ambrosi N. Membrane compartments and purinergic signalling: the purinome, a complex interplay among ligands, degrading enzymes, receptors and transporters. *FEBS J* 2009; **276**: 318-329 [PMID: 19076212 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2008.06793.x]
- 22 **Hu HZ**, Gao N, Lin Z, Gao C, Liu S, Ren J, Xia Y, Wood JD. P2X(7) receptors in the enteric nervous system of guinea-pig small intestine. *J Comp Neurol* 2001; **440**: 299-310 [PMID: 11745625 DOI: 10.1002/cne.1387]
- 23 **Palombit K**, Mendes CE, Tavares-de-Lima W, Silveira MP, Castelucci P. Effects of ischemia and reperfusion on subpopulations of rat enteric neurons expressing the P2X7 receptor. *Dig Dis Sci* 2013; **58**: 3429-3439 [PMID: 23990036 DOI: 10.1007/s10620-013-2847-y]
- 24 **Remy M**, Thaler S, Schumann RG, May CA, Fiedorowicz M, Schuettauf F, Grüterich M, Priglinger SG, Nentwich MM, Kampik A, Haritoglou C. An in vivo evaluation of Brilliant Blue G in animals and humans. *Br J Ophthalmol* 2008; **92**: 1142-1147 [PMID: 18653608 DOI: 10.1136/bjo.2008.138164]
- 25 **Burnstock G**, Volonté C. Pharmacology and therapeutic activity of purinergic drugs for disorders of the nervous system. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012; **11**: 649-651 [PMID: 22963433 DOI: 10.2174/187152712803581137]
- 26 **Jiang LH**, Mackenzie AB, North RA, Surprenant A. Brilliant blue G selectively blocks ATP-gated rat P2X(7) receptors. *Mol Pharmacol* 2000; **58**: 82-88 [PMID: 10860929 DOI: 10.1124/mol.58.1.82]
- 27 **Figliuolo VR**, Savio LEB, Safya H, Nanini H, Bernardazzi C, Abalo A, de Souza HSP, Kanellopoulos J, Bobé P, Coutinho CMLM, Coutinho-Silva R. P2X7 receptor promotes intestinal inflammation in chemically induced colitis and triggers death of mucosal regulatory T cells. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017; **1863**: 1183-1194 [PMID: 28286160 DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.03.004]
- 28 **Peng W**, Cotrina ML, Han X, Yu H, Bekar L, Blum L, Takano T, Tian GF, Goldman SA, Nedergaard M. Systemic administration of an antagonist of the ATP-sensitive receptor P2X7 improves recovery after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; **106**: 12489-12493 [PMID: 19666625 DOI: 10.1073/pnas.0902531106]
- 29 **Palombit K**, Mendes CE, Tavares-de-Lima W, Barreto-Chaves ML, Castelucci P. Blockage of the P2X7 Receptor Attenuates Harmful Changes Produced by Ischemia and Reperfusion in the Myenteric Plexus. *Dig Dis Sci* 2019; **64**: 1815-1829 [PMID: 30734238 DOI: 10.1007/s10620-019-05496-8]
- 30 **Bell CJ**, Gall DG, Wallace JL. Disruption of colonic electrolyte transport in experimental colitis. *Am J Physiol* 1995; **268**: G622-G630 [PMID: 7733288 DOI: 10.1152/ajpgi.1995.268.4.G622]
- 31 **Erdogan B**, Isiksoy S, Dundar E, Pasaoglu O, Bal C. The effects of sodium phosphate and polyethylene glycol-electrolyte bowel preparation solutions on 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in the rat. *Exp Toxicol Pathol* 2003; **55**: 213-220 [PMID: 14620544 DOI: 10.1078/0940-2993-00318]

- 32 **Fabia R**, Ar'Rajab A, Johansson ML, Willén R, Andersson R, Molin G, Bengmark S. The effect of exogenous administration of *Lactobacillus reuteri* R2LC and oat fiber on acetic acid-induced colitis in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1993; **28**: 155-162 [PMID: 8382837 DOI: 10.3109/00365529309096063]
- 33 **Cooper HS**, Murthy SN, Shah RS, Sedergran DJ. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab Invest* 1993; **69**: 238-249 [PMID: 8350599]
- 34 **Nooh HZ**, Nour-Eldien NM. The dual anti-inflammatory and antioxidant activities of natural honey promote cell proliferation and neural regeneration in a rat model of colitis. *Acta Histochem* 2016; **118**: 588-595 [PMID: 27378376 DOI: 10.1016/j.acthis.2016.06.006]
- 35 **Jacobson K**, McHugh K, Collins SM. The mechanism of altered neural function in a rat model of acute colitis. *Gastroenterology* 1997; **112**: 156-162 [PMID: 8978354 DOI: 10.1016/s0016-5085(97)70230-0]
- 36 **Elson CO**, Sartor RB, Targan SR, Sandborn WJ. Challenges in IBD Research: updating the scientific agendas. *Inflamm Bowel Dis* 2003; **9**: 137-153 [PMID: 12792219 DOI: 10.1097/00054725-200305000-00001]
- 37 **Sanovic S**, Lamb DP, Blennerhassett MG. Damage to the enteric nervous system in experimental colitis. *Am J Pathol* 1999; **155**: 1051-1057 [PMID: 10514387 DOI: 10.1016/s0002-9440(10)65207-8]
- 38 **Boyer L**, Ghoreishi M, Templeman V, Vallance BA, Buchan AM, Jevon G, Jacobson K. Myenteric plexus injury and apoptosis in experimental colitis. *Auton Neurosci* 2005; **117**: 41-53 [PMID: 15620569 DOI: 10.1016/j.autneu.2004.10.006]
- 39 **Winston JH**, Li Q, Sarna SK. Paradoxical regulation of ChAT and nNOS expression in animal models of Crohn's colitis and ulcerative colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; **305**: G295-G302 [PMID: 23681475 DOI: 10.1152/ajpgi.00052.2013]
- 40 **Gulbransen BD**, Bashashati M, Hirota SA, Gui X, Roberts JA, MacDonald JA, Muruve DA, McKay DM, Beck PL, Mawe GM, Thompson RJ, Sharkey KA. Activation of neuronal P2X7 receptor-pannexin-1 mediates death of enteric neurons during colitis. *Nat Med* 2012; **18**: 600-604 [PMID: 22426419 DOI: 10.1038/nm.2679]
- 41 **Franke H**, Krügel U, Illes P. P2 receptors and neuronal injury. *Pflugers Arch* 2006; **452**: 622-644 [PMID: 16645849 DOI: 10.1007/s00424-006-0071-8]
- 42 **Geboes K**, Collins S. Structural abnormalities of the nervous system in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Neurogastroenterol Motil* 1998; **10**: 189-202 [PMID: 9659662 DOI: 10.1046/j.1365-2982.1998.00102.x]
- 43 **Mihara H**, Boudaka A, Shibasaki K, Yamanaka A, Sugiyama T, Tominaga M. Involvement of TRPV2 activation in intestinal movement through nitric oxide production in mice. *J Neurosci* 2010; **30**: 16536-16544 [PMID: 21147993 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4426-10.2010]
- 44 **Gulbransen BD**, Sharkey KA. Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; **9**: 625-632 [PMID: 22890111 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.138]
- 45 **Gulbransen BD**, Christofi FL. Are We Close to Targeting Enteric Glia in Gastrointestinal Diseases and Motility Disorders? *Gastroenterology* 2018; **155**: 245-251 [PMID: 29964042 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.050]

46 **Hofman P**, Cherfils-Vicini J, Bazin M, Ilie M, Juhel T, Hébuterne X, Gilson E, Schmid-Alliana A, Boyer O, Adriouch S, Vouret-Craviari V. Genetic and pharmacological inactivation of the purinergic P2RX7 receptor dampens inflammation but increases tumor incidence in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cancer Res* 2015; **75**: 835-845 [PMID: 25564520 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1778]

47 **Mihara H**, Boudaka A, Tominaga M, Sugiyama T. Transient Receptor Potential Vanilloid 4 Regulation of Adenosine Triphosphate Release by the Adenosine Triphosphate Transporter Vesicular Nucleotide Transporter, a Novel Therapeutic Target for Gastrointestinal Baroreception and Chronic Inflammation. *Digestion* 2020; **101**: 6-11 [PMID: 31770754 DOI: 10.1159/000504021]

INFLUÊNCIA DOS BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO E NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Data de aceite: 01/08/2022

Data de submissão: 27/06/2022

Rai Pereira de Paula

Discente do Curso de Biomedicina do Centro
Universitário Unifanor Wyden
Fortaleza-Ceará
<http://lattes.cnpq.br/7628180529921792>

Carolina de Araújo Viana

Docente do Centro Universitário Unifanor
Wyden
Fortaleza-Ceará
<http://lattes.cnpq.br/6316639641331947>

RESUMO: Introdução: O câncer de próstata é o segundo tipo de câncer que mais afeta os homens, sendo este uma neoplasia maligna classificada como um adenocarcinoma. Os marcadores tumorais são fundamentais para o estudo do diagnóstico e prevenção contra o desenvolvimento do câncer, visto que facilitam o diagnóstico precoce, bem como proporcionam um tratamento válido para o paciente. O câncer de próstata (CaP), apresenta sintomas iniciais característicos, como a dificuldade de urinar e sensações perceptíveis de que não urinou totalmente. Desta forma, o objetivo deste trabalho é apresentar a importância dos marcadores tumorais para o diagnóstico e no tratamento clínico precoce do câncer de próstata para a conscientização dos homens, alertando para que, não tenham receio de realizar os exames. **Metodologia:** Trata-se de um estudo

exploratório, realizado em novembro de 2021 baseado em artigos de abordagem quantitativas e analíticas, que apresentassem as seguintes palavras-chave, Biomarcadores, Diagnósticos e Próstata. **Resultados e Discussões:** Segundo a pesquisa realizada, os principais biomarcadores encontrados, para auxiliar na busca de diagnóstico precoce para o câncer de próstata, foram o PCA3 (antígeno do câncer de próstata), este marcador é referente a um gene 3 do câncer de próstata que realiza diagnóstico de forma eficaz que, no que lhe concerne, não necessitando da realização do exame PSA – que corresponde como um marcador pré-requisito para um tratamento eficaz sendo acessível para o monitoramento desta doença. Conforme os pesquisadores da literatura este antígeno torna-se bastante viável para o rastreamento do câncer de próstata em homens assintomáticos, ou seja, a sua principal característica é maior sensibilidade e especificidade, em relação ao PSA total. Ainda, segundo as pesquisas, outra proteína também se mostrou bastante eficiente como marcadora para o CaP, a CRISP3, uma proteína secretora rica em cisteína, produzida no aparelho reprodutor masculino, cuja função está relacionada com a fertilização de esperma. Esta proteína mostrou-se capaz de inibir a proliferação de subgrupos das linhagens de células do câncer de próstata, mesmo que esta proteína não seja tão favorável quanto os diversos marcadores, o PSA é mais confiável e benéfico para o diagnóstico. **Conclusão:** Em consequência, as funcionalidades e características dos marcadores tumorais no câncer de próstata são benéficos e ajudam no diagnóstico e no prognóstico. Contudo,

o estudo exploratório conclui-se com suas expectativas a determinação da importância dos marcadores tumorais para o diagnóstico e tratamento clínico precoce do câncer de próstata com o monitoramento específico em relação à sensibilidade dos marcadores. Deste modo, combate o tabu sobre o exame antígeno específico prostático (PSA), pois estes fazem com que o CaP., situa-se em sua expansão regular, necessitando de investigações e na propagação de informações coerentes para a interrupção no tratamento eficaz do câncer de próstata.

PALAVRAS-CHAVE: Biomarcadores. Diagnóstico. Próstata.

INFLUENCE OF BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PROSTATE CANCER

ABSTRACT: Introduction: Prostate cancer is the second type of cancer that most affects men, being a malignant neoplasm classified as an adenocarcinoma. Tumor markers are essential for the study of diagnosis and prevention against the development of cancer, as they facilitate early diagnosis, as well as provide a valid treatment for the patient. Prostate cancer (PCa) has characteristic initial symptoms, such as difficulty urinating and noticeable sensations that you haven't urinated completely. In this way, the objective of this work is to present the importance of tumor markers for the diagnosis and early clinical treatment of prostate cancer for the awareness of men, warning that they are not afraid to perform the exams. **Methodology:** This is an exploratory study, carried out in November 2021, based on articles with a quantitative and analytical approach, which presented the following keywords, Biomarkers, Diagnostics and Prostate. **Results and Discussions:** According to the research carried out, the main biomarkers found, to assist in the search for an early diagnosis for prostate cancer, were PCA3 (prostate cancer antigen), this marker refers to a gene 3 of prostate cancer that performs diagnosis effectively that, as far as it is concerned, does not require the performance of the PSA test - which corresponds to a pre-requisite marker for an effective treatment being accessible for the monitoring of this disease. According to the researchers in the literature, this antigen becomes quite viable for screening for prostate cancer in asymptomatic men, that is, its main characteristic is greater sensitivity and specificity, in relation to total PSA. Still, according to research, another protein was also shown to be quite efficient as a marker for CaP, CRISP3, a cysteine-rich secretory protein produced in the male reproductive system, whose function is related to sperm fertilization. This protein was shown to be able to inhibit the proliferation of subgroups of prostate cancer cell lines, even though this protein is not as favorable as the various markers, PSA is more reliable and beneficial for diagnosis. **Conclusion:** Consequently, the features and characteristics of tumor markers in prostate cancer are beneficial and help in diagnosis and prognosis. However, the exploratory study concludes with its expectations the determination of the importance of tumor markers for the diagnosis and early clinical treatment of prostate cancer with specific monitoring in relation to the sensitivity of the markers. In this way, it fights the taboo on the prostate-specific antigen (PSA) test, as these make the PCa is in its regular expansion, requiring investigations and the propagation of coherent information for the interruption in the effective treatment of cancer of prostate.

KEYWORDS: Biomarkers. Diagnosis. Prostate.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é caracterizado pelo aumento desordenado da próstata, glândula localizada na parte baixa do abdômen, e integrante do sistema reprodutor masculino. No Brasil, a taxa de incidência consta-se bastante alta em comparação aos outros países em desenvolvimento. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), este tipo de câncer afeta principalmente a terceira idade, ou seja, homens na faixa etária de 60 anos ou mais, abrangendo cerca de 75% dos casos no mundo. Os marcadores tumorais são fundamentais para o estudo do diagnóstico e prevenção do desenvolvimento do câncer, pois irão facilitar não só o diagnóstico, mas também no tratamento mais válido para o paciente. Os marcadores são substâncias, produzidas por tecidos neoplásicos, que podem ser analisados por vários tipos de métodos, como bioquímicos, imunológicos ou moleculares, obtidos em fluidos corporais e, principalmente, tecidos que sofreram neoplasias. O câncer de próstata (CaP), apresenta-se sintomas iniciais característicos, como a dificuldade de urinar e a sensação perceptível de que não urinou totalmente. O aumento da incidência da doença está relacionado ao receio de não realizar os exames específicos, a falta de conhecimento, preconceito e até mesmo devido a casos assintomáticos, estes, portanto estão mais suscetíveis à proliferação do câncer (JÚNIOR, 2015). É necessário a orientação para que os homens não deixem de fazer os exames, visto que, irão influenciar no diagnóstico e tratamento, bem como, conhecerem os diversos marcadores, como o PSA (Antígeno Prostático Específico), o PAP (fosfate ácida), o PCA3 (antígeno específico da próstata 3) e a glicoproteína CRISP3, estes biomarcadores favorecem no combate ao CaP. Deve-se reconhecer o tecido da próstata para determinação da neoplasia, entre benigna ou maligna. Os epitélios da próstata do homem são divididos em células basais, luminais e neuroendócrinas. Notório que, a prevenção desta doença é realizada através da orientação dos homens com a faixa etária a partir dos 40 anos, pois é necessário regularmente realizar um diagnóstico precoce através de rastreamento para obtenção dos fatores que irão reduzir o desenvolvimento da doença (RODRIGUES et al., 2013). Ainda, na determinação do CaP, existe um marcador sanguíneo, a calicreína 2 humanas, uma serino-protease que se manifesta em um grau bastante elevado na próstata quando o homem apresenta esta neoplasia maligna. Neste marcador apresenta-se 80% de homologia com a sequência de aminoácidos do PSA (antígeno prostático específico), entretanto, expressa-se pelo epitélio da próstata numa quantidade 50–100 vezes menor que o exame de PSA (GOMES et al., 2020). Desta forma, o objetivo deste trabalho é apresentar a importância dos marcadores tumorais para o diagnóstico e no tratamento clínico precoce do câncer de próstata para a conscientização dos homens, alertando para que, não tenham receio de realizar os exames.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório da literatura, elaborado em novembro de 2021. Foram utilizados artigos que se apresentavam as seguintes palavras-chave: Biomarcadores, Diagnóstico e Próstata. A abordagem foi quantitativa, sendo um tipo de estudo foi descritivo e analítico. Os mesmos foram publicados entre 2013 e 2021, resultando em quatro artigos e uma tese no contexto de uma abordagem sobre a influência dos biomarcadores no diagnóstico e tratamento do câncer de próstata.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo as pesquisas realizadas foi possível observar que existem inúmeros métodos de biomarcadores responsáveis por auxiliar na busca do diagnóstico precoce para o câncer de próstata, dentre eles, podemos citar o PCA3 (antígeno do câncer de próstata). Este marcador representa o gene 3 do câncer de próstata e visa realizar diagnósticos eficazes que no que lhe concerne, não necessitam da realização do exame PSA, que corresponde como um marcador pré-requisitado para um tratamento eficaz sendo acessível para o monitoramento desta doença. Conforme os pesquisadores, este antígeno torna-se bastante viável para o rastreamento do câncer de próstata em homens assintomáticos, ou seja, a sua principal característica é a maior sensibilidade e especificidade quanto em relação ao PSA total. Entretanto, o marcador PCA3 está em estudos por cientistas, pois conforme (GOMES, 2020) nota-se que este marcador tem características com benefícios para o diagnóstico do CaP., podendo inclusive, suprir o PSA. Ademais, há vários questionamentos sobre outras categorias de marcadores, destacando-se os miRNAS (minúsculas sequências de RNA que não são codificadas) podendo atuar na regulação gênica bem específica que irá contribuir para análises de diagnósticos do desenvolvimento do câncer de próstata. Neste sentido, este biomarcador está em volta do tecido do câncer de próstata, ou seja, segundo o (PAIVA, 2020) relata-se a importância desta expressão como um marcador bastante equivalente em comparação com os estudos analisados em estatísticas, pois foram observados 228 miRNAS em sua contagem de 56 tecidos do câncer de próstata e em 6 tecidos normais. No entanto, de acordo com estas análises podem ser observadas que, a comparação foi surpreendente com 39 miRNAS positivas e que seis foram totalmente negativa ao estudo. Além disso, em conformidade com (CARVALHO, 2021), demonstrou-se que uma determinada proteína como marcador para o CaP., a CRISP3, ou seja, proteína caracterizada por ser benéfica e secretora em cisteína. Logo que, desenvolvida no aparelho reprodutor masculina e sua função está relacionada com a fertilização de esperma, pois esta proteína pode instituir a proliferação dos seus subgrupos nas linhagens de células do câncer de próstata. Mesmo que esta proteína não seja tão favorável quanto os diversos marcadores, o PSA é mais confiável e

benéfico para o diagnóstico em comparação aos outros tipos de marcadores, pois neste sentido na avaliação clínica as pesquisas e os estudos sobre a enfermidade do câncer com os seus marcadores tumorais no aumento da tecnologia computacional com ajuda da genética, biologia molecular e da bioquímica, torna-se equivalente para as possibilidades de novos diagnósticos e prognósticos.

CONCLUSÃO

Em consequência, as funcionalidades e características dos marcadores tumorais no câncer de próstata são benéficos e ajudam no diagnóstico e no prognóstico. No entanto, para os diversos exames de diagnóstico, nota-se que, o PSA e outros biomarcadores como o PCA3 favorecem no contexto com o desenvolvimento de pesquisas para determinação positivas dos tratamentos do câncer. Entretanto, os estudos relataram que os marcadores tumorais tendem a suprir as expectativas iniciais para o desenvolvimento do prognóstico e influenciando gradativamente ações em combate ao câncer de próstata. Contudo, o estudo exploratório conclui-se com suas expectativas a determinação da importância dos marcadores tumorais para o diagnóstico e tratamento clínico precoce do câncer de próstata com o monitoramento específico em relação à sensibilidade dos marcadores. Deste modo, combate o tabu sobre o exame antígeno específico prostático (PSA), pois estes fazem com que o CaP., situa-se em sua expansão regular, necessitando de investigações e na propagação de informações coerentes para a interrupção no tratamento eficaz do câncer de próstata.

REFERÊNCIAS

RODRIGUES, Romir et al. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E DIAGNÓSTICOS DO CARCINOMA PROSTÁTICO. *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 6, n. 1, p. 131-140, jan./abr. 2013 - ISSN 1983-1870.

GOMES, I.M.M et al. A IMPORTÂNCIA DO EXAME PSA – ANTÍGENO ESPECÍFICO – PARA A PREVENÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA. *Braz. J. of Develop.*, Curitiba, v. 6, n.12, p. 94184-94195 dec. (2020).

CARVALHO, A.P. et al. GLICOPROTEÍNA CRISP3: UM BOM BIOMARCADOR PARA CÂNCER DE PRÓSTATA?. *J Bras Patol Med Lab.* 2021; 57: 1-7.

JÚNIOR, A.J.B. et al. CÂNCER DE PRÓSTATA: MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*, v.10, n.3, pp. 40-46 (2015).

PAIVA, R.M. AVALIAÇÃO DE MICRORNAS COMO BIOMARCADORES MOLECULARES NO CÂNCER DE PRÓSTATA. LUME REPOSITÓRIO DIGITAL, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Instituto de Ciências Básicas da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia.

CAPÍTULO 6

ASSOCIAÇÃO DO HPV E O CÂNCER BUCAL

Data de aceite: 01/08/2022

Ana Carla Rodrigues Soares

Biomédica pela Faculdade ICESP
Brasília, DF, Brasil

Leonardo Araújo Andrade

Professor de Cirurgia da Universidade Paulista
Goiânia-GO, Brasil

Olegário Antônio Teixeira Neto

Professor de Periodontia da Universidade
Paulista
Goiânia-GO, Brasil

Cláudio Maranhão Pereira

Doutor em Estomatopatologia – FOP/
UNICAMP; Professor de Patologia Oral,
Estomatologia e Farmacologia do curso de
Odontologia – ICESP
Brasília

RESUMO: Objetivo: Descrever a associação do HPV na carcinogênese do câncer bucal e o seu papel na evolução desta doença. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica aonde foram pesquisados 40 artigos em bases nacionais e internacionais (SciELO e Pubmed) e inclusos 19 de relevância ao tema. **Revisão de Literatura:** O HPV possui 120 subtipos de vírus, sendo considerado o responsável pelo desenvolvimento de uma variedade de neoplasias malignas, entre elas em cavidade oral. Este vírus tem tropismo pelo tecido epitelial, de ordem genética e patogênese multifatorial, onde podemos apontar o tabagismo e alcoolismo, ou associa-

la ao sexo orogenital. Outro fator é pelo DNA do HPV apresentarem uma modificação do padrão de expressão das proteínas controladoras do ciclo celular (p16 e p53), ligado ao programa de diferenciação celular da célula hospedeira. **Conclusões:** Não há consenso no real papel do HPV e a carcinogênese do câncer oral. Apesar da presença do vírus nestas neoplasias o seu papel ainda necessita ser elucidado.

PALAVRAS-CHAVE: HPV; Câncer Oral; Neoplasia Oral.

ASSOCIATION OF THE HPV AND ORAL CANCER

ABSTRACT: Objective: To describe the association of HPV in oral cancer carcinogenesis and its role in the evolution of this disease. Methodology: It is a bibliographical review where 40 articles were searched in national and international databases (SciELO and Pubmed) and included 19 of relevance to the theme. Literature Review: HPV has 120 virus subtypes, being considered the responsible for the development of a variety of malignancies, among them in oral cavity. This virus has epithelial tissue tropism, of genetic order and multifactorial pathogenesis, where we can point out smoking and alcoholism, or associate it with orogenital sex. Another factor is that HPV DNA present a modification of the expression pattern of the cell cycle controlling proteins (p16 and p53), linked to the cell differentiation program of the host cell. Conclusions: There is no consensus on the real role of HPV and oral cancer carcinogenesis. Despite the presence of the virus in these neoplasias its role still needs to be elucidated.

KEYWORDS: HPV; Oral Cancer; Oral Neoplasm.

INTRODUÇÃO

Câncer é uma enfermidade caracterizada pelo crescimento desordenado do número de células, em decorrência do descontrole da divisão celular e conseqüente invasão de órgãos e tecidos podendo, desta forma, alastrar-se para outras partes do corpo. Quando ocorre primariamente em tecidos epiteliais (pele ou mucosa) é denominado de Carcinoma, quando no tecido conjuntivo (osso, músculo, cartilagem, etc) é denominado Sarcoma^{1,2}.

O câncer de boca engloba um conjunto de neoplasias que acometem a cavidade bucal em suas mais variadas etiologias e aspectos histopatológicos, estando entre os dez tipos de neoplasias malignas mais frequentes na população brasileira, sendo o quinto mais incidente em homens e o sétimo em mulheres. As taxas de incidência e mortalidade são preocupantes, estando entre as mais elevadas do mundo, com o carcinoma de células escamosas (CCE) correspondendo de 90% a 95% dos casos de câncer de boca^{3,4}.

É considerada uma doença multifatorial decorrente de fatores genéticos, ambientais ou infecciosos, isolados ou em associação, causadores de alterações citogenéticas que progridem através de uma seqüência de mutações somáticas, resultando em proliferação celular descontrolada. Embora muitas pessoas estejam expostas a estes fatores, apenas uma pequena parte delas desenvolve esta doença. Além disso, tem sido cada vez maior o número de casos em indivíduos jovens e/ou sem os referidos hábitos de risco que apresentam tal enfermidade. Tais fatos sugerem que outros fatores, dentre eles os vírus, podem ter um papel na carcinogênese bucal^{5,6}.

Papilomavírus humano (HPV) é um vírus que possui tropismo pelo tecido epitelial. Existem mais de 120 subtipos que podem associa-se frequentemente com neoplasias benignas e malignas. Em cavidade oral os HPV dos tipos 6 e 11 podem estar associados a lesões benignas orais e os tipos 16 e 18 com lesões pré-cancerígenas e carcinoma espinocelular de boca (CEB)¹.

Apesar do aprimoramento das técnicas de detecção do HPV nas lesões de mucosa oral, o seu envolvimento direto com os carcinomas orais ainda não foi devidamente comprovado. Porém, considerando, a prevalência do HPV confirmada nas lesões associadas ao vírus, sua participação na carcinogênese não pode ser descartada^{1,7}.

A maior parte das neoplasias malignas relacionadas ao HPV apresenta o DNA de algum tipo destes vírus de alto risco integrado ao genoma das células do hospedeiro. Os HPV de alto risco expressam os genes virais E6 e E7, que codificam as oncoproteínas de mesmo nome, e, individualmente, são capazes de imortalizar as células infectadas pelo vírus. Várias funções são atribuídas as oncoproteínas E6 e E7, como a interação entre E6 e o supressor tumoral p53, e a degradação do supressor tumoral retinoblastoma (RB) mediada por E7⁸.

A detecção do carcinoma de células escamosas da cavidade bucal nas fases iniciais da tumorigênese aumenta as chances de cura. No entanto, a maioria dos casos apresenta-se em estágio avançado no momento do diagnóstico. Embora tenham ocorrido avanços no tratamento, nas últimas décadas a taxa de sobrevivência não aumentou significativamente, mantendo-se entre 50-55%, em um período de 5 anos⁹.

Tendo em vista o aumento da incidência das neoplasias bucais associados ao HPV, faz-se necessário verificar e esclarecer a relação do vírus nessas neoplasias. Isto posto, esse estudo objetiva-se através de uma revisão de literatura atual investigar essa possível influência da participação do HPV no desenvolvimento da carcinogênese bucal.

METODOLOGIA

Revisão bibliográfica narrativa-retrospectiva em artigos e monografias encontrados nos bancos de dados Scielo e PubMed. Foram pesquisados 40 artigos e selecionados 19 artigos de relevância ao tema.

Foram inclusos no presente trabalho artigos científicos nacionais e internacionais, com no máximo 10 anos de divulgação que possuem informações atualizadas sobre o assunto e o avanço nas pesquisas, utilizando as seguintes palavras chaves: HPV; Neoplasia Bucal; Câncer Oral.

REVISÃO DE LITERATURA

Características e Ciclo do HPV

Papilomavírus Humanos (HPV) pertence à família *Papillomaviridae*. É um vírus de DNA circular de fita dupla com aproximadamente 7.200 a 8.000 pares de bases. São vírus pequenos, não envelopados, como capsídeo icosaédrico com um diâmetro de 52-55 nm, não revestido por um envelope lipídico, possuindo 72 capsômeros e determinantes antigênicos espécies-específicas na superfície externa e internamente^{7, 8, 10}.

De acordo com a função do genoma do HPV, o mesmo pode ser dividido em região precoce (E ou *Early*), região tardia (L ou *Late*) e região de controle (LCR ou *LongControlRegion*). A região precoce (E) codifica os genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7 responsáveis pela síntese das proteínas de mesmo nome, e a região tardia (L) codificam os genes L1 e L2 associado à formação e maturação do capsídeo viral. Os genes precoces (E) são expressos logo após a infecção, apresentam a função de regular a replicação e a expressão do DNA viral. Alguns destes genes precoces (E5, E6 e E7) estão relacionados com a transformação celular, naqueles casos de HPV com potencial oncogênico^{2, 11}.

Baseando-se na sequência de seus nucleotídeos, mais de 120 tipos de HPV foram completamente sequenciados até então. Estes HPV são classificados em alto ou baixo risco, de acordo com o potencial oncogênico, ou seja, conforme sua capacidade em induzir

a transformação neoplásica. Dentre os HPV de alto risco são encontrados os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 66, 68, 13, 73 e 82, sendo os tipos 16 e 18 os mais frequentes em neoplasias malignas de colo uterino (70% dos casos). Dentre os diferentes tipos de HPV são considerados os de baixo risco os tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81, sendo os 6 e 11 os mais frequentes na cavidade oral⁸.

O HPV é incapaz de penetrar através de epitélio escamoso intacto. Infecta, in-vivo, a camada celular basal da pele ou mucosa mitoticamente ativa, por meio de micro abrasões ou feridas no epitélio. Dissemina-se pelo contato direto célula-célula sem uma viremia clássica. No entanto, grande parte das infecções é eliminada pelo sistema imune, não resultando em doença clínica. Quando o sistema imunológico não consegue frear a invasão do vírus, ocorre interação entre o capsídeo viral e a membrana citoplasmática da célula do hospedeiro ocasionando a penetração e desnudamento do ácido nucléico viral^{7, 8}.

A infecção da mucosa oral, bem como a patogenia das lesões orais associadas ao HPV, ainda não é completamente conhecida, podendo a infecção ocorrer durante a gravidez, no parto vaginal, por autoinoculação ou sexo oral. Parece que a saliva tem papel protetor devido à presença de agentes antimicrobianos como lisozimas, lactoferrina, imunoglobulina A (IgA) e citocinas podendo explicar a baixa transmissibilidade pela autoinoculação e pelo sexo orogenital. Apesar da frequência do vírus variar de 0% a 100% em indivíduos normais sugere-se a possibilidade de a mucosa oral atuar como reservatório^{1, 7}.

Estudos demonstram que, após a infecção, o vírus mantém seu genoma com um baixo número de cópias sob a forma epissomal nas células da camada basal. Nesta fase, há um baixo nível de expressão dos genes E6, E7, E1 e E2, suficiente para a manutenção genômica do vírus. Nesta fase mais tardia, os genes L1 e L2 codificam as proteínas do capsídeo viral e são expressos nos grupos de células com maior expressão do gene E4, importante na alteração da matriz intracelular, maturação e replicação do vírus. A montagem dos *virions* e o empacotamento do DNA celular ocorrem na camada superficial. A formação e liberação de partículas virais completas ocorrem na superfície do epitélio sem lisar as células hospedeiras, caracterizando o ciclo produtivo da infecção pelo HPV¹².

A transcrição de E1 e E2 causa repressão de E6 e E7, permitindo a função de supressão tumoral da proteína p53 e da proteína retinoblastoma (pRb), mantendo a homeostase epitelial. Se não há transcrição de E1 e E2, os oncogenes E6 e E7 estarão disponíveis para, respectivamente, ligarem-se às proteínas p53 e pRb, inibindo a ação desses fatores celulares. Os genes E6 e E7, além de envolvidos na manutenção epissomal do genoma do HPV, codificam oncoproteínas que podem induzir a transformação da célula hospedeira. A proteína E6 do HPV de alto risco é suficiente para induzir e manter a transformação celular e tem sido identificada como ligante da p53, causando sua degradação via proteassoma 26S, o que compromete a integridade do DNA replicado, causando danos ao DNA e instabilidade cromossômica. Oncoproteínas E6 em HPV de baixo risco também podem se ligar à p53, mas com muito menos afinidade e não causam sua degradação¹.

A oncoproteína E7 se liga à pRb e inativa sua função por prevenir a ligação de pRb ao fator de transcrição E2F, podendo também degradá-la. Em células com aumento da expressão da proteína E7, a inspeção do controle da transição da fase G1 para S é perdida e as células continuam a atravessar no ciclo celular, levando a uma proliferação celular descontrolada¹.

NEOPLASIA BUCAL

O câncer é uma falha no processo de controle da multiplicação celular e existe indicação que a evolução da doença pode variar segundo características clínicas ou patológicas. Assim, podemos constatar que a evolução da doença em indivíduos mais velhos seja diferente dos que são acometidos pela doença quando mais jovens¹³.

A região oral compreende a cavidade oral e a orofaringe. A cavidade oral é formada por duas partes: o vestíbulo da boca e a cavidade própria da boca, que se comunica posteriormente com a orofaringe. O vestíbulo é o espaço entre os dentes ou gengiva e os lábios ou bochechas. A cavidade própria da boca é o espaço entre os arcos dentais, ocupado pela língua no repouso, limitado superiormente pelo palato. A orofaringe ou parte oral da faringe é delimitada superiormente pelo palato mole, inferiormente pela base da língua e lateralmente pelos arcos palatoglosso e palatofaríngeo, onde se localizam as tonsilas palatinas ou amígdalas¹⁴.

O CEB pode ocorrer em qualquer área da boca, porém algumas áreas são mais prevalentes como a porção posterior e lateral da língua, o assoalho bucal e o lábio, podendo ser acometidos em 50% dos casos. Áreas menos frequentes compreendem a mucosa jugal, região retromolar, gengiva, palato mole e palato duro. Justamente por serem menos frequentes podem acabar sendo tardiamente diagnosticadas. O carcinoma espinocelular ou epidermóide de boca corresponde entre 90% a 95% dos casos de câncer de boca. Por esse aspecto, para muitos autores, o termo câncer bucal refere-se especificamente ao carcinoma epidermóide^{3, 15}.

Os dois principais fatores de risco relacionados ao câncer bucal são o hábito de fumar e o consumo excessivo de bebidas alcoólicas. No entanto, outros fatores têm sido associados ao desenvolvimento do câncer de boca e orofaringe, que incluem agentes biológicos, como o HPV, higiene oral precária, história pregressa de neoplasia do trato aerodigestório e exposição à luz ultravioleta em excesso (câncer de lábio)¹⁶.

O câncer bucal traduz-se principalmente pelo surgimento de lesões na boca que não cicatrizam associadas a ausência de sintomas dolorosos, porém em estágios mais avançados a dor pode ocorrer em cerca de 40% dos pacientes, em geral quando alcançam um tamanho clínico considerável. A dor pode variar de a um leve desconforto a dores excruciantes em casos avançados, especialmente na língua. Outros sintomas comumente encontrados incluem a dor de ouvido, sangramento, mobilidade dos dentes, dificuldade para respirar, dificuldade para engolir, dificuldade para falar, trismo muscular e parestesia,

todos em fases mais avançadas da doença^{2, 15}.

O diagnóstico em estágios precoces é extremamente relevante, pois, além da chance de cura, a terapia tem baixo custo. Após esta etapa, as células tumorais continuarão a multiplicar-se, gerando o rompimento da camada basal, adentrando-se no tecido conjuntivo e nos vasos sanguíneos, o que culmina em carcinoma invasivo².

DISCUSSÃO

Recentemente inúmeras pesquisas vêm tentando estabelecer a prevalência do HPV no tecido normal, em lesões benignas e no carcinoma espinocelular da cavidade oral na tentativa de comprovar a presença do vírus em tecidos da cavidade oral e relacioná-lo à ocorrência de alterações morfológicas. A comparação entre prevalências do HPV em tecido normal e no carcinoma valorizaria a relação do HPV na gênese da determinada neoplasia. Diante da heterogeneidade dos estudos, a prevalência estimada na mucosa normal permanece inconsistente, assim como seu valor em infecções subclínica, latente e clínica pelo HPV¹⁷.

Apenas o câncer oral representou cerca de 300.000 novos casos e 145.000 mortes em 2012, com uma carga estimada de 702.000 casos prevalentes durante um período de 5 anos. A Índia é responsável por um quinto da incidência mundial de câncer bucal e um quarto da mortalidade por câncer de boca. Vários estudos epidemiológicos moleculares sugerem que a infecção dos vírus do papiloma humano (HPVs) pode estar etiológicamente envolvida em um subgrupo de cânceres de cabeça e pescoço que incluem cânceres da cavidade oral¹⁸.

Nesse sentido, o HPV tem sido atribuído como fator de risco para desenvolvimento de carcinomas oral e da orofaringe devido ao aumento do número de lesões em pacientes que não possuem fatores predisponentes bem estabelecidos para o desenvolvimento de neoplasias, como tabagismo e etilismo. Além disso, foi sugerido o envolvimento do vírus com o câncer bucal e de orofaringe, em decorrência da constatação de alterações celulares malignas ou potencialmente malignas em cavidade oral, com as mesmas características histopatológicas do câncer cervical uterino¹¹.

O contato sexual é o principal modo de transmissão do HPV. Em relação à transmissão para a cavidade oral, deve ser considerada também a via materno fetal e após o período neonatal, outros mecanismos podem estar envolvidos, como a inoculação a partir de lesões cutâneas para outro indivíduo ou auto inoculação. Alguns autores consideram que, em adultos, a principal via de contágio da infecção oral pelo HPV parece ser por meio da prática do sexo orogenital¹⁷, porém, a transmissão do trato genital para a mucosa oral ou vice-versa não está esclarecida. Outros consideram que a infecção genital pelo HPV é considerada a doença viral mais frequente na população ativa sexualmente⁷.

Existe uma associação entre uma higiene bucal deficiente e o aumento da

probabilidade de infecção pelo HPV oral. Participantes de um estudo que relataram má higiene bucal, 56% apresentaram uma maior prevalência de infecção por HPV. Aqueles que tinham doença periodontal e problemas dentários tiveram 51% e 28% de prevalência quanto à infecção por HPV oral, respectivamente. Com isso, devido o HPV penetrar na mucosa através de microlesões para infectar a cavidade oral, a saúde bucal deficiente por apresentar formação de úlceras facilita a infecção pelo vírus devido à exposição do conjuntivo¹¹.

O papel do HPV está bem reconhecido em algumas lesões bucais benignas como por exemplo no condiloma acuminado, verruga vulgar, hiperplasia epitelial focal e no papiloma. A possibilidade do câncer oral ser causado por infecção pelo HPV foi inicialmente relatada por Syrjänen em 1987. Papilomas e condilomas são causados por HPV tipos 6 ou 11, enquanto verrugas orais são associadas com os tipos 2 ou 4, mais comuns na pele. As lesões da hiperplasia epitelial focal são causadas por HPV tipos 13 e 32, apenas detectados no epitélio bucal. De modo similar às infecções anogenitais por HPV, os subtipos 6 e 11 estão associados com lesões benignas da cavidade bucal, orofaringe, laringe e mucosa sinusal, enquanto os subtipos 16 e 18 são encontrados nas lesões cancerizáveis e no carcinoma espinocelular de boca^{1, 5}.

Em infecções por vírus de alto risco, as proteínas virais E6 e E7, chamadas oncoproteínas integradas são muito ativas e interferem profundamente no ciclo celular. Isso resulta em uma divisão celular mais rápida do que em infecções por vírus de baixo risco, aumentando a probabilidade de ocorrer integração do vDNA no genoma celular. Essa integração parece ser a causa da carcinogênese. Em revisão bibliográfica sobre carcinogênese oral, foram encontradas evidências de que os HPV dos tipos 16 e 18 estão associados às proteínas precoces que se ligam, sequestram e degradam genes supressores de tumor sendo que E6 age sobre o p53 e E7 que age de forma similar com a pRB1. Observa-se ainda, que o vDNA integrado nas células tumorais após sua divisão sugere sua participação na oncogênese⁷.

Por outro lado, a ausência de DNA de HPV de qualquer carcinoma não exclui a possibilidade teórica de ter desempenhado algum papel no início da malignidade, uma vez que infecções por HPV são frequentemente transitórias. Em tal situação, o HPV pode incitar a transformação inicial em células que subsequentemente perdem suas sequências de DNA do HPV durante a carcinogênese. A carga viral local e a distribuição viral, a clonalidade da infecção pelo HPV, os mecanismos da transcrição do oncogene do HPV e o local específico da integração viral são fatores críticos para a compreensão da oncogênese do HPV; e o teste desses fatores é tão complexo e multifacetado quanto a complexidade do próprio processo¹⁹.

O diagnóstico da infecção por HPV na mucosa bucal é feito através de exames clínicos, citohistologia, anatpatologia e através das técnicas moleculares como a captura híbrida e reação de cadeia polimerase (PCR) e também através do ensaio de imunoabsorção

enzimática conhecido como teste de ELISA. Outros métodos diagnósticos estão sendo adaptados para a detecção do HPV na região oral, já que é observada a presença de coilocitos (que é considerado um critério para a infecção por HPV)¹¹. Os testes moleculares são úteis para a detecção da infecção por HPV, bem como para a monitorização da infecção após tratamento e como preditores de potencial cancerígeno ao permitir a identificação do tipo de HPV, da sua carga viral, avaliação da expressão das proteínas carcinogênicas e avaliação do processo de integração do HPV ao genoma do hospedeiro⁸.

A imunohistoquímica é uma técnica bastante específica, porém, pouco sensível, por necessitar de grandes quantidades virais com capsídeo íntegro. Essa metodologia detecta antígenos do capsídeo viral através de um anticorpo específico. Assim, atualmente, a detecção do DNA viral associado ao acúmulo de p16 por imunohistoquímica no tecido tumoral é frequentemente considerado como indicativo de HPV funcionalmente ativo nestes tumores. A partir da confirmação dessa presença e possível participação do HPV nas lesões, consegue-se distingui-las de outros carcinomas de aspecto basalóide, que apresentam comportamento biológico mais agressivo^{8,9}.

A prevenção pode ser feita por meio do incentivo ao comportamento sexual responsável, a pela introdução da vacinação contra o HPV como medida de saúde pública, muito provavelmente, também terá um impacto favorável na frequência de CEB mediado pelo HPV. A atual vacina quadrivalente contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV consiste na proteína L1 do HPV que gera um alto nível de anticorpos neutralizantes específicos do genótipo do HPV. A vacina induz não apenas uma vigorosa resposta imune humoral, mas também uma resposta da memória imune de células B que persiste por cerca de 5 anos. A vacina quadrivalente é altamente eficaz (98%) na prevenção de neoplasia intraepitelial cervical de alto grau relacionada a HPV-16 ou HPV-18, mas a vacina é muito menos eficaz em pessoas que já foram expostas a esses tipos de HPV. Está claro, portanto, que a vacinação antes do início da atividade sexual, que é certamente a principal via de transmissão, parece proporcionar os melhores benefícios preventivos¹⁹.

Por outro lado, a ausência de DNA de HPV de qualquer carcinoma não exclui a possibilidade teórica de ter desempenhado algum papel no início da malignidade, uma vez que infecções por HPV são frequentemente transitórias. Em tal situação, o HPV pode incitar a transformação inicial em células que subsequentemente perdem suas sequências de DNA do HPV durante a carcinogênese. A carga viral local e a distribuição viral, a clonalidade da infecção pelo HPV, os mecanismos da transcrição do oncogene do HPV e o local específico da integração viral são fatores críticos para a compreensão da oncogênese do HPV; e o teste desses fatores é tão complexo e multifacetado quanto a complexidade do próprio processo¹⁹.

O diagnóstico da infecção por HPV na mucosa bucal é feito através de exames clínicos, citohistologia, anatpatologia e através das técnicas moleculares como a captura híbrida e reação de cadeia polimerase (PCR) e também através do ensaio de imunoabsorção

enzimática conhecido como teste de ELISA. Outros métodos diagnósticos estão sendo adaptados para a detecção do HPV na região oral, já que é observada a presença de coilocitos (que é considerado um critério para a infecção por HPV)¹¹. Os testes moleculares são úteis para a detecção da infecção por HPV, bem como para a monitorização da infecção após tratamento e como preditores de potencial cancerígeno ao permitir a identificação do tipo de HPV, da sua carga viral, avaliação da expressão das proteínas carcinogênicas e avaliação do processo de integração do HPV ao genoma do hospedeiro⁸.

A imunohistoquímica é uma técnica bastante específica, porém, pouco sensível, por necessitar de grandes quantidades virais com capsídeo íntegro. Essa metodologia detecta antígenos do capsídeo viral através de um anticorpo específico. Assim, atualmente, a detecção do DNA viral associado ao acúmulo de p16 por imunohistoquímica no tecido tumoral é frequentemente considerado como indicativo de HPV funcionalmente ativo nestes tumores. A partir da confirmação dessa presença e possível participação do HPV nas lesões, consegue-se distingui-las de outros carcinomas de aspecto basalóide, que apresentam comportamento biológico mais agressivo^{8, 9}.

A prevenção pode ser feita por meio do incentivo ao comportamento sexual responsável, a pela introdução da vacinação contra o HPV como medida de saúde pública, muito provavelmente, também terá um impacto favorável na frequência de CEB mediado pelo HPV. A atual vacina quadrivalente contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV consiste na proteína L1 do HPV que gera um alto nível de anticorpos neutralizantes específicos do genótipo do HPV. A vacina induz não apenas uma vigorosa resposta imune humoral, mas também uma resposta da memória imune de células B que persiste por cerca de 5 anos. A vacina quadrivalente é altamente eficaz (98%) na prevenção de neoplasia intraepitelial cervical de alto grau relacionada a HPV-16 ou HPV-18, mas a vacina é muito menos eficaz em pessoas que já foram expostas a esses tipos de HPV. Está claro, portanto, que a vacinação antes do início da atividade sexual, que é certamente a principal via de transmissão, parece proporcionar os melhores benefícios preventivos¹⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem indícios da ação carcinogênica do HPV no desenvolvimento de neoplasias bucais, apesar de ainda se observar resultados inconclusivos e divergentes sobre seu real papel.

É consenso que houve uma mudança do quadro epidemiológico dos carcinomas bucais, onde fatores como idade avançada, etilismo e tabaco eram bem postos para desenvolvimento destas neoplasias, começou-se a observar estes cânceres em outros grupos de pacientes que não tinham relação a esses fatores, mas que tinham relação sexual desprotegida beneficiando a contaminação pelo HPV. Com base nisso, inúmeros novos estudos devem ser feitos para comprovar o real papel destes vírus na carcinogênese

oral e, conseqüentemente a sua influência prognóstica para estas doenças.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores alegam não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. FERRARO CTL, CANEDO NHS, OLIVEIRA SP, CARVALHO MGC, DIAS EP. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, São Paulo, 2011, Ago; 47(4): 451-459.
2. CUNHA DMR. **Câncer Bucal: Busca pela Prevenção e Diagnóstico Precoce em Grupos de Risco**. TCC de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família. Universidade Federal de Minas Gerais, 2014.
3. TEXEIRA AKM, ALMEIDA MEL, HOLANDA ME, ALMEIDA PC. Carcinoma Espinocelular da Cavidade Bucal: um Estudo Epidemiológico na Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza. **Revista Brasileira de Cancerologia**, São Paulo, 2009, Jun; 55(3): 229-236.
4. CRUZ ACS, FRANXOLIN SOB, PEREIRA AAC, CRUZ JRS. Carcinoma de Células Escamosas da Boca: Concordância Diagnóstica em Exames Realizados no Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade Federal de Alfenas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, São Paulo, 2012, Ago; 58(4): 655-661.
5. MELO AUC, RIBEIRO CF, SANTOS TS, XAVIER, SCA, RAMALHO LMP. Papilomavírus humano como fator de risco para o carcinoma bucal e de orofaringe. **Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, São Paulo, 2012, Dez; 41(4): 207-211.
6. CASTRO-SILVA II, COUTINHO LACR, JUNIOR JAS, PIRES ARC, BASTOS OMP. Percepção de Vulnerabilidade ao HPV e Câncer de Cabeça e Pescoço: Comportamentos Sexuais e de Risco em Jovens de Niterói, RJ. **DST - Jornal brasileiro de doenças sexualmente transmissíveis**, Rio de Janeiro, 2012, Mai; 24(2): 85-92.
7. ESQUENAZI D, BUSSOLOTI FILHO I, CARVALHO MGC, BARROS FS. A frequência do HPV na mucosa oral normal de indivíduos sadios por meio da PCR. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 2010, Fev; 76(1): 78-84.
8. SILVA BSF, YAMAMOTO FP, CURY MDP, CURY SEV. Infecção por Papilomavírus Humano e Câncer Oral: Revisão da literatura atual. **Cardemos UniFOA**, Volta Redonda, 2011, DEZ; 6(17): 103-110.
9. ABREU PM. **HPV e expressão de p16 como Biomarcadores de Prognóstico em Carcinoma de Células Escamosas da Cavidade Bucal**. Dissertação de Mestrado em Biotecnologia. Universidade Federal do Espírito Santo, 2015.
10. REIS TA. **Detecção do HPV (Papiloma Vírus Humano) em Carcinoma Epidermóide Bucal: Estudo de Caso-Controle**. Dissertação de Mestrado em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. Universidade Federal de Uberlândia, 2009.

11. MONTEGRO LAS, VELOSO HHP, CUNHA PASMA. Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co-carcinogenico do câncer oral e da orofaringe. **Revista Odontológica do Brasil Central**, Goiás, V. 23, 2014; 67: 217-225.
12. FERRAZ LC., SANTOS ABR., DISCACCIATI MG. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. **Journal of the Health Sciences Institute**, São Paulo, 2012, Set; 30(2): 107-111.
13. SANTOS LCO, CANGUSSU MCT, BATISTA OM, DOS SANTOS JP. Câncer bucal: amostra populacional do estado de Alagoas em hospital de referência. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 2009, Ago; 75(4): 524-529.
14. DRUMOND JPN., ARMOND JE. Incidência do câncer oral na cidade de São Paulo: Estudo retrospectivo de 6 anos. **Sociedade Brasileira de Cirurgia e Cabeça e Pescoço**, São Paulo, 2015, Mar; 44(1): 1-6.
15. JUNIOR ACL, ALVES FA, PINTO JUNIOR DS, NUNES FD. Câncer de boca baseado em evidências científicas. **Revista da Associação Paulista de Cirurgões Dentistas**, São Paulo, 2013; 67(3): 178-186.
16. TORRES SVS., SBEGUE A., COSTA A importância do diagnóstico precoce de câncer bucal em idosos. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, 2016, Mar; 14(1): 57-62.
17. SOUZA TRB., GONÇALVES AJ. Papilomavírus humano e a detecção do DNA viral no carcinoma espinocelular da cavidade oral. **Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, São Paulo, 2009, Mar; 38(1): 62-66.
18. VERMA G, Vishnoi K, Tyagi A, Jadli M, Singh T, Goel A, Sharma A, Agarwal K, Prasad SC, Pandey D, Sharma S, Mehrotra R, Singh SM², Bharti AC. Characterization of key transcription factors as molecular signatures of HPV-positive and HPV-negative oral cancers. **Cancer Medicine**, 2017, Mar; 6(3): 591–604.
19. FELLER L, WOOD NH, KHAMMISSA RAG, LEMMER J. Human papillomavirus-mediated carcinogenesis and HPV-associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Part 2: Human papillomavirus associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. **Head & Face Medicine**, 2010, Jul; 6(15): 256-264.

CAPÍTULO 7

O EFEITO DE DUAS ESPÉCIES FITOTERAPÊUTICAS (*Cinnamomum zeylanicum* Ness e *Luffa operculata* (L.) Cogn.) SOBRE A REPRODUÇÃO FEMININA E O DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO E FETAL DE RATOS Wistar

Data de aceite: 01/08/2022

Hugo Henrique Vitório Fernandes

Biólogo, Centro Universitário “Barão de Mauá”
Ribeirão Preto. S.P.
<http://lattes.cnpq.br/6170927921287412>

Victória Maria Santos

Bióloga, Centro Universitário “Barão de Mauá”
Ribeirão Preto. S.P.
<http://lattes.cnpq.br/7145396289019507>

Will Fifolatto da Silva

Biólogo, Centro Universitário “Barão de Mauá”
Ribeirão Preto. S.P.
<http://lattes.cnpq.br/2208474268573608>

Lucila Costa Zini Angelotti

Docente do Departamento de Estatística do
Centro Universitário “Barão de Mauá”
Ribeirão Preto. S.P.
<http://lattes.cnpq.br/8754211273865269>

Ana Rosa Crisci

Docente do Departamento de Morfologia do
Centro Universitário “Barão de Mauá”
Ribeirão Preto. S.P.
<http://lattes.cnpq.br/5780770064633516>

RESUMO: Os povos antigos, desde a formação de sociedades buscam em plantas medicinais a cura para um mal-estar ou doença. Porém, as plantas em seus processos biológicos de defesas, sintetizam e armazenam componentes tóxicos, que atuam em organismos vivos. Este trabalho analisa os efeitos embriotóxicos da Canela-em-Pau (*Cinnamomum zeylanicum* Ness) e da Buchinha-do-Norte (*Luffa operculata*

(L) Cogn.) durante o período gestacional, considerando os diversos usos de plantas medicinais pela sociedade e o escasso conhecimento de seus princípios ativos. Foram utilizados 24 animais, perfazendo-se com isso três grupos de oito animais, para comparar os resultados dos dois diferentes tipos de substâncias com o grupo controle. Durante período da prenhez (21 dias), os animais do GI receberam 3mL de solução fisiológica a 0,9%, os do GII receberam 7,2mL/Kg de decocto da casca de canela e os dos GIII receberam 0,50mL/Kg de extrato de buchinha a 20%, por gavagem a cada 24h. A seguir foi realizada a antropometria dos filhotes. Ao se analisar os valores médios de peso e comprimento ao nascer entre os três grupos, verificou-se que existe uma diferença estatisticamente significativa entre os três grupos tratados, no qual dois destes grupos tratados com os fitoterápicos demonstraram um comprimento médio menor que o grupo controle, assim como o peso, que também foi menor que o peso dos filhotes do grupo controle. Porém, referente às implantações uterinas, a análise de variância (ANOVA) apontou uma diferença significativa nos três grupos, bem como o resultado do teste post-hoc de comparações múltiplas de Tukey, que também apontou, que o tratamento “buchinha” produziu um número médio de implantações estatisticamente significativo maior que o tratamento “controle” (p-Valor = 0,0076), mas não significativamente diferente do tratamento “canela” (p-Valor = 0,2234). Contudo concluiu-se que o Fitoterápico Buchinha-do-Norte nas concentrações usadas neste trabalho, possui ação teratogênica e embriotóxica provocando

alterações gestacionais. Já o Fitoterápico Canela-em-Pau, nas concentrações usadas neste trabalho, demonstrou um efeito embriotóxico comparado ao grupo controle.

PALAVRAS-CHAVE: Aborto. *Cinnamomum zeylanicum*. *Luffa operculata*.

THE EFFECT OF TWO PHYTOTHERAPEUTIC SPECIES (*Cinnamomum zeylanicum* Ness and *Luffa operculata* (L.) Cogn.) ON FEMALE REPRODUCTION AND EMBRYONIC AND FETAL DEVELOPMENT OF WISTAR RATS

ABSTRACT: Ancient civilizations, since the formation of societies, searched for medicinal plants to cure malaise and diseases. But plants, and their biological defense processes, synthesize and store toxic compounds that act on living beings. This work analyses the embryotoxics, teratogenics and abortifacients effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* Ness) and *Luffa operculata* (*Luffa operculata* (L.) Cogn.) during the gestational period, considering the diverse ways society has found to use medicinal plants and how little is known about their active pharmaceutical ingredients. It used 24 animals to create three groups of eight specimens to compare the results achieved using the two different substances. During their pregnancy period (21 days), GI specimens received 3mL of saline solution of 0,9%, GII received 7,2mL/Kg of decocted cinnamon bark and GIII animals received 0,50mL/Kg of *Luffa operculata* extract of 20% through gavage every 24h. Next, it was performed the anthropometric measurement of the litter. Upon analyzing the average weight and length values among the 3 groups' litters, a statically significant difference was verified within them, in which two groups treated with the herbal medicines showed a lower length average than the control group, as well as different weight values, which were lower than the control group's litter. When referring to uterine implantations, the analysis of variance (ANOVA) pointed out a significant difference between all groups, and so did the result of Tukey's post-hoc multiple comparisons test, which also showed that the treatment realized using *Luffa operculata* produced a statically significant higher implantation average when compared to the "control" (p-Value = 0,0076), but not significantly different from the "cinnamon" treatment (p-Value = 0,2234). Nevertheless, it has been concluded that herbal remedy *Luffa operculata*, considering the concentration applied to this study, has teratogenic and embryotoxic action, provoking gestational alterations. Herbal remedy cinnamon, also considering the concentration applied to this study, showed an embryotoxic effect when compared to the control group.

KEYWORDS: Abortion. *Cinnamomum zeylanicum*. *Luffa operculata*.

1 | INTRODUÇÃO

As plantas sintetizam e armazenam componentes tóxicos com o objetivo de se proteger de predadores. Esses componentes têm ação em organismos vivos.

Devido a grande quantidade de plantas, diversas formas do seu uso medicinal e escasso conhecimento de possíveis princípios ativos tóxicos presentes nestas, não é incomum ocorrer algum tipo de intoxicação ou complicação devido ao uso indiscriminado e sem controle pela população (MENGUE et al., 2001)

A *Cinnamomum zeylanicum* Ness e a *Luffa operculata* (L.) Cogn. são, respectivamente, os nomes botânicos de plantas usadas para fins medicinais conhecidas

popularmente como Canela-em-Pau e Buchinha-do-Norte.

A Canela-em-Pau possui uma grande diversidade em sua composição química e por isso é utilizada de diversas formas como: aromatizante, estimulante, antiespasmódico, antirreumático e como catalisador de metabolismo, por ter efeito termogênico (LIMA et al., 2005). Em sua composição química, encontram-se eugenol, safrol, felandreno, ácido cinâmico e taninos. Seu sabor e aroma intensos vêm do aldeído cinâmico ou cinamaldeído.

No mundo das especiarias, a canela-em-pau ocupa um lugar muito importante. Seu nome científico *Cinnamomum* é originário da Indonésia onde é conhecida por kayu manis, que significa “madeira doce”. Conhecida desde 2.500 anos a.C. pelos chineses, tinha um valor maior o ouro e era considerada uma mercadoria preciosa na Arábia. Os egípcios utilizavam-na para embalsamar seus mortos, junto com outros condimentos. Em 1498, com a descoberta do caminho para as Índias, os portugueses alcançaram o Ceilão, onde a canela era produzida em abundância. No século XVIII, por volta de 1776, o cultivo da canela começou a se espalhar pelo mundo. A canela era utilizada para aromatizar molhos e vinhos brancos, sendo também utilizada para perfumes (NEGRAES, 2003).

Possui nomes populares como caneleira, caneleira-de-ceilão e pau-canela. Atualmente é utilizada na culinária no preparo de doces, pães doces, arroz doce, bolos, tortas de frutas, compotas, pudins, bebidas quentes como o chocolate e o café, entre outras preparações (NEGRAES, 2003).

A *Cinnamomum zeylanicum* Ness é uma árvore pequena de até 9 metros de altura e com 40 centímetros de diâmetro. Possui uma casca espessa, pálida e glabra, com ramos cilíndricos ou gono-obtusos somente no ápice. Suas folhas são simples, opostas ou subopostas, raramente alternas, pecioladas, ovadas ou ovado-lanceoladas, subagudas ou curto-acuminadas e com a base aguda ou arredondada, de tamanho, forma e consistências variáveis. Com flores numerosas, axilares, com coloração esverdeada amarelada, pequenas, aromáticas, reunidas em racimos ramificados e dispostas em panículas terminais. Seus frutos são baga ovoide ou ovoide-oblonga, apiculado de 2 centímetros, roxo escuro, contendo semente cujo embrião está cheio de depósitos de óleo essencial (CORRÊA, 1984).

A *Luffa operculata*, conhecida como Buchinha-do-Norte, é uma angiosperma da família das Cucurbitaceae. Em sua morfologia externa apresenta caule ramificado e com gavinhas para fixação, pois é uma trepadeira. Suas folhas são dispostas alternadamente possuindo um pecíolo alongado. As flores são hermafroditas e possuem cinco pétalas de coloração pálida. O fruto é oval, revestido por uma epiderme rugosa e internamente esponjoso (BROCK; DUARTE; NAKASHIMA, 2003).

A Buchinha-do-Norte é a planta medicinal mais utilizada no tratamento de rinites e rinosinusites. A maioria dos otorrinolaringologistas reconhece os sintomas em pacientes que os procuram e que ainda estão fazendo o uso dela. Os sintomas mais comuns são: epistaxe, irritação nasal e alteração do olfato (MIYAKE, 2007).

Segundo o mesmo autor, ambas as plantas estão entre as dez mais indicadas em casos de abortos ilegais ou contraindicações gestacionais no Brasil. São responsáveis por ações embriotóxicas e abortivas, que podem causar hemorragia grave, má formação fetal ou até mesmo a morte (MENGUE et al., 2001; CAMPESATO, 2005).

O aumento do risco de toxicidade humana, devido ao consumo do chá dessas plantas ocorre porque elas são utilizadas em idades extremas, durante a gravidez e presença de doenças crônicas que interferem no metabolismo (PINN, 2001).

O uso frequente de plantas medicinais, como por exemplo, a Canela-em-pau e a Buchinha-do-Norte, durante a gestação, pode levar a um excesso de contrações uterinas, fazendo com que a gestante sofra um aborto ou parto prematuro. Há evidências com base em testes animais, que várias substâncias de origem vegetal são embriotóxicas e teratogênicas (MENGUE et al., 2001; CAMPESATO, 2005).

As mulheres que buscam abortar, muitas vezes recorrem ao uso de chás e infusões de plantas medicinais ou medicamentos como o misoprotol, uma versão sintética da prostaglandina E1 (MOREIRA et al, 2001).

Estudos sobre plantas medicinais necessitam ser realizados mais amplamente para que se tenha um maior conhecimento da constituição química, as funções farmacológicas e possíveis efeitos colaterais causados pela administração destas plantas, para que se tenha um melhor controle e conhecimento para o uso adequado e sem riscos (SOUZA et al., 2013).

A gravidez precoce, na maioria das vezes, se dá de forma não planejada, inesperada, indesejada e quase a metade termina em aborto provocado. O uso de chás e infusões de plantas que podem causar o aborto é extremamente amplo e a comercialização destes fitoterápicos no Brasil ocorre sem prescrição médica, de maneira livre e de fácil acesso (CLARKE; RATES; BRIDI, 2007). Portanto, faz-se necessário mais informações sobre esses produtos para orientação de adolescentes que constituem um grupo vulnerável. A gravidez na adolescência passou a ser uma grande preocupação da saúde pública, sendo que essas gestantes e lactantes constituem um grupo populacional que culturalmente recorre ao uso de plantas medicinais, por acreditar que não causam danos ao feto. Desta maneira o estudo se justifica por necessitar de maiores informações sobre a segurança da utilização de *Cinnamomum zeylanicum* Ness e a *Luffa operculata* (L.) Cogn. durante a gravidez.

Este trabalho tem como objetivo avaliar a possível ação abortiva dos extratos de *Cinnamomum zeylanicum* Ness e *Luffa operculata* (L.) Cogn. administrados em ratas fêmeas prenhas da raça Wistar, durante o período de implantação do embrião e possíveis alterações anatômicas nos fetos. Analisar o índice de mortalidade (e natalidade), o peso e o comprimento das crias. O índice de implantações, reabsorções e embriões degenerados. Verificar as alterações da massa corporal das genitoras.

2 I METODOLOGIA

2.1 Delineamento experimental

Foram utilizadas 24 ratas da linhagem *Wistar*, Separados em três grupos com oito animais cada:

GI Controle – 3 mL SF 0,9% por via intragástrica a cada 24 horas.

GII Decocto da casca de canela – 7,2 mL/Kg via intragástrica a cada 24 horas.

GIII Extrato de buchinha a 20% - 0,50 mL/Kg via intragástrica a cada 24 horas.

A dose do decocto de casca de canela foi definida a cada três dias de acordo com o peso do animal, portanto as prenhas foram pesadas.

Durante os 21 dias, período da prenhez, os animais receberam o decocto da casca de canela e extrato de buchinha a 20% e solução fisiológica 0,9%.

Ao final do experimento foram analisados os nascimentos dos neonatos dos três grupos experimentais. Foram contados, pesados, medidos e analisados minuciosamente a fim de encontrar possíveis alterações anatômicas, possíveis abortos e implantações. Os dados obtidos foram catalogados em tabela de Excel para análise estatística.

No início do experimento, mantendo a concentração do extrato de buchinha e efetuando a gavagem a 1mL/250Mg, como demonstrado em artigos, foi tóxico para os animais, matando-os em menos de 24h. Portanto, foi preciso efetuar um projeto piloto com mais 4 animais os quais receberam por 5 dias a gavagem em concentrações do extrato de buchinha de 0,75mL/500Kg, 0,50mL/500Kg, 0,25mL/500Kg e 0,10mL/500Kg.

No primeiro dia de gavagem, o animal que recebeu a concentração de 0,75mL/500Kg morreu por intoxicação, no segundo dia de gavagem, o animal que recebeu a concentração de 0,10mL/500Kg também morreu por intoxicação. No decorrer dos dias, o experimento teste foi finalizado sem mais nenhuma morte. Portanto foi decidido pelo grupo e pela orientadora que retornássemos ao trabalho, administrando em 8 animais a concentração de 0,5mL/Kg.



Figura 1: **Procedimentos Metodológicos:** A- Lavado vaginal para confirmação de prenhez. B- Gavagem para introdução dos chás C- Pesagem das genitoras para o cálculo da quantidade de chá. D e E Antropometria dos filhotes.

Fonte: Os autores

3 | RESULTADOS

3.1 Resultados Macroscópicos

Ao analisar o grupo controle, encontrou-se nas 7 prenhas o ovário e o útero anatomicamente normal, com 121 filhotes normais.

No grupo que ingeriu chá de canela encontrou-se em 8 prenhas, 113 filhotes vivos, sem alterações anatômicas e 7 nasceram mortos (fig. 2H1). Houve 38 implantações visíveis (fig. 2F e G) e 7 reabsorções (fig. 2H).

No grupo que ingeriu chá de buchinha encontrou-se em 8 prenhas, 67 filhotes vivos, sem alterações anatômicas e 3 filhotes mortos (fig. 2D3). Houve 74 implantações e 18 reabsorções. Por conta dessas 18 reabsorções (fig. 2D, seta pontilhada), a genitora estava em um alto grau de processo inflamatório, encontrava-se muito inchada, tendo sangramentos e não conseguia se estender para alcançar o alimentador. Foi feita uma laparotomia nela. Alguns de seus órgãos estavam em uma coloração diferente e também foi encontrado maravalha em seu estômago, reforçando o fato de que a genitora não conseguiu estender o corpo para se alimentar. Uma outra genitora teve uma gestação maior que o esperado, mas teve uma grande perda de peso e sofreu sangramento vaginal (fig. 2 D1). Também foi feita uma laparotomia para a retirada de seu útero e observou-se uma única implantação com o feto formado, porém morto (fig. 2D2).

| Variáveis | Controle | Canela-em-pau | Buchinha-do- Norte |
|---------------------------|----------|---------------|--------------------|
| Prenhas | 7 | 8 | 8 |
| Nativos | 121 | 113 | 67 |
| Natimortos | 0 | 7 | 3 |
| Implantações/Fetos mortos | 0 | 38 | 74 |
| Reabsorção | 0 | 7 | 18 |
| Alterações Anatômicas | 0 | 0 | 0 |

Tabela 1: índice de Neonatos vivos, mortos e implantações

Fonte: Os autores

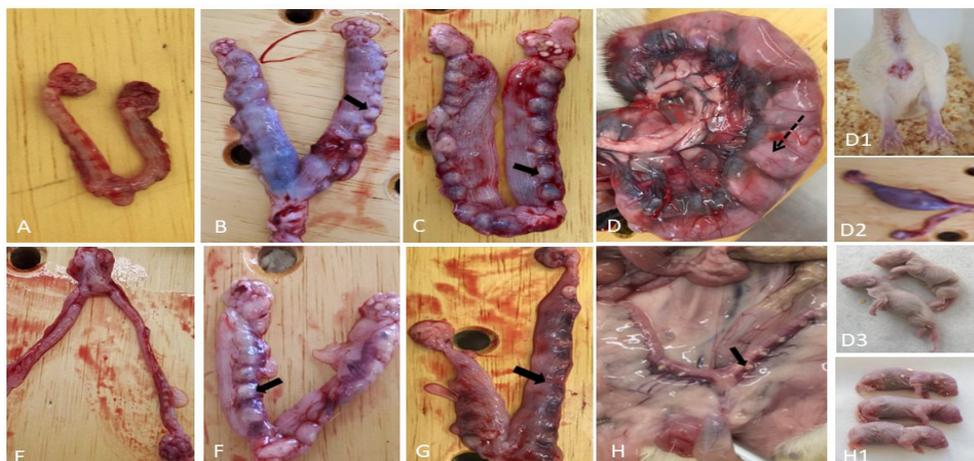


Figura 2: Em A e E: grupo Controle, Em B, C, D, D1, D2 e D3: Grupo que ingeriu chá de buchinha; Em F, G, H e H1: grupo que ingeriu chá de canela.

Fonte: Os autores

4 | ANÁLISES ESTATÍSTICAS

4.1 Alterações de peso dos Neonatos

Os diferentes tratamentos produziram filhotes com pesos médios significativamente diferentes ($p < 0,001$).

| | Controle | Canela | Buchinha |
|--|-----------------|--|---|
| Controle Média = 8,09 g Desvio-padrão = 0,12 g | - | Médias não estatisticamente significativamente diferentes (p = 0,0831) | Médias estatisticamente significativamente diferentes (p <0,001) |
| Canela Média = 7,73 g Desvio-padrão = 0,12 g | | - | Médias estatisticamente significativamente diferentes (p =0,0123) |
| Buchinha Média = 7,18 g Desvio-padrão = 0,15 g | | | - |

Quadro de comparações múltiplas 1: Alteração de peso

Ao analisar os valores médios dos pesos dos tratamentos “Controle” e “Canela” foi possível verificar que não houve diferença significativa estatisticamente, entretanto, com os tratamentos Controle e Buchinha houve uma diferença significativa, concluindo assim, que os filhotes do tratamento Controle obtiveram um peso maior. E com os tratamentos “Canela” e “Buchinha” houve uma diferença significativa estatisticamente, sendo o peso médio do grupo “Canela” mais alto.

4.2 Alterações de comprimento dos Neonatos

Os diferentes tratamentos produziram filhotes com comprimentos médios significativamente diferentes (p < 0,001).

| | Controle | Canela | Buchinha |
|--|-----------------|---|---|
| Controle Média = 5,25 cm Desvio-padrão = 0,04 cm | - | Médias estatisticamente significativamente diferentes (p < 0,001) | Médias estatisticamente significativamente diferentes (p <0,001) |
| Canela Média = 4,97 cm Desvio-padrão = 0,04 cm | | - | Médias não estatisticamente significativamente diferentes (p =0,7700) |
| Buchinha Média = 4,92 cm Desvio-padrão = 0,06 cm | | | - |

Quadro de comparações múltiplas 2: Comprimento

Ao analisar os valores médios dos comprimentos dos tratamentos “Controle” e “Canela”, e “Controle” e “Buchinha” foi possível verificar que houve diferença significativa estatisticamente, sendo que os filhotes do tratamento “Controle” obtiveram um maior comprimento. E entre os tratamentos “Canela” e “Buchinha” não ocorreu uma diferença significativa estatisticamente.

4.3 Alteração no número de Natimortos

Os diferentes tratamentos números médios de natimortos significativamente diferentes ($p = 0,0313$).

| | Controle | Canela | Buchinha |
|--|----------|--|--|
| Controle Média = 0,00 filhotes Desvio-padrão = 0,02 filhotes | - | Médias estatisticamente significativamente diferentes ($p = 0,0265$) | Médias não estatisticamente significativamente diferentes ($p = 2337$) |
| Canela Média = 0,06 filhotes Desvio-padrão = 0,02 filhotes | | - | Médias não estatisticamente significativamente diferentes ($p = 0,8271$) |
| Buchinha Média = 0,04 filhotes Desvio-padrão = 0,02 filhotes | | | - |

Quadro de comparações múltiplas 3: Número de natimortos

Ao analisar os valores médios dos natimortos dos tratamentos “Controle” e “Canela”, foi possível verificar que houve diferença significativa estatisticamente, sendo o valor médio do grupo “Canela” maior. Entretanto, não houve diferença nos valores médios de natimortos entre os tratamentos “Controle” e “Buchinha” e entre “Canela” e “Buchinha”.

4.4 Alterações de pesos das genitoras

| Tratamento | n | Média | Desvio-padrão | p-Valor |
|------------|---|-------|---------------|---------|
| Controle | 7 | 55,71 | 10,14 | |
| Canela | 8 | 48,50 | 25,29 | 0,7234 |
| Buchinha | 8 | 42,63 | 45,28 | |

Tabela 2: Ganho de peso

Resultado da Análise de Variância (ANOVA):

Não houve diferença significativa entre os ganhos médios de peso das ratas nos três tratamentos.

4.5 Alteração no número de nascimentos

| Tratamento | n | Média | Desvio-padrão | p-Valor |
|------------|---|-------|---------------|---------|
| Controle | 7 | 17,29 | 2,29 | |
| Canela | 8 | 15,00 | 3,66 | 0,0191 |
| Buchinha | 8 | 8,75 | 8,36 | |

Resultado da Análise de Variância (ANOVA):

Tabela 3: Número de nascimentos

Houve diferença significativa entre os números médios de filhotes nos três tratamentos. Resultado do teste post-hoc de comparações múltiplas de Tukey:

O tratamento “Buchinha” produziu um número médio de filhotes significativamente inferior ao do tratamento “Controle” (p-Valor = 0,0197). Os tratamentos “Controle” e “Canela” não produziram números médios de filhotes significativamente diferentes (p-Valor = 0,7095), assim como os tratamentos “Canela” e “Buchinha” (p-Valor = 0,0863).

4.6 Alteração no número de implantações

| Tratamento | n | Média | Desvio-padrão | p-Valor |
|------------|---|-------|---------------|---------|
| Controle | 7 | 0,00 | 0,00 | |
| Canela | 8 | 4,75 | 5,20 | 0,0102 |
| Buchinha | 8 | 9,25 | 7,17 | |

Resultado da Análise de Variância (ANOVA):

Tabela 4: Número de implantações

Houve diferença significativa entre os números médios de implantações nos três tratamentos. Resultado do teste post-hoc de comparações múltiplas de Tukey:

O tratamento “Buchinha” produziu um número médio de implantações significativamente maior que o tratamento “Controle” (p-Valor = 0,0076). Os tratamentos “Controle” e “Canela” não produziram números médios de implantações significativamente diferentes (p-Valor = 0,0,2114), assim com os tratamentos “Canela” e “Buchinha” (p-Valor = 0,2234).

4.7 Alteração no número de reabsorções.

| Tratamento | n | Média | Desvio-padrão | p-Valor |
|------------|---|-------|---------------|---------|
| Controle | 7 | 0,00 | 0,00 | |
| Canela | 8 | 0,88 | 2,47 | 0,5605 |
| Buchinha | 8 | 2,25 | 6,36 | |

Resultado da Análise de Variância (ANOVA):

Tabela 5: Número de reabsorções

Não houve diferença significativa entre os números médios de reabsorções uterinas nos três tratamentos.

5 | DISCUSSÃO

A utilização de plantas medicinais como fitoterápicos é uma prática generalizada na medicina popular, sendo resultado do acúmulo de conhecimentos passados de gerações, sobre as ações de plantas.

Hoje o seu uso está difundido na sociedade, principalmente em locais desprovidos de assistência médica e farmacêutica. Porém o potencial tóxico é o fator de risco para ocorrência de intoxicação e outras implicações decorrentes de seu uso (SIMÕES et al., 1998).

A escassez de estudos sobre as atividades da *Cinnamomum zeylanicum* Ness e da *Luffa operculata* trouxe grande dificuldade em encontrar referências para a discussão de nosso estudo.

Este trabalho teve como objetivo avaliar a possível ação abortiva dos extratos de *Cinnamomum zeylanicum* Ness e *Luffa operculata* administrados em ratas prenhas da raça Wistar, durante o período de implantação do embrião, visando demonstrar aos consumidores desses fitoterápicos, os seus efeitos nocivos, que por falta de conhecimento e consumo inadequado, acabam gerando reações adversas no organismo.

Com base nos resultados deste trabalho e de acordo com algumas pesquisas bibliográficas a *Cinnamomum zeylanicum* Ness conhecida popularmente como Canela-em-pau, além de ser usada na culinária e como fitoterápico, quando preparada em alta concentração é usada para induzir a menstruação e o aborto (LOPES et al., 2010; WACZUK et al., 2011).

Embora não foi feito uma análise do esfregaço sanguíneo das genitoras tratadas no período gestacional, somente a análise macroscópica e estatística, foram levantados trabalhos relativos a fim de verificar a real toxicidade do decocto de Canela-em-pau.

A análise dos esfregaços sanguíneos de cada camundongo tratada com o fitoterápico apresentou como resultado a não obtenção do efeito mutagênico nem a alteração em parâmetros bioquímicos, demonstrando uma ausência de toxicidade no decocto de Canela-em-pau (WACZUK et al., 2011).

Porém, nas análises macroscópicas e estatísticas das genitoras, obteve-se resultados com baixos índices de implantações e de natalidades, mas esses valores, estatisticamente não eram significativos quando comparados ao grupo controle, mesmo que ocorrida má-formação fetal (LOPES et al., 2010).

Talvez o baixo índice estatisticamente efetivo do tratamento Canela-em-Pau se deu por conta das concentrações utilizadas de seu decocto, pois foi preciso alterar para uma menor concentração e volume, visto que mais de uma gavagem ao dia deixavam as ratas prenhas em um alto estresse e as vezes regurgitavam o tratamento.

Ao analisar artigos referentes ao uso da Buchinha-do-Norte a fim de corroborar com os resultados de nosso trabalho, observamos que, após a realização da gavagem do decocto de Buchinha-do-Norte em ratas prenhas, no primeiro ao nono dia de gestação, foi constatada uma diminuição significativa no peso corporal, na taxa de natalidade além de um retardo no desenvolvimento ósseo dos fetos. Foi também avaliada a atividade estrogênica das ratas e, após esta análise, comprovou-se que a *Luffa operculata* interfere na gestação no período de implantação e não na alteração da atividade estrogênica (BARILLI; SANTOS;

MONTANARI, 2005).

Após a administração do extrato de *Luffa operculata* nas fêmeas prenhas, comprovou-se que a porcentagem média de abortos foi diferente do grupo controle, o que pode se concluir o potencial abortivo da Buchinha-do-norte (CUNHA-LAURA et al., 2004). Assim como em nossos resultados.

Com base em alguns artigos, foi observado o efeito do extrato da *Luffa operculata* na atividade antimicrobiana in vitro contra os agentes bacterianos causadores de infecções de vias aéreas superiores, assim sendo é possível dar continuidade o estudo partindo para o epitélio respiratório das ratas, tratada com a *Luffa operculata* (SCALIA, R. A. et al., 2014).

6 | CONCLUSÃO

O uso do fitoterápico Buchinha-do-Norte, nas concentrações utilizadas neste trabalho, provocou um efeito teratogênico e causou alterações gestacionais, tanto no número de implantações uterinas, quanto no número de nascimento dos neonatos. Observou-se que o efeito teratogênico e as alterações gestacionais foram maiores no grupo tratado com a Buchinha-do-Norte do que nos grupos controle e tratados com a Canela-em-Pau.

O emprego da Canela-em-Pau provocou um número maior de natimortos em relação ao grupo controle, mas não houve diferença no número de natimortos em relação ao grupo tratado com a Buchinha-do-Norte.

REFERÊNCIAS

BARILLI, S. L. S.; SANTOS, S. T. dos; MONTANARI, T. Efeito do decocto dos frutos de buchinha-do-norte (*Luffa operculata Cogn.*) sobre a reprodução feminina e o desenvolvimento embrionário e fetal. In: Salão de Iniciação Científica, 17., 2005, Porto Alegre. **Livro de Resumo**. Porto Alegre: UFRGS, 2005. p. 539 - 539.

BROCK, A. C. K.; DUARTE, M. do R.; NAKASHIMA, T. Estudo morfo-anatômico e abordagem fitoquímica de frutos e sementes de *Luffa operculata* (L.) Cogn., Cucurbitaceae. **Visão Acadêmica**. Curitiba v.4, n.1, p. 31-37, 2003. Disponível em: <<https://revistas.ufrpr.br/academica/article/download/520/433>> Acesso em: 30 ago. 2021.

CAMPESATO, V. R. **Uso de plantas medicinais durante a gravidez e risco para malformações congênitas**. 134f. Tese (Doutorado) - Curso de Genética e Biologia Molecular, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/7354>> Acesso em: 13 jun. 2021.

CLARKE, J. H. R.; RATES, S. M. K.; BRIDI, R. UM ALERTA SOBRE O USO DE PRODUTOS DE ORIGEM VEGETAL NA GRAVIDEZ. **Infarma**, Brasília, v. 19, n. 1/2, p.41-48, 2007. Disponível em: <<http://revistas.cff.org.br/infarma/article/view/223>> Acesso em: 20 mai. 2022.

CUNHA-LAURA, A. L. et al. Ação do extrato hidroetanólico de buchinha-do-norte em ratas prenhas. **Horticultura Brasileira**, v. 22, n. 2, 2004.

LIMA, M. P. *et al.* Constituintes voláteis das folhas e dos galhos de *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Lauraceae). **Acta Amazonica**, Manaus, v. 35, n. 3, p. 363-366, jul. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/aa/v35n3/v35n3a08.pdf>> Acesso em: 22 maio. 2022.

LOPES, F.V. *et al.* Efeito de duas espécies de Lauraceae (*Cinnamomum zeylanicum* Ness. - canela e *Laurus nobilis* L. - louro) sobre a gestação, utilizando o camundongo como modelo experimental. **XII Salão de Iniciação Científica**, v. 22, 2010. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/44831>> Acesso em: 09 jul. 2021.

MENGUE, S. *et al.* Uso de plantas medicinais na gravidez. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 11, n. 1, p. 21-31, nov. 2001. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v11n1/a04v11n1>> Acesso em: 09 jul. 2021

MIYAKE, M. A. M. Medicamentos intranasais: aspectos a considerar na prática clínica diária. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 3, p.92-99, ago. 2007. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3635> Acesso em: 23 jul. 2021

MOREIRA, L. M. A.; DIAS, A. L.; RIBEIRO, H. B. S.; FALCÃO, C. L.; FELÍCIO, T. D.; STRINGUETTI, C.; SANTOS, M. D. F. Associação entre uso de abortifacientes e efeitos congênitos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**. v. 23, n. 8, p. 517-521, 2001 Disponível em: <<https://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/3201>> Acesso em: 15 maio. 2022.

NEGRAES, P. **Guia A-Z de plantas: condimentos**. São Paulo: Bei Comunicação, 2003.

PINN, G. Adverse effects associated with herbal medicine. **Aust. Fam. Physician**, East Melbourne, v. 30, n. 11, p. 1070-5, nov. 2001. Disponível em: <<https://search.informit.com.au/documentSummary;dn=384069471378173;res=IELHEA>> Acesso em: 15 maio. 2022.

SCALIA, R. A. *et al.* In vitro antimicrobial activity of *Luffa operculata*. **Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology**. São Paulo, 24 jul. 2014. p. 422-430. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/bjorl/v81n4/pt_1808-8694-bjorl-81-04-00422.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2021.

SIEGEL, S., CASTELLAN JUNIOR, J.N. **Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento**. Porto Alegre: Artmed. 2.ed., 2006. 448 p.

SIMÕES, C. M. O. *et al.* **Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul**. 4 ed. Porto Alegre: Universidade, 1995. 173p. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322006000300007> Acesso em: 03 set. 2021.

SOUZA, M. N. C. V *et al.* Plantas medicinais abortivas utilizadas por mulheres de UBS: etnofarmacologia e análises cromatográficas por CCD e CLAE. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Campinas, v. 15, n. 4, p.763-773, out. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722013000500018&lng=pt&tlng=pt> Acesso em: 25 jul. 2021

WACZUK, E.P. *et al.* Avaliação da toxicidade materna com a administração do decocto de *Cinnamomum zeylanicum* Ness. em camundongos. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 3, n. 2, 2011. Disponível em: <<http://seer.unipampa.edu.br/index.php/siepe/article/view/3402>> Acesso em: 10 set. 2021.

FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTITUMORAL DE *PUNICA GRANATUM L.* (ROMÃ)

Data de aceite: 01/08/2022

Elisa Evangelista

Centro Universitário UNA
Belo Horizonte, Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/9782422659694551>

Erika Guimarães Castro

Centro Universitário UNA
Belo Horizonte, Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/0804442896992409>

Isabel da Silva Batista

Centro Universitário UNA
Belo Horizonte, Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/3334710423553902>

Marcos Paulo Rocha Gomes

Centro Universitário UNA
Belo Horizonte, Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/2343960355990936>

Marina Pereira Rocha

Centro Universitário UNA
Belo Horizonte, Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/1679983328122139>

RESUMO: O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento celular anormal, com potencial para espalhar-se por outras partes do corpo. Estimativas demonstram o aumento no número de casos de câncer mundialmente. Mediante um diagnóstico de câncer, os pacientes precisam ser submetidos aos tratamentos tradicionais que, em grande maioria, causam diversos efeitos colaterais e apresentam alto custo. Neste contexto, há uma grande necessidade na busca

por novas substâncias bioativas que possam contribuir no tratamento do câncer com redução dos efeitos adversos e menor custo. Dentre as estratégias na busca por novas substâncias ativas antitumorais, as plantas medicinais, apresentam grande potencial, devido ao seu uso tradicional e milenar para o tratamento de diversas enfermidades. No Brasil, a *Punica granatum L.* (romã), é uma planta de uso tradicional e popular como antitumoral, rica em componentes químicos tais como, flavonoides, antocianidinas, taninos e alcaloides, com potenciais propriedades terapêuticas para o tratamento e prevenção do câncer. Em vista desses fatores, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico abordando a fitoquímica e atividade antitumoral de *Punica granatum L.* Neste contexto, foi abordado a fisiopatologia do câncer, epidemiologia, tratamentos contra o câncer, elucidar os componentes químicos e suas atividades biológicas e levantar estudos sobre os testes *in vitro*, *in vivo* e clínicos da *Punica granatum L.* para investigação da ação antitumoral. Com isso, foi evidenciado que a romã apresenta um grande potencial para o desenvolvimento de uma nova terapia antitumoral oriundos de produtos naturais uma vez que os resultados de alguns testes *in vitro* e pré-clínicos já realizados com os seus diferentes extratos e óleo essencial foram satisfatórios. No entanto, novos estudos devem ser realizados visando a elucidação do mecanismo de ação antitumoral apresentado pelos componentes químicos da romã visando corroborar com a pesquisa de novas substâncias bioativas para o tratamento do câncer.

PALAVRAS-CHAVE: *Punica granatum L.*,

Câncer; Plantas medicinais tratamento câncer; Fitoquímica de *Punica granatum*; Atividade antitumoral.

PHYTOCHEMISTRY AND ANTITUMORAL ACTIVITY OF *PUNICA GRANATUM L.* (POMEGRANATE)

ABSTRACT: Cancer is a disease characterized by abnormal cell growth, with the potential to spread to other parts of the body. Estimates show the increase in the number of cancer cases worldwide. Upon a diagnosis of cancer, patients need to undergo traditional treatments that, in most cases, cause various side effects and are expensive. In this context, there is a great need in the search for new bioactive substances that can contribute to cancer treatment with reduced adverse effects and lower cost. Among the strategies in the search for new anti-tumor active substances, medicinal plants have great potential, due to their traditional and ancient use for the treatment of various diseases. In Brazil, *Punica granatum L.* (pomegranate), is a plant of traditional and popular use as an antitumor, rich in chemical components such as flavonoids, anthocyanidins, tannins and alkaloids, with potential therapeutic properties for the treatment and prevention of cancer. In view of these factors, the objective of this work was to carry out a literature review addressing the phytochemistry and antitumor activity of *Punica granatum L.* In this context, the pathophysiology of cancer, epidemiology, cancer treatments, elucidating the chemical components and their biological activities were addressed. and survey studies on in vitro, in vivo and clinical tests of *Punica granatum L.* for investigation of antitumor action. Thus, it was shown that the pomegranate has great potential for the development of a new anti-tumor therapy from natural products, since the results of some in vitro and pre-clinical tests already carried out with its different extracts and essential oil were satisfactory. However, further studies must be carried out in order to elucidate the antitumor action mechanism presented by the chemical components of the pomegranate in order to corroborate the research of new bioactive substances for the treatment of cancer.

KEYWORDS: *Punica granatum L.*, Cancer; Medicinal plants cancer treatment; Pomegranate treatment; Alternative cancer treatment.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer ocorre em decorrência de uma multiplicação celular anômala, descontrolada e autônoma, na qual as células perdem ou reduzem a sua capacidade de diferenciação. Essas células encontram-se propensas a invadir outras estruturas orgânicas, em decorrência da modificação nos genes responsáveis pela regulação do crescimento e desenvolvimento celular. De acordo com a base de dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), no ano de 2018, estimou-se a ocorrência mundial de 18 milhões de casos novos de câncer e 9,6 milhões de óbitos, o que representa um problema de saúde pública, tanto nos países desenvolvidos, como naqueles em desenvolvimento (SANTOS; LAHLOU; ORSOLIN, 2018).

Com o aumento da incidência mundial do câncer, diversos pacientes precisam ser submetidos aos tratamentos tradicionais como a cirurgia, quimioterapia, radioterapia

e terapia medicamentosa, que na maioria dos casos, desencadeiam em diversos efeitos colaterais e possuem um alto custo financeiro. Em vista disso, muitos pacientes, familiares e profissionais da saúde buscam por novas alternativas terapêuticas que trazem melhores perspectivas tanto no tratamento e na prevenção do câncer, quanto na qualidade de vida do doente, visando encontrar novos tratamentos mais seletivos e eficazes (JACONODINO; AMESTOY; THOFEHRN, 2008) (MAZZUCO, 2018).

Devido à grande biodiversidade vegetal e o uso tradicional das plantas medicinais, o Brasil apresenta um grande arsenal de novas moléculas promissoras para diferentes patologias, incluindo novas moléculas bioativas úteis para o tratamento do câncer (SANTOS; CRUZ, 2001). Dentre as espécies vegetais de uso tradicional com finalidade antitumoral encontra-se a *Punica granatum*L. (romã), árvore frutífera típica de várias tradições que tem sido alvo de investigações com o propósito de certificar suas propriedades medicinais relacionadas ao câncer (LUCENA *et al.*, 2018).

Estudos realizados com *Punica granatum* L. demonstraram que em diferentes partes da planta, principalmente o fruto, existem a presença de diversos componentes químicos como flavonoides, elagitaninos, antocianidinas, ácidos orgânicos e polissacarídeos (MAZZUCO, 2018). Toi e colaboradores (2003) verificaram bons resultados dos extratos de romã na inibição da angiogênese, que é um processo crítico para o desenvolvimento e progressão do câncer. Assim, pesquisas revelam que a romã possui potenciais propriedades terapêuticas no tratamento e prevenção de vários tipos de tumores, em que seu extrato inibiu a proliferação de células de cólon, mama, pulmão, pâncreas e câncer de próstata *in vitro* (SUMERE, 2018).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico abordando a fitoquímica e a atividade antitumoral de *Punica granatum* L. Para isso, foram abordados a fisiopatologia do câncer, epidemiologia, diagnóstico e tratamentos empregados, elucidar os componentes químicos e suas atividades biológicas e levantar estudos sobre os testes *in vitro*, *in vivo* e clínicos da *Punica granatum* L. para investigação da ação antitumoral.

2 | REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Câncer e epidemiologia

O câncer está entre os principais problemas de saúde pública no mundo. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando mundialmente e, provém do envelhecimento, do crescimento populacional e prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados à incorporação de hábitos como sedentarismo, alimentação inadequada, consumo de álcool, obesidade, tabagismo, estresse emocional, contato com carcinógenos ambientais, que apresentam reflexos importantes no perfil epidemiológico das populações (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019).

A estimativa para o Brasil para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (INCA, 2019). Segundo o estudo transversal realizado por Francisco e colaboradores (2020), “as prevalências de câncer nas idades entre 60 e 69 anos, 70 a 79 e 80 anos ou mais, foram de 1,93%, 3,11% e 3,57%, respectivamente”, sendo que na população idosa o índice foi de 5,6% o que corresponde, em número absoluto, a aproximadamente 1.473.727 idosos na população brasileira.

2.2 Fisiopatologia do câncer

O corpo humano é composto por células ditas como normais que se organizam em perfeita harmonia citológica, histológica e funcional, de modo a formar os tecidos e os órgãos. As células no seu estado normal se mantêm em frequente processo de renovação celular cíclico, na qual elas se dividem, amadurecem e morrem. O câncer se desenvolve a partir de mutações genéticas, ou seja, de uma alteração no DNA da célula, que passa a receber instruções erradas para as suas atividades biológicas, acarretando um descontrole no processo de divisão celular e gerando um aumento na produção de células anormais. Quando o sistema imunológico não consegue destruir e eliminar essas células anormais que sofreram mutações, elas vão evoluindo de modo a produzir mais células cancerosas, que por sua vez começam a se proliferar exacerbadamente e desorganizadas, podendo se empilhar umas sobre as outras dando origem a uma massa de tecido, tida como tumor (INCA, 2006). Assim, uma célula normal pode sofrer mutação genética e passar a exercer suas funcionalidades de maneira irregular. As mutações podem ocorrer em genes especiais, denominados proto-oncogenes, que se encontram inativos nas células normais, porém em um determinado momento se tornam ativos e se transformam em oncogenes, genes responsáveis por desenvolver cancerização das células normais (INCA, 2011).

2.3 Tratamento do câncer

A cirurgia é uma das opções mais frequentes e adequadas de tratamento, utilizadas para a maioria das neoplasias malignas, pois ela pode levar a remoção de tumores com eficácia, se não houver metástase (SOARES; SILVA, 2010). A radioterapia é um tratamento localizado, sendo que na maioria das vezes é utilizada em conjunto com a cirurgia, com o objetivo de aumentar a eficiência do tratamento. A terapia medicamentosa antineoplásica é um dos tratamentos de maior escolha para o tratamento, controle e palição do câncer. Utiliza-se o uso de substâncias citotóxicas, administradas principalmente por via endovenosa, com efeito sistêmico (SAWADA, *et al.*, 2009). Seu objetivo principal é destruir as células neoplásicas, preservando as normais, porém a grande maioria destas drogas não são seletivas, atuando de forma não específica sendo tóxicas aos tecidos saudáveis, principalmente aqueles de rápida proliferação celular, o que explica a maioria dos efeitos colaterais, como, náuseas, perda de cabelo e susceptibilidade maior às infecções (SANTOS; CRUZ, 2001).

No entanto, os efeitos colaterais fazem parte do tratamento oncológico. Muitos pacientes durante o tratamento quimioterápico vivenciam principalmente o sofrimento físico, se encontrando em um quadro de fragilidade, o que torna difícil o convívio com a doença. Todos esses fatores podem levar o paciente a não adesão ao tratamento, motivo pelo qual existem buscas de tratamentos alternativos para o câncer (BATISTA; MATTOS; SILVA, 2015).

3 I PRODUTOS NATURAIS NO TRATAMENTO DO CÂNCER

A busca por produtos naturais como método terapêutico está presente de forma marcante na cultura popular, inclusive para o tratamento do câncer. Muitos fatores têm contribuído para o aumento da utilização de plantas medicinais, entre eles, o uso tradicional de plantas medicinais, a grande biodiversidade brasileira, o difícil acesso da população à assistência médica e farmacêutica, o custo dos medicamentos industrializados, bem como a influência exercida pelos meios de comunicação para consumo de produtos vindos de fontes naturais (OLIVEIRA; MACHADO; RODRIGUES, 2014). Existe uma preocupação por parte da classe de saúde, de que os pacientes abandonem o tratamento com a medicina tradicional, o que pode prejudicar o tratamento principalmente em sua fase inicial. Por isso há necessidade de profissionais especializados para a orientação sobre o perigo de reações adversas e interações medicamentosas no que se refere ao uso de espécies vegetais e a terapêutica do câncer. Além disso, cabe ressaltar que a utilização tradicional dessas espécies pode subsidiar estudos para o estudo das substâncias ativas com ação antitumoral (MORAES; ALONSO; OLIVEIRA-FILHO, 2011).

Estudos relataram a utilização por pacientes oncológicos do alecrim (*Rosmarinus officinalis L.*) para alívio do mal-estar após as sessões de quimioterapia, o barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman*) na cicatrização de feridas nos casos de câncer de pele e a camomila (*Matricaria chamomilla L.*) para aliviar as queimaduras provenientes da radioterapia, dentre outras espécies como o noni (*Morinda citrifolia*), babosa (*Aloe vera*), graviola (*Annonamuricata*) e a romã (*Punica granatum L.*) (SABEC *et al.*, 2019).

3.1 *Punica granatum L.*

A *Punica granatum L.* pertence à família *Punicaceae*, que possui sua origem na Ásia, mas é bastante distribuída pelo Brasil. Ela é conhecida popularmente como romanzeira, romeira e granado (OLIVEIRA *et al.*, 2010). O fruto possui três componentes principais, o pericarpo que engloba a casca e as membranas internas, o suco, correspondente a cerca de 30% de seu peso total, e as sementes, que representam 3% de seu peso, sendo constituídas de óleo fixo em cerca de 20% (MAZZUCO, 2018). Na figura 1, podemos observar uma excisada realizada pelos próprios autores, enquanto na figura 2 conseguimos visualizar uma imagem da *Punica granatum L.* A romã pode ser considerada uma pequena

árvore ou arbusto ramoso, que pode chegar até 3m de altura.

“Possui folhas simples, cartáceas, distribuídas em grupos de 2 ou 3 folhas, de 4 a 8 cm de comprimento, sendo rijas, brilhantes e membranáceas. Suas flores são solitárias, de cor vermelho-alaranjado e um cálice esverdeado, de consistência firme e coriácea. Os frutos são globóides, medindo até 12 cm, contendo várias sementes envolvidas por arilo róseo preenchido por líquido adocicado.” (BASTOS, 2014)



FIGURA 1: Exsicata

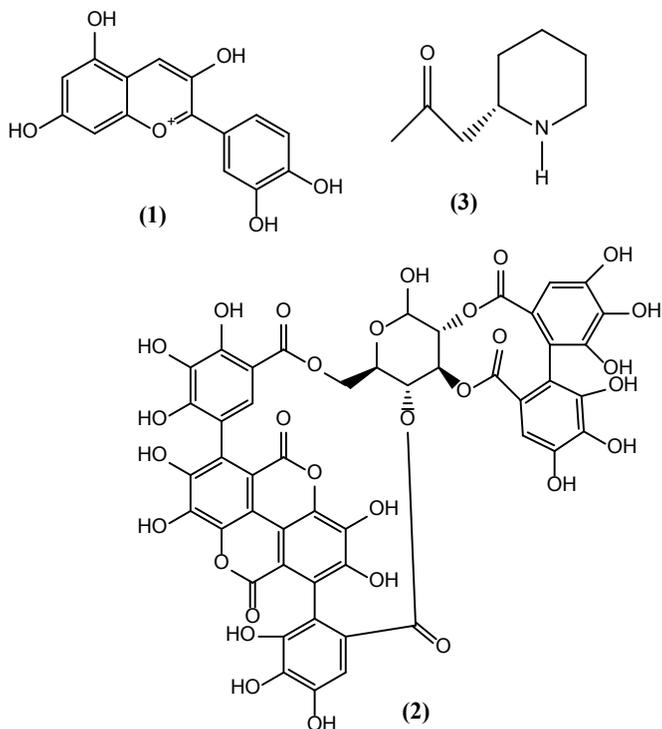
Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.



FIGURA 2: *Punica granatum L.*

Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

A romã possui uma variedade de constituintes químicos, os quais na grande maioria é biologicamente ativo, apesar de que nem todos com mecanismo de ação estabelecido. O pericarpo representa 50% do peso do fruto, que possui flavonoides, elagitaninos, antocianidinas, ácidos orgânicos e polissacarídeos. Ele apresenta em seu interior, numerosos grãos ou arilos, onde se encontram as sementes, contendo seu suco, que é composto por 85% de água, 10% de açúcares e 1,5% de outros componentes, como os ácidos orgânicos, antocianinas, flavonoides e aminoácidos. As sementes são constituídas cerca de 12 a 20% de óleo, que possui ácidos graxos poli-insaturados sendo a maioria, além de uma variedade de compostos esteroides. Pode-se encontrar também, no pericarpo e no suco, nutrientes como K, Ca, Mg, P, Na, N, Zn, Cu, Fe e Mn (MAZZUCO,2018). Entre os vários fitoconstituintes presentes na planta, como flavonoides (Catequina), antocianinas, como a cianidina **(1)**, taninos; Punicalagina **(2)**, alcaloides; Peletierina **(3)**. Assim, devido a todos esses constituintes, a romã é muito utilizada popularmente no tratamento de várias doenças como, por exemplo, doenças inflamatórias, infecciosas e respiratórias (OLIVEIRA *et al.*, 2010).



3.2 Potencial atividade antitumoral da *punica granatum L.*

Estudos demonstram que a *Punica granatum L.* possui atividade citotóxica em vários subtipos de células tumorais, a partir de extratos de diferentes partes da planta. O suco do fruto pode diminuir a oxidação e a síntese de prostaglandinas, inibir a proliferação de células tumorais, reduzir a invasão tumoral e promover a apoptose (OLIVEIRA *et al.*, 2010). Pesquisas mostram que os polifenóis, incluindo a punicalagina possuem seletividade *in vitro* e citotoxicidade em altas concentrações contra linhagem de células tumorais. Os flavonoides e taninos, abundantes na casca do fruto, possuem capacidade de inibição de crescimento de células tumorais tanto *in vitro* como *in vivo*. O fruto possui alcalóides, flavonóides, antocianidinas e vitamina C que atuam contra tumores sólidos e ascíticos em camundongos albinos, fato que reforça o seu efeito antineoplásico. Os elagitaninos encontrados na casca e folha da romã inibem o câncer prostático (BASTOS, 2014).

A ação antitumoral atribuída aos taninos sé dá devido a sua estrutura química, que apresenta vários anéis aromáticos, com várias hidroxilas. Conferindo assim uma capacidade antioxidante combatendo os radicais livres, que é uma etapa importante, tendo em vista que esses radicais livres estão associados ao desenvolvimento de câncer, uma vez que em quantidades elevadas podem causar modificações em proteínas, polissacarídeos, lipídeos e DNA. Outro aspecto importante que pode justificar a atividade dos taninos é a capacidade que este tem de fazer ligações (de hidrogênio e hidrofóbica) com as proteínas, causando a

precipitação e inativação das mesmas (MONTEIRO *et al.*, 2005) (CARNEIRO, 2016).

Os flavonoides, também apresentam ação antioxidante, isso devido conter em sua estrutura a presença de um grupo catecol no anel B, conferindo uma maior capacidade de doação de elétrons, uma ligação dupla entre C2 e C3 conjugada com um grupamento 4-oxo e um grupo 3-OH ligado ao anel C da molécula. Além do mais, um ensaio para avaliação da atividade citotóxica das flavonas, junto a um estudo sobre a polimerização dos microtúbulos evidenciaram que os compostos contendo o grupo 3-metoxi apresentaram boa atividade antiproliferativa com atividade inibitória da polimerização das tubulinas (MILITÃO, 2005).

Entre as principais substâncias que são extraídas das plantas com finalidade terapêutica, os alcaloides são umas das classes mais pesquisadas do ponto de vista químico e biológico, por causa da sua atividade antitumoral. Eles são considerados substâncias promissoras, pois têm sido importantes fontes que podem ser utilizadas como protótipos na procura de novos fármacos. São compostos orgânicos cíclicos que possuem o nitrogênio em um estado de oxidação negativo e de distribuição limitada entre os seres vivos. Estima-se que eles correspondem a cerca de 15% a 20% dos produtos naturais conhecidos, e que estão divididos em diferentes grupos, como por exemplo os tropânico, quinolínic, piperidínico, onde se destaca o grupo dos alcaloides indólicos, por causa da sua grande diversidade em termos de estrutura e de propriedades (LOPES; MARQUES, 2015).

3.2.1 *Testes in vitro com extratos de romã*

Um estudo realizado com uma cultura de órgão mamários de ratas, no qual após induzir a formação de um tumor com a inserção da substância carcinogênica 7,12-dimetilbenzanthraceno (DMBA). Avaliou o efeito do tratamento da cultura com o suco fermentado da romã e com o óleo da semente de romã. No entanto, o resultado obtido identificou que o suco fermentado de romã foi capaz de inibir a ocorrência tumoral em 42%, enquanto o óleo da semente de romã reduziu o tumor em 87%. Segundo a autor essa diferença no percentual de inibição se dá devido aos polifenóis apresentados no suco apresentarem uma maior atividade antioxidante, já os polifenóis presentes no óleo têm uma atividade mais direta em inibir as enzimas ciclooxigenase (COX-2) e 17 β -hidroxiesteroide-desidrogenase, que são importantes para a síntese de prostaglandinas e de estradiol, respectivamente, que são mediadores importantes para formação do câncer (MAZZUCO, 2018).

Em um outro estudo, foi cultivada amostras de células cancerígenas mamarias junto ao óleo essencial das sementes de romã, com o intuito de avaliar uma possível ação antiproliferativa. Como controle positivo cultivou-se células cancerígenas mamarias com o ácido γ -linolênico (cujo a atividade antiproliferativa frente a células cancerígenas já foi comprovada) e como controle negativo, cultivou-se a mesma linhagem de células, porém em etanol. Foi evidenciado então, que o óleo da semente de romã tem atividade antiproliferativa, com uma redução do crescimento do tumor em 70% quando comparado

com o controle negativo, após 24 horas. Após 3 dias de cultivo, a inibição do tumor foi ainda mais forte. Nesse mesmo estudo, foi avaliada a atividade antiproliferativa do extrato metanólico da romã, em diferentes concentrações. Os resultados foram uma inibição do crescimento celular de 87,6% com a concentração de 250µg/ml, e uma inibição de 82,7 % em uma concentração mais baixa de 5µg/ml (KIM *et al.*, 2002). Células MDA-231 e SUM-149, ambas do câncer de mama, apresentaram sensibilidade aos efeitos pró-apoptóticos da romã. Isso foi evidenciado a partir do tratamento dessas células com o óleo da semente de romã, que apresentou uma taxa apoptótica de 60% (MAZZUCO, 2018).

Um ensaio para a avaliação da citotoxicidade da romã foi feito a partir de células linfóides K-562 e células de tumor ascítico de Ehrlich (TAE), no qual foram semeadas em triplicatas em meio de cultura (2×10^6 cels/ml) e em microplacas de 96 poços (100µl/poço), em seguida foram expostas aos extratos, da folha e do fruto, da *Punica granatum* por 24 horas. Após isso, adicionou-se um corante para permitir verificar o perfil de absorvância da amostra, que feita por meio de um aparelho de ELISA a 579nm. Com o emprego desse método foi possível perceber que os dois extratos (do fruto e das folhas), apresentaram um efeito citotóxico após 24 horas de exposição. No entanto, os valores de CI_{50} dos frutos e das folhas em células K-562 foram de 1,0 e 1,2 mg/ml respectivamente. E os valores de CI_{50} em células TAE, foram de 0,8 e 0,7 mg/ml para os frutos e folhas respectivamente (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

3.2.2 Testes *in vivo* com os extratos de romã

Em um ensaio realizado com camundongos, os extratos das folhas e dos frutos da romã foram diluídos em solução salina 5% e Tween 80, e posteriormente foram administrados em camundongos com TAE, 0,2 ml por via oral, nas concentrações de 12,5; 25; 50 e 100 mg/kg/dia durante 10 dias seguidos. Assim, foi necessário um grupo controle portador do tumor que receberam apenas 0,2 ml da solução salina 5% e Tween 80. Dessa forma a atividade antitumoral foi expressa a partir do aumento da sobrevivência dos camundongos tratados (com os extratos) em relação aos animais portadores do tumor não tratado. Contudo, esse estudo mostrou que os extratos da folha da romã em uma concentração de 50mg/kg, foi capaz de aumentar a sobrevivência dos camundongos com TAE em 44,5%, quando comparados com os animais não tratados. Enquanto os animais portadores de TAE tratados com o extrato dos frutos também concentração de 50mg/kg, tiveram um aumento na sobrevivência de 64,7% em comparação com o grupo controle (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Um outro estudo com foco na avaliação da inibição tumoral e no potencial antiangiogênico, os camundongos receberam 0,2 ml por via oral, dos extratos das folhas e dos frutos da romã, diluídos em solução salina 5% e Tween 80, e em diferentes concentrações, por 10 dias consecutivos. Em um grupo controle foram administrados

apenas 0,2 ml dos diluentes. Após 24 horas da aplicação da última dose os animais foram submetidos a eutanásia, e através de uma lavagem peritoneal foi possível isolar o fluido ascítico. Dessa forma, foi possível realizar a contagem das células tumorais, para uma seguida avaliação da inibição ou não do tumor quando comparado com o grupo controle. Também foi retirado toda a pele da região abdominal dos animais, para fazer uma análise no aumento do número e do calibre dos vasos sanguíneos nessa região. Como resultado, foi possível observar uma redução considerável no aumento de células do TAE na região abdominal. Para se ter uma ideia, os extratos das folhas em concentrações de 50 e 100 mg/kg, apresentaram uma inibição de 31,2% e 45,1%, respectivamente. Por outro lado, a inibição com os extratos dos frutos apresentou melhores resultados, com uma inibição de 93,9% com uma dosagem de 25 mg/kg e de 94,1% na dose de 50mg/kg. Foi possível observar também, uma diminuição significativa, no número total e no calibre dos vasos sanguíneos, dos animais que receberam o tratamento com os extratos (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível perceber que a *Punica granatum L.* apresenta um grande potencial para o desenvolvimento de uma nova terapia antitumoral, como também demonstrou ser interessante na prevenção do câncer. Dessa forma, foi demonstrado que a romã possui uma diversidade de constituintes químicos, biologicamente ativos, presentes na planta, no fruto e em seus extratos, que apresentaram bons resultados na inibição da angiogênese, com isso, impedindo a proliferação de células cancerígenas. Também foi evidenciado que a romã possui atividade citotóxica em vários subtipos de células tumorais e que pode se tornar um agente quimiopreventivo.

Foi notório que testes *in vitro* e pré-clínicos já realizados com a romã apresentaram resultados satisfatórios. Porém, faz-se necessários um investimento maior em pesquisas voltadas para os benefícios da *Punica granatum L.* no tratamento do câncer, sobretudo em pesquisas clínicas. Em prol de aprofundar os conhecimentos sobre a sua atividade antitumoral. Em vista desses fatores, a *Punica granatum L.* pode ser uma importante fonte de novas moléculas para a criação de fármacos inovadores, que poderão ser utilizados no tratamento de diversos tipos de canceres, sendo uma esperança para pacientes, familiares e profissionais de saúde que buscam por terapias mais eficazes e com menos efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

BASTOS, T. S. **Efeito antitumoral induzido por apoptose e avaliação dos possíveis efeitos toxicológicos do extrato aquoso de *Punica granatum* Linn em modelo murino.** Disponível em: <https://openrit.grupotiradentes.com/xmlui/bitstream/handle/set/3050/Talita%20Santos%20Bastos.pdf?sequence=1> .Acesso em 4 de novembro de 2020.

BATISTA, D. R. R.; MATTOS, M. de; SILVA, S. F. da. **Convivendo com o câncer: do diagnóstico ao tratamento**. Revista Enfermagem UFSM Jul./Set.; v.5, n.3: p.499-510, 2015. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/reufsm/article/view/15709/pdf>. Acesso em 4 de novembro de 2020.

BRASIL, Instituto Nacional de Câncer (INCA). **ABC DO CÂNCER. Abordagens Básicas para o Controle do Câncer**. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf. Acesso em 12 de junho de 2021.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa2020: incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em 10 de novembro de 2020.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância- Conprev. **A situação do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2006. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf. Acesso em 10 de novembro de 2020.

CARNEIRO, Cristine Costa. **Avaliação das atividades genotóxica, antigenotóxica, citotóxica, anticitotóxica e angiogênica de elagitaninos utilizando ensaios *in vitro* e *in vivo***. Universidade Federal de Goiás. Instituto de Ciências Biológicas. Goiânia, 2016. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/6424/5/Tese%20-%20Cristiene%20Costa%20Carneiro%20-%202016.pdf>. Acesso em: 18 de jun. 2021.

FRANCISCO, P. M. S. B., *et al.* **Prevalence of diagnosis and types of cancer in the elderly: data from National Health Survey 2013**. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol. 2020;23(2):e200023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgg/a/6bpgtbbj6wGQF4nWfxLGgDF/?lang=en&format=pdf>. Acesso em 09 de jun. de 2021.

JACONODINO, C. B.; AMESTOY, S. C.; THOFEHRN, M. B. **A utilização de terapias alternativas por pacientes em tratamento quimioterápico**. CogitareEnferm. 2008 Jan/Mar; v.13, n.1:p.61-66. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/11953/8434>. Acesso em 17 de outubro de 2020.

LOPES, G.C.; MARQUES, J. P. Alcaloides como agentes antitumorais: considerações químicas e biológicas. Revista UNINGÁ, v.24, n.1: p.56-61, 2015 Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20151006_133947.pdf. Acesso em 20 de junho de 2021.

LUCENA, J. N., *et al.* **Aspectos clínicos, epidemiológicos e sobrevida de crianças com neuroblastoma: 21 anos de experiência do instituto de oncologia pediátrica, São Paulo**. Rev. Paul. Pediatr, 2018; v. 36, n. 3: p. 254-260. Disponível em: <https://www.scielo.br/rjpp/a/bQWwccQgs75y4tw7xJ9YJqG/?lang=pt>. Acesso em 19 de outubro de 2020.

MAZZUCO, C.C. **A Romã (*Punica granatum L.*) como perspectiva terapêutica para o Câncer de Mama**. Universidade de São Paulo (Faculdade de Ciências Farmacêuticas). Disponível em: <http://bdta.aguia.usp.br/directbitstream/16d52902-a05b-4846-9979-348b2cb0d2ce/2954498.pdf>. Acesso em 17 de outubro de 2020.

MILITÃO, G. C. G. **Potencial antitumoral de flavonóides isolados de plantas do nordeste brasileiro: estudos preliminares na relação estrutura-atividade citotóxicas**. Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Departamento de Fisiologia e Farmacologia. Disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/2357/1/2005_dis_gcgmilitao.pdf. Acesso em: 18 de jun. 2021.

MONTEIRO, J. M. *et al.*, **Taninos: uma abordagem da química à ecologia.** SCIELO. Ver. Química Nova. Recife, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/YJDjDfVLBpkkbFXML3GPjdt/?lang=pt>. Acesso em: 18 de jun. 2021.

MORAES, L. de G.; ALONSO, A. M.; OLIVEIRA-FILHO, E. C. **Plantas medicinais no tratamento do câncer: uma breve revisão de literatura.** Universitas: Ciências da Saúde, Brasília, v. 9, n. 1: p. 77-99, jan./jun., 2011. Disponível em: <https://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/cienciasaude/article/view/6/1402>. Acesso em 9 de setembro de 2020.

OLIVEIRA, L.A.R.; MACHADO, R.D.; RODRIGUES, A.J.L. **Levantamento sobre o uso de plantas medicinais com a terapêutica anticâncer por pacientes da Unidade Oncológica de Anápolis.** Ver. Bras. Pl. Med., Campinas, v.16, n.1: p.32-34, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/jKhkwSbmj6FG98NT3kKjTQg/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 19 de Junho de 2020.

OLIVEIRA, L. P. *et al.*, **Atividade citotóxica e antiangiogênica de *Punica granatum L.*, Punicaceae.** SCIELO. Revista Brasileira de Farmacognosia. Goiânia-GO, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/tW4wPTHftCYmcXpjcZ55qbk/?lang=pt>. Acesso em: 17 de jun. 2020.

SABEC, G. Z. *et al.* **Plantas medicinais como alternativa no tratamento do câncer.** Vol.27,n.3:p.75-80 .Jun-Ago, 2019) BrazilianJournalofSurgeryandClinicalResearch – BJSCR. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190805_074024.pdf. Acesso em 20 de junho de 2020.

SANTOS, B. D. A.; LAHLOU, B. N.B.; ORSOLIN, P. C. **Avaliação do potencial anticarcinogênio do extrato aquoso de romã (*Punica granatum L.*) por meio do teste para detecção de clones de tumores epiteliais (warts) em *Drosophila melanogaster*.** Rev. Saúde. Com 2018; v. 14, n 1: p. 1064-1072. Disponível em:<https://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc/article/view/3306/2756>. Acesso em 4 de novembro de 2020.

SANTOS, H. dos; CRUZ, W. M. de S. **A terapia nutricional com vitaminas antioxidantes e o tratamento quimioterápico oncológico.** Revista Brasileira de Cancerologia v. 47, n 3: p. 303-308, 2001. Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_47/v03/pdf/artigo7.pdf. Acesso em 4 de novembro de 2020.

SAWADA, N.O., *et al.* **Avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia.** Rev. esc. enferm. USP, São Paulo, v. 43, n. 3: p. 581-587, Sept. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/ptDQrM97bXxypthVMLTWBt/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 4 de novembro de 2020.

SILVA, Isvânia. **Polpa de *Punica granatum L.* como radiomodificador em camundongos sob indução tumoral.** Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade Federal de Pernambuco. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/9147/1/arquivo2646_1.pdf. Acesso em: 15 de novembro de 2020.

SOARES, E. M.; SILVA, S. R. da. **Perfil de pacientes com câncer ginecológico em tratamento quimioterápico.** Rev. bras. Enferm., Brasília, v. 63, n 4: p.517-522, Aug. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/kMg5HQGPw9Wnh7dB5VcdwdM/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 4 de novembro de 2020.

SUMERE, B. R. **Extração de compostos bioativos a partir da casca de romã (*Punica granatum L.*) utilizando ultrassom e líquidos pressurizados e avaliação do efeito biológico dos extratos em células tumorais de monócitos humanos (THP-1)**. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Aplicadas, Campinas, SP, 2018. Disponível em: http://www.repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/348187/1/Sumere_BeatrizRocchetti_M.pdf. Acesso em 27 de setembro de 2020.

TOI, M. et al. **Preliminary studies on the anti-angiogenic potential of pomegranate fractions *in vitro* and *in vivo***. *Angiogenesis*, v.6, p.121-8, 2003.

LEVANTAMENTO ETNOBOTÂNICO DE PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS NO MUNICÍPIO DE CRUZEIRO DO SUL, PARANÁ, BRASIL

Data de aceite: 01/08/2022

Franciele Mara Lucca Zanardo Bohm

Unespar/Campus de Paranavaí
<http://lattes.cnpq.br/3657748885493762>

Beatriz Lucas de Amorim

Unespar/Campus de Paranavaí
<http://lattes.cnpq.br/0523384492261825>

Yasmin de Oliveira

Unespar/Campus de Paranavaí
<http://lattes.cnpq.br/5910759303484422>

RESUMO: A proposta deste trabalho foi identificar as espécies de plantas medicinais mais consumidas na cidade de Cruzeiro do Sul e averiguar se o conhecimento acerca da finalidade, das dosagens e métodos de preparo são as que trazem benefícios para a saúde. Método: foi realizada uma pesquisa de campo no mês de novembro de 2020, utilizando-se um questionário do tipo quantitativo-qualitativo semi-estruturado, com questões sócio-demográficas e questões sobre utilização e consumo de plantas medicinais. As plantas de uso recorrente foram estudadas e uma cartilha informativa foi organizada para ser distribuída aos participantes da pesquisa. Resultados: Dentre os 44 participantes da pesquisa, 26 residem na zona urbana e 18 residem na zona rural. Foram citadas 25 espécies de plantas, preparadas principalmente por infusão para uso interno. Conclusão: Este estudo mostrou que o consumo de plantas medicinais é hierárquico e tradicional,

mas que a população investigada considera que as plantas medicinais por serem naturais não apresentam toxicidade.

PALAVRAS-CHAVE: Saúde Pública; Terapêutica; Biodiversidade.

ETHNOBOTANICAL SURVEY OF MEDICINAL PLANTS USED IN CRUZEIRO DO SUL, PARANA, BRAZIL

ABSTRACT: The purpose of this work was to identify the most consumed medicinal plant species in the city of Cruzeiro do Sul and verify whether the knowledge about the purpose, dosages and preparation methods are those that bring benefits to health. Method: field research was carried out in November 2020, using a semi-structured quantitative-qualitative questionnaire, with socio-demographic questions and questions about the use and consumption of medicinal plants. Plants of recurrent use were studied and an information booklet was organized to be distributed to research participants. Results: Among the 44 research participants, 26 live in urban areas and 18 live in rural areas. Twenty-five species of plants were mentioned, prepared mainly by infusion for internal use. Conclusion: This study showed that the consumption of medicinal plants is hierarchical and traditional, but that the investigated population does not consider that medicinal plants, as they are natural, present toxicity.

KEYWORDS: Public Health; Therapy; Biodiversity.

INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são espécies vegetais, cultivadas ou não, que apresentam propriedades que podem prevenir ou curar doenças (Brasil, 2009).

O consumo de plantas medicinais foram os primeiros recursos terapêuticos utilizados pela humanidade para aliviar a dor e sofrimento. A utilização de plantas para curar doenças foi registrada por vários povos, dentre os mais antigos destaca-se escrita de povos sumérios 2.600 a.C, egípcios 1.500 a. C e chineses 2838-2698 a. C. ^{2,3} Observa-se que muitas plantas descritas nestes registros com propriedades terapêuticas são utilizadas até hoje (MONTEIRO e BRANDELLI, 2017).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 80% da população dos países em desenvolvimento utiliza práticas tradicionais nos seus cuidados básicos de saúde e 85% usam plantas ou preparações destas (CARNEIRO *et al*, 2020). Para alguns povos o consumo de plantas medicinais se torna o único meio de tratamento a afecções, principalmente pelo baixo custo e acessibilidade (ROSA *et al.*, 2011).

No Brasil a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos é bastante difundida. Tal difusão se deve principalmente a grande biodiversidade, e ao vasto conhecimento popular acerca das plantas.

O Brasil é o país que detém a maior parcela da biodiversidade, em torno de 15 a 20% do total mundial, com destaque para as plantas superiores, nas quais detém aproximadamente 24% da biodiversidade. Entre os elementos que compõem a biodiversidade, as plantas são a matéria-prima para a fabricação de fitoterápicos e outros medicamentos. Além de seu uso como substrato para a fabricação de medicamentos, as plantas são também utilizadas em práticas populares e tradicionais como remédios caseiros e comunitários, processo conhecido como medicina tradicional. Além desse acervo genético, o Brasil é detentor de rica diversidade cultural e étnica que resultou em um acúmulo considerável de conhecimentos e tecnologias tradicionais, passados de geração a geração, entre os quais se destaca o vasto acervo de conhecimentos sobre manejo e uso de plantas medicinais (BRASIL, 2006).

Com a popularização das plantas medicinais, surge a necessidade de estudos acerca dos princípios ativos e o perfil tóxico das espécies utilizadas. A ideia de que por ser natural não faz mal, torna o uso de plantas para fins medicinais arriscado (LUCARIELLO *et al*, 2021).

Apesar do conhecimento popular ser de grande importância para o início das pesquisas para novas descobertas de fitoterápicos, o preparo e o uso inadequado podem trazer prejuízos à saúde e a ineficiência, pela perda dos princípios ativos.

O Brasil, devido sua vasta extensão, cultura indígena, povos colonizadores e imigrantes, apresenta grande diversidade de conhecimentos sobre plantas medicinais e cada região apresenta as suas próprias singularidades. Deste modo, o levantamento etnobotânico regional permite um melhor entendimento das formas pelas quais as pessoas pensam, classificam, controlam, manipulam e utilizam as plantas. Neste aspecto, a

etnobotânica pode ser definida como a relação entre o homem e as plantas e o modo como as plantas são utilizadas como fontes de recursos (ROCHA *et al*, 2015).

O objetivo deste estudo foi identificar as espécies de plantas medicinais mais consumidas na cidade de Cruzeiro do Sul, Paraná e averiguar se o conhecimento acerca da finalidade, das dosagens e métodos de preparo são as que trazem maiores benefícios para a saúde.

METODOLOGIA

a) Pesquisa sobre as plantas medicinais na comunidade:

Para a execução deste trabalho foi realizada uma pesquisa de campo. O instrumento de pesquisa foi um questionário do tipo quantitativo-qualitativo semi-estruturado, com questões sócio-demográficas e questões sobre utilização e consumo de plantas medicinais. A aplicação do questionário ocorreu em novembro de 2020 e foram investigados 44 voluntários, maiores de 18 anos, da população do município de Cruzeiro do Sul, Paraná, que aceitaram participar da pesquisa após a leitura e aceite do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os resultados obtidos foram analisados com auxílio do programa Microsoft Excel. O protocolo desta pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – UNESPAR (CAAE 30211920.0.0000.9247) e parecer número 3.951.259.

b) Disseminação da utilização correta de plantas medicinais para a comunidade:

Após a tabulação dos resultados obtidos com a aplicação do questionário, foram identificadas as plantas medicinais mais consumidas pela população. Uma pesquisa na literatura especializada foi conduzida, utilizando-se principalmente o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 2021¹⁶. O objetivo desta etapa foi organizar uma cartilha para informar a forma correta de preparo da planta medicinal, posologia adequada e os efeitos colaterais ou tóxicos. Esta cartilha foi distribuída para todos os participantes da pesquisa e para a comunidade local.

RESULTADOS

O município de Cruzeiro do Sul está localizado a latitude: 22° 58' 24" Sul, e longitude: 52° 9' 13" no noroeste do estado do Paraná; apresenta população de 4.563 habitantes, clima subtropical e bioma de Mata Atlântica (IBGE, 2017).

Dentre os 44 moradores entrevistados nesta pesquisa, 26 vivem na zona urbana e 18 na zona rural apontando para perfis distintos.

No que diz respeito aos voluntários desta pesquisa pertencentes a zona urbana do município de Cruzeiro do Sul, Paraná, 96% são mulheres e 4% homens. De maneira geral a maioria possui mais que 58 anos de idade (31%) ou entre 39 a 48 anos (27%). Quanto a escolaridade, observou-se que 35% possuem ensino médio completo, enquanto, 27% são

apenas alfabetizados.

Quando instigados sobre o uso de plantas medicinais, 61% da população declarou que o uso é corriqueiro e 46% do total de entrevistados acreditam que as mesmas por serem naturais não fazem mal a saúde e bem-estar.

Notou-se que o consumo é hierárquico e tradicional, visto que, 84% dos voluntários obtiveram recomendações de uso através de familiares e ainda 67% cultivam as plantas consumidas no quintal de casa. Os entrevistados em quase totalidade acreditam que o consumo de plantas medicinais não ocasione efeitos tóxicos (92%), no entanto, 8% acreditam que eles estejam presentes.

Quanto aos efeitos diante do uso das plantas citadas 92% dos entrevistados relataram melhoras nos sintomas, e demais relataram não perceber nenhuma diferença. 69% dos entrevistados não informa ao seu médico sobre o uso de plantas medicinais.

Foram citadas 19 espécies (tabela 1) pertencentes a famílias como Lamiaceae e Rutaceae, em que o tipo de uso adotado pela população urbana é em grande parte interno (88%) na forma principalmente de infuso das folhas das plantas contra males diversos, sendo os digestivos predominantes.

| NOME POPULAR | NOME CIENTÍFICO | FAMÍLIA | FINALIDADE | PARTE | FORMA DE USO |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------|--|-------------------|---------------------|
| Alecrim | <i>Rosmarinus officinalis L.</i> | Lamiaceae | Calmante, diurético, circulação, anti-inflamatório, dor de cabeça, crescimento do cabelo | Folhas | Infusão |
| Alho | <i>Allium sativum L.</i> | Liliaceae | Coração, anti-inflamatório | Bulbo | In natura e infusão |
| Arruda | <i>Ruta graveolens L.</i> | Rutaceae. | Dor | Folhas | Infusão |
| Bálsamo | <i>Sedum dendroideum</i> | Crassulaceae | Estômago | Folhas | In natura e infusão |
| Boldo | <i>Peumus boldus</i> | Monimiaceae | Estômago, antioxidante | Folhas | Infusão |
| Camomila | <i>Chamomilla recutita L.</i> | Asteraceae | Calmante, cólica | Capitulos florais | Infusão |
| Capim Santo | <i>Cymbopogon citratus</i> | Gramineae (Poaceae) | Calmante, pressão, gripe | Folhas | Infusão |
| Cidreira | <i>Melissa officinalis</i> | Lamiaceae | Calmante | Folhas | Infusão |
| Erva doce | <i>Pimpinella anisum L.</i> | Apiaceae | Vitaminas, calmante | Folhas | Infusão |
| Espinheira Santa | <i>Maytenus ilicifolia</i> | Celastraceae. | Dor estomacal | Folhas | Infusão |
| Figatil | <i>Vernonia condensata</i> | Asteraceae | Estômago | Folhas de boldo | Fitoterápico |

| | | | | | |
|--------------------|------------------------------------|----------------|--|------------------|---------------------|
| Gengibre | <i>Zingiber officinale</i> | Zingiberaceae | Gripe, perda de peso | Raízes e rizomas | Infusão |
| Goiaba | <i>Psidium guajava</i> | Myrtaceae. | Dor de barriga, gargarejo | Folhas | Infusão |
| Hortelã | <i>Mentha piperita</i> | Lamiaceae | Estômago, prisão de ventre, garganta, gripe, lombriga, calmante, dor de cabeça | Folhas | Infusão e suco |
| Laranja | <i>Citrus sinensis</i> | Rutaceae | Gripe | Folhas e fruto | Infusão e suco |
| Louro | <i>Laurus nobilis L.</i> | Lauraceae | Estômago | Folhas | Condimento |
| Mentruz | <i>Chenopodium ambrosioides L.</i> | Chenopodiaceae | Anti-inflamatório, verme | Folhas | Infusão e maceração |
| Penincilina | <i>Alternanthera brasiliana L.</i> | Amaranthaceae | Machucado, anti-inflamatório | Folhas | Maceração |
| Poejo | <i>Mentha pulegium L.</i> | Lamiaceae | Gripe | Folhas | Infusão |

Tabela 1: Relação das plantas medicinais consumidas pelos participantes da pesquisa na zona urbana de Cruzeiro do Sul, forma de utilização, parte da planta utilizada e efeito desejado. Dados coletados no mês de novembro (2020).

As plantas mais consumidas pela população da zona urbana de Cruzeiro do Sul foram a hortelã, erva cidreira, camomila e alecrim, de acordo com a figura 1.

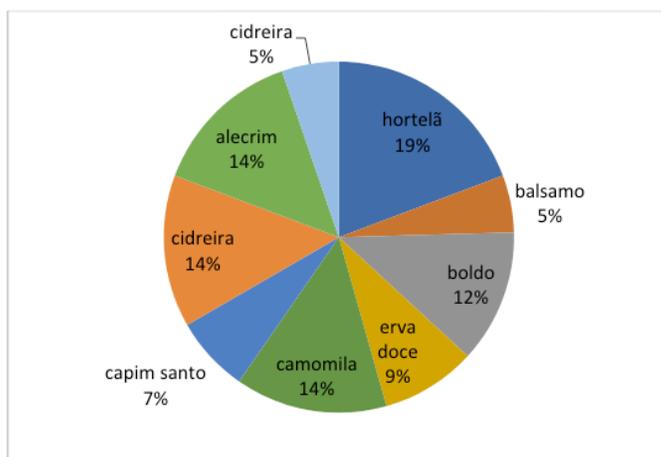


Figura 1: Porcentagens das plantas medicinais mais consumidas pelos participantes da pesquisa residentes na zona urbana de Cruzeiro do Sul, Paraná (2020).

Referente aos voluntários habitantes da zona rural do município, contactou-se que 67% são mulheres e 33% homens, apresentando faixas etárias variantes de 29 a mais que 58 anos, alfabetizados (33%) ou com ensino médio completo (33%).

Dentre os 18 entrevistados, 67% recorrem as plantas medicinais por acreditarem que elas fazem menos mal que os medicamentos convencionais e por indicação de familiares (94%).

Em sua maioria cultivam as plantas relatadas no quintal de casa (83%) e nenhum deles acreditam ou conhecem efeitos tóxicos decorrentes do uso de plantas medicinais, apontando todos os casos melhoras nos sintomas após o uso das espécies vegetais. Observa-se ainda que, 72% não informam ao médico sobre o uso de plantas medicinais.

Foram mencionadas 24 espécies (tabela 2) de diversas famílias, consumidas principalmente de maneira interna (82%) a partir da infusão das folhas das plantas.

| NOME POPULAR | NOME CIENTÍFICO | FAMÍLIA | FINALIDADE | PARTE | FORMA DE USO |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------|--|-------------------|---------------------|
| Alecrim | <i>Rosmarinus officinalis</i> L. | Lamiaceae | Calmante, diurético, circulação, anti-inflamatório, dor de cabeça, crescimento do cabelo | Folhas | Infusão |
| Alho | <i>Allium sativum</i> L. | Liliaceae | Coração, anti-inflamatório | Bulbo | In natura e infusão |
| Arruda | <i>Ruta graveolens</i> L. | Rutaceae. | Dor | Folhas | Infusão |
| Babosa | <i>Aloe vera</i> | Liliaceae. | Machucado, anti-inflamatório | Polpa | In natura |
| Bálsamo | <i>Sedum dendroideum</i> | Crassulaceae | Estômago | Folhas | In natura e infusão |
| Boldo | <i>Peumus boldus</i> | Monimiaceae | Estômago, antioxidante | Folhas | Infusão |
| Camomila | <i>Chamomilla recutita</i> | Asteraceae | Calmante, cólica | Capítulos florais | Infusão |
| Capim Santo | <i>Cymbopogon citratus</i> | Gramineae (Poaceae) | Calmante, pressão, gripe | Folhas | Infusão |
| Cidreira | <i>Melissa officinalis</i> | Lamiaceae | Calmante | Folhas | Infusão |
| Erva doce | <i>Pimpinella anisum</i> L. | Apiaceae | Calmante | Folhas | Infusão |
| Espinheira Santa | <i>Maytenus ilicifolia</i> | Celastraceae. | Dor estomacal | Folhas | Infusão |
| Figatil | <i>Vernonia condensata</i> | Asteraceae. | Estômago | Folhas de boldo | Fitoterápico |
| Gengibre | <i>Zingiber officinale</i> | Zingiberaceae | Gripe, perda de peso | Raízes e rizomas | Infusão |
| Goiaba | <i>Psidium guajava</i> | Myrtaceae. | Dor de barriga, gargarejo | Folhas | Infusão |
| Guaco | <i>Mikania glomerata</i> | Asteraceae | Gripe | Folhas | Xarope |

| | | | | | |
|----------------------|------------------------------------|----------------|--|----------------|---------------------|
| Hortelã | <i>Mentha piperita</i> | Lamiaceae | Estômago, prisão de ventre, garganta, gripe, lombriga, calmante, dor de cabeça | Folhas | Infusão |
| Limão | <i>Citrus limon L.</i> | Rutaceae | Gripe | Folhas | Infusão |
| Losna | <i>Artemisia Absinthium L.</i> | Asteraceae | Anti-inflamatório, verme | Folhas | Infusão |
| Manjeirão | <i>Ocimum Americanum L.</i> | Labiatae | Cólica | Folhas | Infusão |
| Mentruz | <i>Chenopodium ambrosioides L.</i> | Chenopodiaceae | Anti-inflamatório, verme | Folhas | Infusão |
| Ora pro Nóbis | <i>Pereskia aculeata</i> | Cactaceae | Imunidade, anemia | Folhas | Infusão |
| Penincilina | <i>Alternanthera brasiliana L.</i> | Amaranthaceae | Machucado, anti-inflamatório | Folhas | Infusão e maceração |
| Poejo | <i>Mentha pulegium L.</i> | Lamiaceae | Gripe | Folhas | Infusão |
| Romã | <i>Punica granatum L.</i> | Punicaceae. | Gripe, gargarejo | Casca do fruto | Infusão |

Tabela 2: Relação das plantas medicinais consumidas pelos participantes da pesquisa na zona rural do município de Cruzeiro do Sul, forma de utilização, parte da planta utilizada e efeito desejado. Dados coletados no mês de novembro (2020).

No que se refere as plantas mais utilizadas pelos moradores da zona rural, pode ser observado na figura 2 a prevalência de hortelã, boldo e camomila.

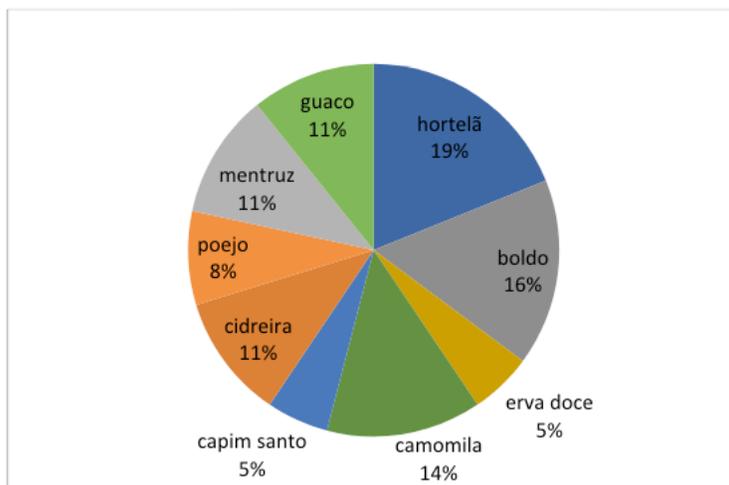


Figura 2: Porcentagens das plantas medicinais mais consumidas pelos participantes da pesquisa residentes na zona rural de Cruzeiro do Sul, Paraná (2020).

DISCUSSÃO

A respeito das plantas medicinais mais utilizadas pela população de Cruzeiro do Sul é possível observar similaridade entre os resultados obtidos na zona urbana e rural, este fato pode ser atribuído ao pequeno porte da cidade e maior troca de informações entre os moradores. A exceção ocorre pela recorrência do alecrim na zona urbana e do guaco e mentruz na zona rural.

Os resultados mostraram que a forma de utilização das plantas medicinais reportadas pelos entrevistados das zonas urbanas e rural não são diferentes, mas os moradores da zona rural relataram o consumo de sete espécies que não foram relatadas por moradores da zona urbana, sendo elas a babosa, guaco, limão, losna, manjerição, ora pro nóbis e romã.

Este resultado pode estar relacionado ao cultivo das plantas nas propriedades rurais, já que 94% relataram que as plantas são obtidas no próprio quintal ou com vizinhos. Outro fator a ser considerado é o acesso mais restrito a medicina tradicional na zona rural, pois é necessário o deslocamento para a zona urbana quando se faz necessário utilizar remédios tradicionais. Pesquisas realizadas por outros autores a respeito do consumo de plantas medicinais, também destacam a maior utilização de plantas para curar doenças em comunidades mais afastadas de centros urbanos (SCHEK *et al*, 2021).

Dentre as vinte e cinco plantas citadas nesta pesquisa, nove plantas (36%) não constam no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 2021 (BRASIL, 2021). E são as seguintes plantas: Arruda, bálsamo, figatil, limão, laranja, manjerição, mentruz, poejo e ora-pro-nóbis. Estas plantas precisam de mais investigação sobre a ação terapêutica e áveriguação de possíveis efeitos tóxicos ou colaterais.

A planta mais citada nesta pesquisa foi a hortelã, que apresenta várias indicações terapêuticas, além das finalidades citadas nas tabelas 1 e 2. A hortelã é anti-inflamatória, antiespasmódica, tem propriedades hepatoprotetores e apresenta efeito antialérgico (NAVEEN, *et al*, 2020). A camomila, uma das plantas mais consumidas no Brasil e na Europa, apresenta além das propriedades mencionadas pelos participantes da pesquisa ação emenagoga, anti-inflamatória, imunoestimulante, cicatrizante, espasmolítica e analgésica (LORENZI, 2008; SOARES *et al.*, 2015).

A respeito do alecrim, não foram encontrados registros na literatura científica sobre efeitos terapêuticos desta planta para o sistema circulatório e para estimular o crescimento do cabelo.

É importante destacar também que os moradores da zona rural não consideram que plantas medicinais podem apresentar toxicidade e para apenas 8% dos moradores da zona urbana as plantas medicinais podem apresentar toxicidade. As plantas medicinais apresentam moléculas que agem no sistema fisiológico de forma benéfica mas também podem ser tóxicas, a exemplo da babosa que é nefrotóxica e outras que são abortivas

(NUNES & SILVA, 2021). O alho, quando consumido juntamente com anticoagulantes pode apresentar efeito reverso; já quando usado de forma demasiada pode acarretar problemas gastrointestinais, úlceras e hemorragias (D'ÁVILA *et al*, 2021; CARDOSO e AMARAL, 2019).

Sobre a forma de consumo de plantas medicinais a infusão foi a principal forma de preparo relatada. A este respeito é preciso considerar que este método preserva os compostos bioativos responsáveis pelas propriedades medicinais, mas em contrapartida, se a planta estiver contaminada, como por exemplo, com fungos, a infusão também poderá ser contaminada. Outro aspecto a ser considerado é que cascas de caules e raízes podem não ter seus compostos bioativos extraídos por infusão, uma vez que são mais rígidos e necessitariam de decocção ou fervura.

A identificação das espécies mais consumidas pela população investigada foi subsídio para a elaboração de uma cartilha informativa sobre a utilização de plantas medicinais. Nesta cartilha consta as propriedades terapêuticas de cada planta, método para o preparo da planta e posologia adequada.

O levantamento etnobotânico proporciona a identificação das plantas consumidas pela população de uma região e oferece a possibilidade de disseminar a utilização das plantas medicinais. Pode ser um importante ponto de partida para novas pesquisas sobre mais efeitos terapêuticos que uma planta pode oferecer e identificar os possíveis efeitos tóxicos que podem ser provocados por plantas medicinais.

A Organização Mundial de Saúde recomenda que os órgãos responsáveis por saúde pública em cada país se comprometam a realizar levantamentos regionais das plantas medicinais utilizadas pela população e identificá-las, estimular e recomendar o uso das espécies com eficácia terapêutica comprovada (BRASIL, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O levantamento etnobotânico da cidade de Cruzeiro do Sul mostrou que o consumo de plantas medicinais é visto pela sociedade como uma prática simples, natural, segura e tradicional. É de suma importância que as pesquisas sobre os princípios ativos encontrados em plantas medicinais comumente utilizadas pela população possam ser conduzidos para averiguar a eficácia terapêutica e possíveis efeitos tóxicos.

A apropriação do conhecimento sistematizado sobre a utilização de plantas medicinais pode contribuir para a manutenção da biodiversidade e com a saúde da sociedade.

REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 60 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**, 2ª edição. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>

Cardoso, Bruce Soares e Amaral, Vanessa Cristiane Santana. O uso da fitoterapia durante a gestação: um panorama global. **Ciência & Saúde Coletiva**. 2019;24(4):1439-1450. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018244.07472017>

Carneiro, V. P. P., Gummy, M. P., Otenio, J. K., Bortoloti, D. S., de Castro, T. E., Lourenço, E. L. B., ... & Velasquez, L. G. Perfil dos Agentes Comunitários de Saúde de um Município do Estado do Paraná e sua Relação com Plantas Medicinais. **Brazilian Journal of Development**. 2020; 6(1), 2902-2918. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n1-209>

D'ávila, A. M. M. N., de Araújo Cruz, J. H., Guênes, G. M. T., de Oliveira Filho, A. A., & dos Anjos, R. M. Interações medicamentosas: fitoterápicos utilizados na Odontologia e fármacos de uso contínuo dos pacientes. **Archives of Health Investigation**. 2021;10(3), 468-473. Disponível em: <https://doi.org/10.21270/archi.v10i3.4717>

Guimarães, B. M., Ramos, K. A., de Souza, M. C., Franco, M. L., de Souza Alves, C. C., de Paula Carli, A., & Coqueiro, J. M. Práticas terapêuticas com plantas medicinais para o tratamento do Diabetes Mellitus. **Research, Society and Development**. 2021; 10(10), e474101018874-e474101018874. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/18874>.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Cidades e estados: Cruzeiro do Sul, Paraná Brasil** [Internet]. Brasil; 2017 [citado 2021 jul 27]. Disponível em: www.cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/cruzeiro-do-sul/panorama.

Lorenzi, H; Matos, F. J. A. **Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Instituto Plantarum. 2. ed. Nova Odessa, SP: 2008.

Lucariello, G., Cicia, D., & Capasso, R. Pharmacological Studies on Traditional Plant-Based Remedies. 2021; 9(3):315. Disponível em <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030315>

Monteiro SDC, Brandelli CLC. Farmacobotânica: **Aspectos teóricos e aplicação**. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 172p.

NAVEEN, K.L; BHATTACHARJEE, A.; HEGDE, K.; SHABARAYAAR, A. Detailed Review on Pharmacological Profile of Menthapiperita. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.10, n.1, p.1-5, 2020. Disponível em:https://www.researchgate.net/profile/Naveen-K-L/publication/351691322_A_Detailed_Review_on_Pharmacological_Profile_of_Mentha_piperita/links/60a4f3ec92851c43da2c57f4/A-Detailed-Review-on-Pharmacological-Profile-of-Mentha-piperita.pdf

Nunes, A. M. M., & Silva, V. A. O Uso de Plantas Abortivas no Nordeste Brasileiro: Uma Revisão. *Ethnoscintia: Revista Brasileira de Etnobiologia e Etnoecologia*. 2021; 6(2), 100-112. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18542/ethnoscintia.v6i2.10368>

Rocha JA, Bosholo HO, Fernandes LRRM. Etnobotânica: um instrumento para valorização e identificação de potenciais de proteção do conhecimento tradicional. **Interações**, Campo Grande. 2015;16(1):67-74. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/151870122015105>

ROSA, C. DA; CÂMARA, S. G; BÉRIA, J. U. Representações e intenção de uso da Fitoterapia na atenção básica à saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 1, p. 311-318, 2011.

Schek G, Mix PR, & Kochhann, DRA. O uso de plantas medicinais por famílias rurais. **Revista Saúde-UNG-Ser**. 2021;15(1/2),35-41. Disponível em: <http://revistas.ung.br/index.php/saude/article/view/4389>

Soares FP, Freire NM, e Souza TR. Avaliação farmacognostica e da rotulagem das drogas vegetais boldo-do-chile (*Peumus boldus* Molina) e camomila (*Matricaria recutita* L.) comercializadas em Fortaleza, CE. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. 2015;17(3):468-472. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1983-084X/10_115

CAPÍTULO 10

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS AGUDA NO BRASIL ENTRE 2015-2020

Data de aceite: 01/08/2022

Data de submissão: 08/07/2022

Glaisa Martins da Silva

Universidade do Estado do Pará
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/2658816501979968>

Pedro Paulo Mussu Costa

Universidade do Estado do Pará
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/3194434476008557>

Julyo Cesar Borges Nascimento

Universidade do Estado do Pará
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/1263819945568117>

Pedro Lucas Carrera da Silva

Universidade do Estado do Pará
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/6405804850227845>

Giovanna Marcella Monteiro do Monte

Universidade do Estado do Pará
Belém – Pará

<https://orcid.org/0000-0001-7015-1427>

Natasha de Almeida de Souza

Universidade do Estado do Pará
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/6534279197423679>

Maria Vitória Fernandes Barriga

Universidade do Estado do Pará
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/3983409633296739>

Kendra Sueli Lacorte da Silva

Universidade do Estado do Pará
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/8504014448338172>

Willame Oliveira Ribeiro Junior

Centro Universitário Luterano de Palmas /
Fundação Escola de Saúde Pública de Palmas
Palmas - Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/8294863848389002>

Fabio Pacheco de Sena

Universidade do Estado do Pará
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/2827780450166473>

Ana Carolina Ferreira Pantoja

Universidade do Estado do Pará
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/9256571744516008>

Alessandro Souza Silva

Universidade do Estado do Pará
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/4537981931276566>

RESUMO: A Doença de Chagas é uma antroponose causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que é inicialmente aguda e pode evoluir para crônica sem o tratamento adequado. Por ser uma doença negligenciada, é de extrema importância conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados. Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo de caráter descritivo, com abordagem quantitativa, acerca dos casos confirmados de doença de chagas no Brasil.

Foram utilizados dados disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), referentes à Doença de Chagas Aguda no Brasil (DCA), entre 2015 e 2020, empregando as variáveis referentes ao ano de notificação, idade, raça, sexo, escolaridade, local de residência e modo de provável infecção. Foram contabilizados 1891 casos de DCA no Brasil, sendo 2019 o ano com maior percentual de casos (20,41%) e 2020 com o menor (7,51%). O Norte concentra quase a totalidade de casos do país (94,87%). Dos estados, o Pará possui a maior taxa nacional de infecção (81,39%). Ademais, é necessário ressaltar a predominância da doença em pessoas pardas (82,65%), do sexo masculino (54,52%) e com idade entre 20 e 39 anos (34,96%). Em relação ao modo de provável transmissão, a forma oral apresenta altas taxas (83,45%). Sobre a escolaridade da população atingida, os poucos casos em que este tópico foi preenchido, são de pessoas com nenhuma escolaridade (8,83%). É necessário a criação de políticas públicas de saúde que se adequem a realidade dessa população com o foco na prevenção, diagnóstico e tratamento precoce. A educação em saúde deve ser feita pelos profissionais de saúde inseridos em cenários de vulnerabilidade, respeitando os aspectos culturais. Por fim, são necessários outros estudos que busquem delimitar ainda mais a população atingida pela doença.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Chagas; Epidemiologia; Parasitologia; Perfil de Saúde.

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF ACUTE CHAGAS DISEASE IN BRAZIL BETWEEN 2015-2020

ABSTRACT: The Chagas disease is an anthroponosis caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, which is acute in the beginning and can evolve to chronic without adequate treatment. For being a neglected disease, it is extremely important to know the epidemiological profile of diagnosed patients. It is a retrospective epidemiological study of descriptive features, with a quantitative approach, about confirmed cases of Chagas disease in Brazil. Were used data available in the National System of Notification Diseases (SINAN), related to acute Chagas disease (ACD) in Brazil, between 2015 and 2020, applying the referring variables to the year of notification, age, race, gender, scholarity, local of residence and probable mode of infection. **RESULTS:** Were calculated 1891 cases of ACD in Brazil, being 2019 the year with the highest percentage of cases (20,41%) and 2020 with the lowest (7,51%). The North concentrates almost the totality of cases in the country (94,87%). Among the states, Pará has the highest infection rate (81,39%). Furthermore, it is necessary to emphasize the predominance of the disease among brown people (82,65%), males (54,52%), and aged between 20 and 39 years (34,96%). Related to the possible mode of transmission, the oral form manifests at great rates (83,45%). About the scholarity of the affected population, the few cases included in this topic were from people with no scholarity (8,83%). **CONCLUSION:** It's necessary the creation of healthy public politics which can adjust to those people's reality focused on prevention, diagnosis and early treatment. The health education needs to be done by the health professionals inserted in vulnerable scenarios, respecting the cultural aspects. Finally, are necessary others studies that search to delimitate even more the affected disease population.

KEYWORDS: Chagas Disease; Epidemiology; Parasitology; Health Profile.

1 | INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas (DC), também conhecida como tripanossomíase americana, é uma antroponose causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, descoberto pelo cientista Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas durante seu trabalho de combate à malária por volta de 1907 (NEVES *et al.*, 2016). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a doença de Chagas está entre as dezessete doenças tropicais negligenciadas, atingindo cerca de 10 milhões de indivíduos infectados nas Américas (FERREIRA; BRANQUINHO; LEITE, 2014).

Segundo Neves e colaboradores (2016), o protozoário *Trypanosoma cruzi* possui várias fases no seu ciclo biológico, entretanto as mais significativas são as fases nos seres vertebrados: forma amastigota e forma tripomastigota. A forma amastigota se encontra nos tecidos do infectado e a forma tripomastigota se encontra no sangue do indivíduo. Além disso, o ciclo inclui dois tipos de hospedeiros. O primeiro é um inseto hemíptero e hematófago, popularmente conhecido como barbeiro (triatomíneo) e, o segundo, um mamífero reservatório que pode pertencer a diversas classes, como marsupiais e roedores (FERREIRA; BRANQUINHO; LEITE, 2014).

A transmissão da DC pode ocorrer das seguintes maneiras: vetorial, por meio do contato com as fezes e/ou urina do triatomíneo, contaminadas com o protozoário em sua forma tripomastigota; vertical, quando o parasito é transmitido de mulheres grávidas infectadas para o bebê, seja durante a gravidez ou durante o momento do parto; acidental, quando durante a manipulação de um material contaminado, ocorre o contato deste com uma lesão cutânea ou com as mucosas do indivíduo; oral, quando o indivíduo ingere bebidas e/ou alimentos que possuem as fezes contaminadas do triatomíneo; e por meio de transplantes de órgão ou transfusão sanguínea (FERREIRA; BRANQUINHO; LEITE, 2014; NEVES *et al.*, 2016).

A DC pode ser classificada de acordo com a duração da infecção no organismo, ou seja, é inicialmente aguda, mas pode evoluir para a crônica sem o tratamento adequado. A Doença de Chagas Aguda (DCA) é a mais frequente, e dependendo do estado imunológico do paciente, pode ou não apresentar sintomas. A ocorrência de lesões locais está presente em 50% dos casos após a picada do barbeiro (NEVES *et al.*, 2016). A maior parte dos casos da DCA evoluem para a forma indeterminada, constituindo 40% dos contaminados em áreas endêmicas. Esse estágio é classificado por testes sorológicos e/ou parasitológicos positivos, sem alterações radiológicas cardiodigestivas (LIMA; TEIXEIRA; LIMA, 2019).

Na fase aguda da doença os pacientes costumam apresentar febre, mal-estar, inflamação e dor nos gânglios, edemas nas pálpebras (sinal de Romãña) ou em outras áreas do corpo, hepatomegalia, esplenomegalia e distúrbios cardíacos (NEVES *et al.*, 2016). Na fase crônica, os sintomas podem variar pois depende do grau de acometimento do órgão e função cardíaca. A miocardite fibrosante progressiva e crônica é o principal

achado nos chagásicos (LIMA; TEIXEIRA; LIMA, 2019).

O diagnóstico na fase aguda é realizado pela procura de formas tripomastigotas do *Trypanosoma cruzi* em amostras sanguíneas, pois a parasitemia é elevada. São realizados exames parasitológicos diretos como exame a fresco, gota espessa ou *Quantitative Buffy Coat* - QBC (SILVA; AVIZ; MONTEIRO, 2020). Diferentemente da fase aguda, o número de parasitos presentes na corrente sanguínea é muito escasso na fase crônica e o diagnóstico se dá por outros métodos parasitológicos e/ou sorológicos. É recomendado pela OMS que para diagnóstico sorológico sejam utilizados dois testes diferentes paralelamente para se obter resultados mais precisos (NEVES *et al*, 2016).

O Ministério da Saúde preconiza o tratamento para DCA com benzonidazol após a confirmação parasitária. Esse medicamento é fornecido gratuitamente a população e além do uso na fase aguda, também pode ser usado na fase crônica em pacientes assintomáticos e sem alterações laboratoriais ou em forma clínica inicial, dependendo da conduta e avaliação profissional (LIMA; TEIXEIRA; LIMA, 2019).

A profilaxia a DC deve ser voltada ao meio de contaminação. O uso de inseticidas aplicados por uma equipe habilitada, assim como telas e mosquiteiros previnem contra a picada do barbeiro. Relacionado a transmissão oral, é uma forma que acomete todas as classes sociais e o método de pasteurização e cocção acima dos 45°C são maneiras de prevenção a transmissão do *T. cruzi*, embora o uso de telas seja mais eficiente para a população rural (LIMA; TEIXEIRA; LIMA, 2019).

Por ser uma doença negligenciada, é de extrema importância conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com a DCA a fim de prevenir, diagnosticar e tratar a doença em sua fase inicial.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo de caráter descritivo, com abordagem quantitativa, acerca dos casos confirmados de doença de chagas no Brasil entre os anos 2015 e 2020. A pesquisa foi realizada em três etapas, a saber: coleta de dados, tabulação dos dados e interpretação dos achados epidemiológicos.

Para a execução da primeira etapa, foram utilizados dados disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), referentes à Doença de Chagas Aguda no Brasil. Foram escolhidos os casos entre 2015 e 2020, empregando as variáveis referentes ao ano de notificação, idade, raça, sexo, escolaridade, local de residência e modo de provável infecção.

Visando a organização dos dados coletados previamente, optou-se por criar uma planilha no programa *Microsoft Excel*® 2016 para preenchimento do número de casos confirmados de doença de chagas em relação aos anos incluídos na pesquisa, bem como as variáveis supracitadas. A partir da criação da planilha, tornou-se viável uma visualização

ampla acerca da situação epidemiológica da doença no Brasil, propiciando, desse modo, a interpretação dos dados - fazendo uso da literatura científica também - além da constatação do perfil epidemiológico.

Por se tratar de um estudo no qual foram manipulados dados secundários de livre acesso, não foi necessário a aprovação no comitê de ética em pesquisa.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com os dados obtidos no SINAN, foi possível identificar que entre os anos de 2015 e 2020 foram contabilizados 1891 casos de DCA no Brasil (Tabela 1). Os números apresentavam uma crescente, até serem reduzidos drasticamente no último ano, sendo 2019 o ano com maior percentual de casos (20,41%) e 2020 com o menor (7,51%). Tal fato foi perceptível também no estudo sobre a relação entre a dengue e a Covid-19 de Mascarenhas e colaboradores (2020), o qual sinaliza para a redução da notificação dos casos de dengue no período em que as ações de saúde eram centralizadas na prevenção e tratamento da Covid-19. Sugere-se, portanto, que houve uma subnotificação dos casos confirmados de outras enfermidades, incluindo a doença de chagas, durante os anos de enfrentamento da pandemia.

| ANO | N | % |
|---------------|-------------|------------|
| Total | 1891 | 100 |
| 2015 | 288 | 15,24 |
| 2016 | 353 | 18,67 |
| 2017 | 338 | 17,87 |
| 2018 | 383 | 20,25 |
| 2019 | 386 | 20,41 |
| 2020 | 142 | 7,51 |
| Em Branco/Ign | 1 | 0,05 |

Tabela 1: Total de casos de Doença de Chagas Aguda no Brasil, entre 2015 e 2020.

Fonte: SINAN, 2021.

Quando analisadas as regiões, o Norte concentra quase a totalidade de casos do país (94,87%), conforme apresentado na tabela 2. Dos estados, o Pará possui a maior taxa nacional de infecção (81,39%), enquanto que estados como Piauí, Bahia, Minas Gerais e Distrito Federal possuem taxas inferiores a 1% (0,05%). Outros estudos convergem para o mesmo resultado, apontando que a região norte e nordeste abarcam os maiores números de casos confirmados da doença de chagas. O saneamento básico incipiente, urbanização pouco planejada, tratamento inadequado dos resíduos sólidos e, inclusive, as condições climáticas da região corroboram para a difusão dos vetores da doença (ALENCAR *et al.*,

2020).

| REGIÃO/ ESTADO | N | % |
|---------------------------|-------------|--------------|
| Total | 1891 | 100 |
| Norte | 1794 | 94,82 |
| Rondônia | 3 | 0,16 |
| Acre | 52 | 2,74 |
| Amazonas | 75 | 3,96 |
| Roraima | 4 | 0,21 |
| Pará | 1539 | 81,38 |
| Amapá | 92 | 4,85 |
| Tocantins | 29 | 1,52 |
| Nordeste | 84 | 4,44 |
| Maranhão | 39 | 2,07 |
| Piauí | 1 | 0,05 |
| Rio Grande do Norte | 11 | 0,58 |
| Paraíba | 3 | 0,16 |
| Pernambuco | 29 | 1,53 |
| Bahia | 1 | 0,05 |
| Sudeste | 7 | 0,37 |
| Minas Gerais | 1 | 0,05 |
| Rio de Janeiro | 3 | 0,16 |
| São Paulo | 3 | 0,16 |
| Centro-Oeste | 6 | 0,32 |
| Mato Grosso | 5 | 0,27 |
| Distrito Federal | 1 | 0,05 |

Tabela 2: Total de casos de Doença de Chagas Aguda no Brasil por local de residência.

Fonte: SINAN, 2021.

Ademais, é necessário ressaltar a predominância da doença em pessoas pardas (82,65%), do sexo masculino (54,52%) e com idade entre 20 e 39 anos (34,96%), como apresentado na tabela 3. Em relação à raça, é imprescindível destacar que aproximadamente 72% da população da região Norte declarou-se parda no último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2019). No que diz respeito ao sexo masculino ser o mais acometido, o inquérito realizado no Rio Grande do Sul, indica que tal achado está associado à atividade laboral que os homens realizam, principalmente aquelas voltadas à agricultura, onde os indivíduos expõem-se mais ao vetor da doença (CARDOSO *et al.*, 2017). A faixa etária mais atingida é a mais economicamente ativa, o que retoma a relação entre o ambiente de trabalho e a contaminação (ALENCAR *et al.*, 2020).

| RAÇA | N | % |
|---------------------|-------------|------------|
| Total | 1891 | 100 |
| Branca | 165 | 8,73 |
| Preta | 95 | 5,02 |
| Amarela | 7 | 0,37 |
| Parda | 1563 | 82,65 |
| Indígena | 16 | 0,85 |
| Em Branco/Ign | 45 | 2,38 |
| SEXO | N | % |
| Total | 1891 | 100 |
| Masculino | 1031 | 54,52 |
| Feminino | 860 | 45,48 |
| IDADE (ANOS) | N | % |
| Total | 1891 | 100 |
| <1 | 25 | 1,32 |
| 01 – 04 | 87 | 4,60 |
| 05 – 09 | 144 | 7,62 |
| 10 – 14 | 163 | 8,62 |
| 15 – 19 | 165 | 8,73 |
| 20 – 39 | 661 | 34,96 |
| 40 – 59 | 459 | 24,26 |
| 60 – 64 | 69 | 3,64 |
| 65 – 69 | 47 | 2,49 |
| 70 – 79 | 55 | 2,91 |
| 80 e + | 16 | 0,85 |

Tabela 3: Total de casos de Doença de Chagas Aguda no Brasil por raça, sexo e idade.

Fonte: SINAN, 2021.

No que diz respeito ao modo de provável transmissão, como demonstrado na tabela 4, a forma oral apresenta altas taxas (83,45%), destacando-se nesse modo, o estado do Pará com a maior porcentagem de notificações nesse tipo de transmissão (69,91%). Vale salientar que nos estados do norte do Brasil a ingestão do açaí é presente no cotidiano da população, sendo que a polpa desse fruto é considerada a principal fonte de contaminação pelo agente etiológico da doença, considerando a facilidade em armazenar o seu vetor entre os frutos e a maior possibilidade de ocorrer a transmissão oral da doença, quando não houver o tratamento adequado do alimento (SOUZA *et al.*, 2021).

| ESTADO | IGN/ BRANCO | VETORIAL | VERTICAL | ACIDENTAL | ORAL | OUTRO | TOTAL |
|---------------------|----------------|------------|----------|-----------|-------------|----------|-------------|
| Total | 164 | 138 | 5 | 4 | 1578 | 2 | 1891 |
| Rondônia | 1 | 2 | - | - | - | - | 3 |
| Acre | 3 | 23 | - | - | 26 | - | 52 |
| Amazonas | 4 | 4 | 1 | - | 66 | - | 75 |
| Roraima | 2 | 1 | - | - | 1 | - | 4 |
| Pará | 117 | 95 | 1 | 3 | 1322 | 1 | 1539 |
| Amapá | 18 | 1 | - | 1 | 72 | - | 92 |
| Tocantins | 4 | 4 | - | - | 21 | - | 29 |
| Maranhão | 5 | 2 | - | - | 32 | - | 39 |
| Piauí | 1 | - | - | - | - | - | 1 |
| Rio Grande do Norte | 2 | - | - | - | 9 | - | 11 |
| Paraíba | 2 | 1 | - | - | - | - | 3 |
| Pernambuco | - | - | - | - | 29 | - | 29 |
| Bahia | - | 1 | - | - | - | - | 1 |
| Minas Gerais | - | 1 | - | - | - | - | 1 |
| Rio de Janeiro | 2 | - | - | - | - | 1 | 3 |
| São Paulo | - | - | 3 | - | - | - | 3 |
| Mato Grosso | 2 | 3 | - | - | - | - | 5 |
| Distrito Federal | 1 | - | - | - | - | - | 1 |

Tabela 4: Provável meio de transmissão de Doença de Chagas Aguda por local de residência.
Fonte: SINAN, 2021

Sobre a escolaridade da população atingida, os poucos casos em que este tópico foi preenchido, são de pessoas com nenhuma escolaridade (8,83%), sendo este um ponto ignorado/deixado em branco durante o preenchimento da notificação (Tabela 5). O desconhecimento do processo de notificação, desmotivação e esquecimento, são causas atreladas ao não preenchimento total de tópicos nos formulários de requisição/resultados, dificultando a identificação da população afetada e, conseqüentemente, o delineamento de pesquisas de cunho epidemiológico (MASCARENHAS *et al.*, 2019).

| ESCOLARIDADE | N | % |
|---------------|-------------|------------|
| Total | 1891 | 100 |
| Nenhuma | 167 | 8,83 |
| Em Branco/Ign | 1724 | 91,17 |

Tabela 5: Total de casos de Doença de Chagas Aguda no Brasil por escolaridade.

Fonte: SINAN, 2021.

4 | CONCLUSÃO

Percebe-se com esse estudo, que os indivíduos acometidos pela DCA fazem parte de uma população mais amazônica, com práticas, costumes e culturas bastante voltados à agricultura. É necessário que sejam criadas políticas públicas de saúde que se adequem a realidade dessa população e que tenham como foco a prevenção, o diagnóstico e o tratamento precoce.

Ademais, é perceptível o desconhecimento da importância do preenchimento adequado das fichas de notificação de DCA. Portanto, é de extrema importância que os profissionais envolvidos no preenchimento das fichas de notificação passem por um processo de educação continuada sobre a investigação completa dos dados do paciente, para que esses retratem a população atingida o mais fidedignamente possível.

A educação em saúde é um ponto que deve ser feito pelos profissionais de saúde inseridos em cenários de vulnerabilidade. Os métodos de prevenção devem ser estimulados na população, sempre levando em consideração os aspectos culturais de cada um.

Por fim, são necessários outros estudos que busquem delimitar ainda mais a população atingida pela DCA, para que as políticas públicas e planejamentos de saúde sejam bem direcionadas, gerando posteriormente, maior efetividade na prevenção, detecção e tratamento da doença.

REFERÊNCIAS

ALENCAR, M. M. F. *et al.* Epidemiologia da Doença de Chagas aguda no Brasil de 2007 a 2018. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, v. 9, n. 10, p. 1-16, 2020. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9120>>. Acesso em: 5 jul. 2022.

CARDOZO, E. J. S. *et al.* **Perfil epidemiológico dos portadores de doença de Chagas: dos indicadores de risco ao processo de enfrentamento da doença**. Arquivos de Ciências da Saúde, São José do Rio Preto, v. 24, n. 1, p. 41-46, 2017. Disponível em: <<https://cienciasdasaude.famerp.br/index.php/racs/article/view/545>>. Acesso em: 5 jul. 2022.

FERREIRA, R. T. B.; BRANQUINHO, M. R.; LEITE, P. C. **Transmissão oral da doença de Chagas pelo consumo de açaí: um desafio para a Vigilância Sanitária**. Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 4-11, 2014. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/9712/2/Vig_Sanit_Debate_2_4-11.pdf>. Acesso em: 5 jul. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Estatísticas sociais**. Rio de Janeiro: Diretoria de pesquisa/IBGE, 2019.

LIMA, R. S.; TEIXEIRA, A.B.; LIMA, V. L. S. Doença de chagas: uma atualização bibliográfica. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [S. l.], v. 51, n. 2, p.103-106. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/doenca-de-chagas-uma-atualizacao-bibliografica/>>. Acesso em: 6 jul. 2022.

MASCARENHAS, F. *et al.* **Facilidades e dificuldades dos profissionais de saúde frente ao processo de notificação de eventos adversos**. Texto & Contexto -Enfermagem, Santa Catarina, v. 28, n. 1, p. 1-15, 2019. Disponível em:<<https://www.scielo.br/j/tce/a/ypg7nybyXdxtwK6Ddvx5gLQ/?format=html&lang=pt#>>. Acesso em: 5 jul. 2022.

MASCARENHAS, M. D. M. *et al.* Ocorrência simultânea de COVID-19 e dengue: o que os dados revelam?. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 6, p. 1-4, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csp/a/dW6Ymz8D6Rv9kTGjf9NXPMf/?lang=pt>>. Acesso em: 5 jul. 2022.

NEVES, D.P. *et al.* **Parasitologia Humana**. 13ª Edição, Rio de Janeiro: Atheneu, 2016.

SILVA, G. G.; AVIZ, G. B.; MONTEIRO, R. C. Perfil epidemiológico da Doença de Chagas aguda no Pará entre 2010 e 2017. **Pará Research Medical Journal**, [S. l.], v. 4, p. 1-6, 2020. Disponível em: <<https://www.prmjournal.org/article/doi/10.4322/prmj.2019.029>>. Acesso em: 6 jul. 2022.

SOUZA, S. B. *et al.* Perfil epidemiológico da doença de Chagas aguda na região norte do Brasil no ano de 2015-2019. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S. l.], v. 13, n. 7, p. 1-9, 2021. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/8200>>. Acesso em: 5 jul. 2022.

TRANSFORMAÇÃO DIGITAL: DESAFIOS DO USO DA INFORMÁTICA E SUAS TECNOLOGIAS NO CONTEXTO DA SAÚDE

Data de aceite: 01/08/2022

Ricardo Emiliano Rodrigues Sanches

Must University
Master of Science in Healthcare Management
Florida – USA

Trabalho de Conclusão Final apresentado como requisito parcial para obtenção do título MESTRE do Curso de MASTER OF SCIENCE IN HEALTHCARE MANAGEMENT da MUST UNIVERSITY – Florida USA.
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Thâmara Machado

“Você não sabe o quanto eu caminhei
Pra chegar até aqui
Percorri milhas e milhas antes de dormir
Eu não cochilei
Os mais belos montes escalei
Nas noites escuras de frio chorei, ei, ei
A vida ensina e o tempo traz o tom
Pra nascer uma canção
Com a fé no dia-a-dia
Encontro a solução
Encontro a solução
Quando bate a saudade
Eu vou pro mar
Fecho os meus olhos
E sinto você chegar, você
Chegar
Quero acordar de manhã do seu lado
E aturar qualquer babado
Vou ficar apaixonado
No teu seio aconchegado
E ver você dormindo e sorrindo
É tudo que eu quero pra mim
Tudo que eu quero pra mim”

A estrada - Cidade Negra

RESUMO: O presente estudo teve como objetivo compreender a relevância da transformação digital e os desafios do uso da informática e suas tecnologias no contexto da saúde. Trata-se de uma revisão bibliográfica, utilizando-se de livros e artigos científicos publicados nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCIELO (Scientific Eletronic Library Online) e PubMed, utilizando os descritores: transformação digital, tecnologias e saúde. Foi possível identificar que as tecnologias vêm ultrapassando processos padrão de dados em diversas funções e atuação e agora desempenha um papel fundamental no contexto da saúde. Assim, considera-se que o aprimoramento do avanço tecnológico deve estar alinhado para o reconhecimento das fragilidades e potencialidades, buscando ampliação do conhecimento, qualificação dos serviços prestados, garantindo a eficácia e aprofundamento e das necessidades vinculadas a informática em saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Transformação digital, Tecnologias, Saúde.

ABSTRACT: This study aimed to understand the relevance of the digital transformation and the challenges of using information technology and its technologies in the health context. This is a literature review, using books and scientific articles published in LILACS (Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences), SCIELO (Scientific Electronic Library Online) and PubMed databases, using the following descriptors: digital transformation, technologies and health. It was possible to identify that

technologies have surpassed standard data processes in several functions and activities and now play a fundamental role in the health context. Thus, it is considered that the improvement of technological advances must be aligned with the recognition of weaknesses and potential, seeking to expand knowledge, qualify the services provided, guaranteeing the effectiveness and deepening of the needs related to health informatics.

KEYWORDS: Digital Transformation, Technologies, Health.

LISTA DE SIGLAS

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MUST UNIVERSITY – Master of Science in Healthcare Management

OMS - Organização Mundial da Saúde

SBOT - Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia

SCIELO - Scientific Eletronic Library Online

SIS - Sistema de Informação em Saúde

SUS - Sistema Único de Saúde

TI - Tecnologias da Informação

11 INTRODUÇÃO

Dentre todas as possibilidades, a delimitação escolhida quanto aos desafios da informática e suas tecnologias no contexto da saúde, está direcionada às experiências durante atuação profissional, de modo a diariamente repensar e praticar adaptações perante as inovações e transformações digitais que implicam significativamente na atuação profissional e melhoria na qualidade do atendimento.

No final dos anos 50 do século XX, observamos o surgimento dos conceitos modernos de controle tecnológico nas organizações. Com o crescimento dos equipamentos de informática e de redes de computadores, nos anos 80, foram criados sistemas de informações cada vez mais completos, visando a integração dos dados e informações das organizações. Esses sistemas foram sendo aperfeiçoados ao longo dos anos e hoje se constituem como uma ferramenta central da gestão das organizações, na análise de negócios e na tomada de decisões, já que se transformou em um Sistema de Gestão (Scumparim *et al.*, 2011).

Identifica-se que o conceito de saúde varia de acordo com o contexto sócio histórico, bem como contempla uma compreensão ideológica, na qual está contida a concepção de homem, de sociedade, de organização da economia e da política. A partir da Revolução Industrial, o conceito de saúde sofre transformações. Marx é o primeiro teórico que aborda a temática da saúde de forma ampla, afirmando que a saúde é fruto de diversos fatores,

entre esses, as condições de trabalho e moradia. Nessa perspectiva, após o término da Segunda Guerra Mundial, com a criação da Organização das Nações Unidas (ONU) e da Organização Mundial de Saúde (OMS), a saúde passou a ser conceituada como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social”, bem como passa a ser um direito de todo o ser humano (Kujawa *et al.*, 2003).

De acordo com Maldonado, Marques e Cruz (2016), a combinação de serviços multiespecializados em uma única instalação pode promover o acesso ideal aos cuidados de saúde. Muitos dos locais de estudo reestruturaram seus processos de trabalho para reduzir o tempo de espera para consultas, oferecendo acesso à atenção primária no mesmo dia (ou no próximo) e em horários alternativos nos departamentos de emergência.

Deste modo, a informática em saúde vem ultrapassando processos padrão de dados em diversas funções e atuação e agora desempenha um papel fundamental tanto no cuidado ao paciente, como em relações de trabalho e sistemas de prevenção e promoção. Assim, os profissionais de saúde e pacientes têm na tecnologia uma aliada nos processos de atenção à saúde, melhorando a eficácia, a eficiência e a efetividade das atividades, conseguindo melhor qualidade nos serviços prestados.

De acordo com Chaves *et al.* (2018), a inovação significa fazer algo de forma diferente e isso acarreta na quebra de padrões, que pode ser algo difícil. No entanto, a inovação evolutiva não deve ser considerada difícil. Incrementar um processo impulsiona melhoria contínua, que deve ser o foco de uma gestão. Nesse momento, a saída é tornar os processos mais inteligentes. Embora a flexibilidade seja valiosa, a eficiência também é, portanto, chegar a um equilíbrio entre esses dois mundos é essencial para obter sucesso.

Para uma organização gerar valor econômico e alcançar o sucesso, ela deve transformar as suas descobertas e inovações em processos operacionais de execução. A passagem de um modelo mais flexível para outro, mais padronizado e rígido, aumenta a eficiência, porém também inibe a criatividade e a experimentação. Ao chegar nesse impasse, muitos acreditam que precisam optar por um ou pelo outro. No entanto, existe mais de um tipo de inovação e saber disso pode nos ajudar a trilhar caminhos mais interessantes para a organização e novas inovações (Chaves *et al.*, 2018).

A inovação significa aprimorar uma atividade ou processo já existente. Para isso, a organização pode aproveitar a análise de negócios para revelar novas perspectivas e tendências a respeito de algo já realizado, saindo na frente em relação à concorrência. Uma maneira de implementar processos de inovação na organização é aumentar o número de modelos de abordagem de clientes, tendo como base perfis bastante segmentados e específicos (Padilha, Roman e Bencke, 2019).

O conhecimento tecnológico dos profissionais de saúde determina o sucesso na análise dos dados. Esses profissionais precisam ser capacitados para o uso da tecnologia e análise estatística, pois os métodos são complexos, necessitando conhecimento sobre técnicas de amostragem, filtragem de dados, operação de softwares e demais habilidades

(Albertin e Albertin, 2008).

Diante do exposto e considerando a relevância da transformação digital e os desafios do uso da informática e suas tecnologias no contexto da saúde, o aprimoramento do avanço tecnológico deve estar alinhado para o reconhecimento das fragilidades e potencialidades, buscando ampliação do conhecimento, qualificação dos serviços prestados, garantindo a eficácia e aprofundamento e das necessidades vinculadas a informática em saúde.

2 | METODOLOGIA

A pesquisa será desenvolvida com base no meio bibliográfico, de natureza exploratória e de forma qualitativa. De acordo com Gil (2010) a pesquisa bibliográfica deve ser organizada à partir de etapas e caminhos que precisam de elaboração e maior aprofundamento. Portanto, as etapas de familiarização com o tema e pesquisa dos conteúdos são etapas importantes no processo de construção da pesquisa, pois é exatamente nessa circunstância que o pesquisador irá se debruçar nas fontes de pesquisa, selecionando literaturas e identificando os materiais pertinentes ao tema.

Nos casos das pesquisas que priorizam a abordagem qualitativa nos levantamentos das literaturas, as principais características são interpretação dos dados que envolvem (Ventura, 2007): busca constante por novas respostas e novas indagações, descrição completa e profunda da realidade, utilização de várias de fontes de informação, utilização de generalizações naturalísticas, descrição de diferentes pontos de vista sobre o mesmo objeto de estudo.

Para o levantamento das leituras, torna-se necessário buscar fontes de dados confiáveis e científicas, que permitem dialogar com a precisão e fidedignidade das informações para maior proximidade da realidade da temática em estudo e melhor direcionamento ao longo do percurso de separação, identificação, organização e análise dos materiais (Goldenberg, 1997).

A escolha das fontes bibliográficas fundamentou-se na leitura exploratória do tema, buscando identificar a sua maior aproximação com as vivências durante atuação profissional, a fim de captar as informações mais específicas que atendam aos objetivos da pesquisa (Gil, 2010). A escolha da autoria foi realizada de acordo com o reconhecimento e relevância do autor que escreve sobre a temática.

A pesquisa exploratória do material precedente à escolha dos mesmos utilizados para a coleta de dados da pesquisa que será realizada a partir da organização dos artigos, para extrair conteúdo adequado ao objetivo do estudo. Durante a busca de materiais foram averiguados por meio de revisão bibliográfica estudos que abordavam, em base de dados de cunho científico, e livros eletrônicos de 2010 a 2020. Para isso, será realizada pesquisa utilizando como palavras chave: transformação digital, uso informática e contexto saúde.

Para análise e levantamento dos objetivos propostos serão selecionados dez artigos. Serão excluídos aqueles que não se relacionarem com a pesquisa, isto é, não se adequavam ao período pré-estabelecido (2010 – 2020) e pesquisas que não forem realizadas no contexto e ano pesquisado.

Após leitura, interpretação, análise e compreensão dos artigos selecionados, serão levantados resultados hipotéticos acerca das intenções e proporções deste trabalho, implicado em levantamento bibliográfico que será utilizado como subsídio para atuação prática a posteriori.

3 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Evolução da Tecnologia dentro da Saúde

No século XIX, encontramos os primeiros relatos de trocas de informação à distância por meio dos telégrafos. Em 1906, Willem Einthoven (inventor do eletrocardiograma), uniu seu galvanômetro com o telefone, a fim de fazer uma transmissão de sinais cardíacos de um hospital para seu laboratório. Seguindo o experimento de 1906, Austin Cooley (inventor do fax), desenvolveu em 1948 um sistema para envio à distância de imagens radiológicas por meio de rádio ou telefone (Mariani e Pêgo-Fernandes, 2012).

Na década de 50, a Universidade de Nebraska, utilizou um sistema fechado bidirecional de televisão para aplicar treinamento em psiquiatria e promover sessões de terapia em grupo (Bashshur, *et al.*, 2014; Graig e Patterson, 2005). No ano de 1968 foi criado o primeiro protótipo de medicina à distância por meio de um tele-diagnóstico, onde se utilizou um circuito fechado de televisão bidirecional, onde médicos de um hospital em Boston realizaram uma consulta para 1.000 pacientes, que estavam no aeroporto internacional a uma distância de 4,3 quilômetros.

A partir da década de 70, nos Estados Unidos e Europa nascem inúmeros programas de medicina a distância semelhantes aos atuais, envolvendo educação e assistência. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), telemedicina é

“a oferta de serviços aos cuidados com a saúde, nos casos em que a distância é um fator crítico: tais serviços são providos por profissionais da área de saúde, usando tecnologias de informação e de comunicação para o intercâmbio de informações válidas para diagnósticos, prevenção e tratamento de doenças e a contínua educação de provedores de cuidados com a saúde, assim como para fins de pesquisa e avaliações; tudo no interesse de melhorar a saúde das pessoas e de suas comunidades” (Who, 2010, p.9).

O propósito da telemedicina é principalmente colaborar para a melhoria dos atendimentos e a facilidade em assistência médica em casos remotos, onde a distância se torna um fator crítico. Desta forma, organizações do setor de saúde buscam encontrar novas e efetivas formas de melhorar os cuidados da saúde. De modo geral buscam permitir o fácil acesso aos serviços para que tanto o profissional de saúde quanto o paciente

acessem os dados clínicos de qualquer lugar e a qualquer momento. Assim surge diversos aplicativos, que visa um atendimento integrado, permitindo o acesso remoto aos Prontuários Eletrônicos dos Pacientes.

A Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT) configura o CFM como seu Conselho Federal e se expressa sobre o atendimento médico por Telemedicina:

“Que fique claro que a SBOT compreende a Telemedicina como solução atual para que a medicina chegue às regiões mais longínquas de um país com dimensões continentais como o Brasil, porém, defende o uso dessa ferramenta apenas como forma de auxiliar o profissional médico em benefício dos pacientes, e jamais para substituí-lo” (p.01).

Portanto, serviu como alicerce para o desenvolvimento do projeto pioneiro de Teleortopedia, tendo como finalidade levar atendimento ortopédico a diferentes áreas da especialidade, ligados ao SUS, a partir de uma rede de serviços habilitados, com profissionais ortopedistas treinados que possam oferecer atendimento ortopédico especializados nessas regiões. “A SBOT está preparada para iniciar os testes de Teleortopedia e, assim, se certificar de que sua proposta de atendimento está de acordo com as normas vigentes, opinião da sociedade, dos médicos e do governo” (Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia, 2020).

Assim, “o que não estiver adequado, será atualizado para que a Teleortopedia possa impactar a saúde no Brasil, bem como reduzir deslocamentos entre cidades e orientar o médico da atenção básica para um melhor atendimento ortopédico”, esclarece Moisés Cohen, presidente da SBOT.

Dessa forma, acontece o desenvolvimento da Telessaúde ou Telemedicina, propiciando aos pacientes um acesso mais otimizado aos serviços de saúde, diminuindo as visitas a clínica médica e o tempo dispendido, prevenindo inclusive complicações e visitas ao setor de emergência.

3.2 Importância da transformação digital

O século XXI é marcado pela globalização e pelo advento das tecnologias, que provocam mudanças em diversos setores, transformando relações sociais, profissionais, econômicas e até políticas. Com a chegada da Web 2.0, começamos a valorizar cada vez mais as redes sociais, promovendo novas relações pessoais e profissionais e fazendo nascer agora um novo perfil de ser humano: o digital (não mais analógico). Na última década do século XX inúmeros pesquisadores e estudiosos das tecnologias da informação (TI) previram que o século XXI seria marcado por grandes revoluções tecnológicas e que a humanidade se conectaria de uma forma muito rápida, contexto no qual o global faria parte do local, com notícias e informações propagando a velocidade da luz aos quatro cantos do planeta (Albertin e Albertin, 2008).

Nunca se prezou tanto pelo trabalho colaborativo como no momento atual, em que a internet impulsionou as tecnologias de comunicação para níveis globais por meio

do intercâmbio de informações e conhecimentos entre equipes de regiões geográficas distantes. Vivemos em uma sociedade tecnológica baseada em dados e metadados que organizam e controlam todos os processos. Nesse âmbito temos a grande relevância dos sistemas de informação que, no caso da área da saúde, tem grande importância para otimizar processos e melhorar a qualidade dos serviços e facilitando o diálogo e aprimoramento das técnicas de intervenção entre os colaboradores (Maldonado, Marques e Cruz, 2016).

Destaca-se que as novidades tecnológicas trazem consigo novos aprendizados, pois à medida que as soluções ganham novas dimensões, é necessário contar com profissionais capacitados que manipulem e gerenciem essas ferramentas, explorando todo o potencial da tecnologia, permitindo transformações do comportamento dentro da cultura organizacional entendendo que as tecnologias digitais são facilitadores nos processos da organização. Denota-se assim um dos grandes desafios da liderança em mostrar as possibilidades de crescimento e melhora da qualidade dos serviços, utilizando-se da transformação digital, sendo ele o elo fundamental do intercâmbio entre colaboradores e tecnologias.

Atualmente, a realidade no contexto digital é permeada por grandes impactos no desenvolvimento de papéis na relação da liderança e em novos modelos de gestão de organizações. Em virtude das mudanças que estão acontecendo de forma acentuada, as organizações estão aderindo rapidamente as tecnologias e transformações digitais. Por isso, a importância da educação continuada e qualificação aos colaboradores de modo a permitir novas aprendizagens, bem como mudanças significativas na estrutura, pessoas e cultura organizacional.

Deste modo, torna-se possível avaliar a necessidade de inovações digitais, de forma a orientar estratégias, pautando-se em lideranças que compreendam a mudança cultural em direção à transformação digital como uma alternativa imprescindível nos desafios, considerando um novo cenário após a crise. Ainda, verifica-se que embora exista a busca crescente das ações de transformação digital em diferentes dimensões, a falta de compreensão entre as lideranças é apontada como um dos prevalentes obstáculos para a prática bem-sucedida da transformação dos negócios através da ótica digital (Padilha, Roman e Bencke, 2019).

O trabalho da era digital inclui a compreensão global de um conjunto de afazeres e também exige uma ampliação para recebimento de novas aprendizagens, e nesse contexto a liderança tem papel primordial de apresentação, fala e escuta dos seus colaboradores. O estilo de vida digital nesta era de computador, internet e redes são tecnologias que, ao ampliar a cognição humana, passam a demandar a ampliação da base educacional que, por sua vez, também influenciará os processos de trabalho dentro das organizações de saúde. A transformação digital é o contexto para as organizações se reposicionarem, criarem valor e aumentarem sua qualidade. Entretanto, não se trata só de uma questão de investimento em infraestrutura tecnológica, mas também de uma gestão eficaz de recursos humanos. (Marquesani, 2021). O objetivo da tecnologia em conjunto com a liderança dentro

da cultura organizacional é facilitar as atividades realizadas por pessoas, reduzindo seus esforços e identificando pontos que podem ser otimizados através de seus componentes (Kanan e Arruda, 2013).

De certa forma, a inovação significa fazer algo de forma diferente e isso acarreta na quebra de padrões, que pode ser algo difícil e desafiador ao papel da liderança, que será o mediador no processo de instrumentalização dos colaboradores de modo a aprender com o novo e mudar significativamente a cultura organizacional a fim de promover melhor e grandes impactos nas intervenções, por isso, a inovação não deve ser considerada difícil. Incrementar um processo impulsiona a melhoria contínua, que deve ser o foco de uma liderança.

Neste contexto, verifica-se que o conhecimento tecnológico dos profissionais de saúde determina o sucesso na análise dos dados. A liderança deve ter como objetivo a capacitação desses colaboradores para o uso da tecnologia de modo a otimizar as atividades e ampliar a compreensão dos ganhos para a cultura organizacional (Albertin e Albertin, 2008). As tecnologias digitais renovam novas possibilidades de criações em relação ao campo da saúde, aprimorando um novo contexto e reorganização de relações próximas e saudáveis, veiculando a autogestão e demais potenciais fomentando outras tendências de aplicabilidade.

No planejamento da gestão dos SIS, esses pontos são muito importantes e relevantes, pois determinam o sucesso na implantação da tecnologia. A implementação dos prontuários médicos eletrônicos é um dos primeiros passos para que os SIS comecem a fazer parte da cultura organizacional da empresa ou organização. Todavia o processo não é simples, pois demanda aos profissionais da saúde estarem abertos às mudanças que chegam com a tecnologia (Brandão e Silva, 2015).

O potencial do uso dos SIS para o controle de processos e resultados é excelente para uma empresa ou organização de saúde, pois confirma a melhoria na qualidade de todos os procedimentos, tanto internos quanto externos, ligados à excelência na atenção à saúde dos usuários e clientes. A implantação de um sistema de informação em saúde no ambiente hospitalar promove inúmeras vantagens, entre as quais estão: gerenciamento de processos, coleta e organização de dados de forma mais organizada, facilitando acesso a essas tarefas por meio de qualquer dispositivo, bem como prevenindo erros e falhas.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para o desenvolvimento do presente estudo, realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados LILACS, SCIELO e PubMed, utilizando os descritores transformação digital, informática e saúde. Ao todo, foram encontrados 47 artigos, dos quais 11 foram selecionados para composição do trabalho. No Quadro 1 estão destacadas as principais referências utilizadas para o desenvolvimento do presente estudo.

| Iden. do Artigo | Título | Revista / Livro | Autor (es) | Ano | Vol / edição | Núm. | Editora |
|-----------------|---|---|--|------|--------------|------|---------|
| 1 | Avaliação de Tecnologias em Saúde no Brasil e no contexto internacional. | Avaliação de Tecnologias em Saúde: Evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. | Polanczyk, C. A.; Vanni, T.; Kuchenbecker, R. S. | 2010 | - | - | Artmed |
| 2 | Gestão de pessoas e o modelo de gestão de serviços globalmente integrada: um estudo exploratório em uma multinacional de TI | Economia Global e Gestão | Scumparim, D; Correa, D; Neto, M; Netto, A. | 2011 | 16 | 02 | - |
| 3 | Tecnologia, inovação tecnológica e saúde: uma reflexão necessária | Texto Contexto Enfermagem | Lorenzetti, J; Trindade, L. L.; Pires, D. E. P; Ramos, F. R. S. | 2012 | 21 | 02 | - |
| 4 | A organização do trabalho na era digital | Estudos de Psicologia | Kanan, L. A; Arruda, M. P. | 2013 | 30 | 4 | - |
| 5 | Uma análise na relação médico-paciente frente aos recursos das tecnologias da informação | INMR – Innovation & Management Review | Oliveira, J. F. | 2014 | 11 | 2 | - |
| 6 | A contribuição dos Sistemas de Informação em Saúde (SIS) para o processo de auditoria do SUS | Revista Eletrônica Atualiza Saúde | Brandão, A. C. S; Silva, J. R. A. | 2015 | 1 | 1 | - |
| 7 | Telemedicina: desafios à sua difusão no Brasil | Cad. Saúde Pública | Maldonado, J. M. S. V; Marques, A. B; Cruz, A. | 2016 | 32 | 2 | - |
| 8 | Incorporação de Tecnologias de Informação e Comunicação e qualidade na atenção básica em saúde no Brasil | Cad. Saúde Pública | Santos, A. F; Matta-Machado, A. T. | 2017 | 33 | 5 | - |
| 9 | Uso de aplicativos para dispositivos móveis no processo de educação em saúde: reflexos da contemporaneidade | Revista Humanidades & Inovação | Chaves, A. S. C; Oliveira, G. M; Jesus, L. M. S; Martins, J. L; Silva, V. C. | 2018 | 05 | 06 | - |
| 10 | Incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde do Canadá e do Brasil: perspectivas para avanços nos processos de avaliação | Caderno de Saúde Pública | Silva, H. P; Elias, F. T. S. | 2019 | 35 | - | - |
| 11 | Informação e Tecnologia voltadas a Saúde da população | Revista Ciência & Saúde Coletiva | Gadelha, C. A. G. | 2020 | 25 | 11 | - |

Quadro 1. Artigos acerca da temática através da delimitação entre os anos de 2010 a 2020.

Fonte: Elaborado pelo autor.

5 | ANÁLISE DOS RESULTADOS

O Sistema de Informação em Saúde tem como missão reunir dados para que uma organização de saúde possa gerenciar processos, avaliar ações, corrigir erros e melhorar a qualidade dos serviços prestados. A área de Sistema de Informação em Saúde (SIS) se preocupa com o gerenciamento, armazenamento e uso das informações em saúde.

Os sistemas de informação na organização de saúde, representam parte significativa da administração de produção das atividades vinculadas ao serviço local. Os meios de gestão em conjunto com as funções gerenciais na organização de saúde, devem trabalhar de forma eficiente e eficaz para obter resultados de qualidade que possam alcançar os objetivos das organizações, vinculando a melhor qualidade que a tecnologias pode oferecer.

Verifica-se algumas estratégias importantes para implantação de Sistemas de Informação e tecnologias nas empresas: todos os colaboradores (funcionários) devem ser envolvidos no processo, sendo motivados a contribuir com a melhoria com senso crítico, o que é importante. Todos precisam compreender que a união pela cooperação será crucial para o sucesso na implantação de novas tecnologias. É preciso realizar treinamentos periódicos para compartilhar e explicar o funcionamento do sistema. Deve-se possibilitar que todos colaboradores participem desse momento. Levantar requisitos para implantação do sistema é indispensável, pois os responsáveis de TI precisam adaptar o sistema à realidade da empresa. Durante a implantação do sistema, é preciso evitar que seja necessário parar as atividades da empresa. Deve-se mapear todos processos da empresa para que o sistema de informação possa funcionar de acordo com as funções e metas desejadas (Chaves *et al.*, 2018).

A partir do levantamento inicial das produções acerca da problemática estabelecida, foi realizado aprofundamento teórico e análise dos materiais selecionados como relevantes e primordiais para base e sustentação no desenvolvimento da pesquisa. Desta forma, observou-se que para que a transformação digital tenha efetividade precisa do envolvimento da equipe com a liderança a frente do processo, visando transformação cultural, articulando estratégias, apresentando as necessidades de mudanças e benefícios.

A junção das informações entre os setores é algo possível e deve ser fortalecido com as variadas possibilidades de uso da tecnologia da informação e comunicação. Agregar as atividades setoriais e gerenciais possibilita verificar as movimentações e buscar reconhecer os melhores procedimentos e custo dos serviços. A aplicação e uso de uma plataforma informatizada evidencia amadurecimento das tecnologias e maior apropriação do desenvolvimento de novas ferramentas informacionais e de comunicação (Silva e Elias, 2019). Esta nova perspectiva de inovação está modificando a realidade local da saúde, apresentando inúmeras possibilidades de crescimento e reorganização de estruturas e aplicabilidade em áreas distintas. Com isso, são observados grandes avanços em relação as tecnologias da informação, principalmente com objetivo claro em relação ao cuidado

com o cliente.

A liderança durante intervenção, terá como foco realizar um desenho da cultura organizacional, para colocar em prática as visões das novas ferramentas de intervenção. Nesse processo, a liderança tem que ser a pessoa principal que vai mostrar as melhorias das tecnologias, de modo a revolucionar o padrão de atuação e mudança cultural. Portanto a tecnologia deve ser aplicada como um meio possível de alcance dos objetivos, porém tudo vai depender da cultura da organização, e o quanto a liderança está disposta a permitir essa exploração.

Assim, a liderança e transformação digital na saúde compreende desafios e expectativas que vão desde a aceitação dos colaboradores até as vivências práticas de aplicabilidade das ferramentas digitais. Muitas mudanças ocorrem nessa dinâmica, principalmente a cultura organizacional, repensando ambiente de trabalho, normas e práticas. Vale considerar que a partir do momento que a liderança oportuniza a implementação das tecnologias digitais, está promovendo novos olhares dentro da organização e conseqüentemente mudança de comportamentos. Assim, a liderança mostrar para os colaboradores os ganhos reais e o quanto será relevante dentro da prática profissional.

É possível perceber que as novas tecnologias fazem com que os sistemas de informação integrem todas as funções, ajudando os gestores a tomar decisões e acompanhar diariamente as mudanças do planejamento estratégico prezando pela cultura organizacional. Ademais, promover esta ação é uma estratégia que necessita ser impulsionada pela liderança, por meio de atuações que permitam a apresentação e pontuação das mudanças e ganhos como processo construído em parceria e integração, compartilhando do saber teórico e o fazendo acontecer no cenário prático adentrando a cultura organizacional e permitindo participação dos colaboradores visando maior aprofundamento das tecnologias.

Nesta perspectiva, o uso das tecnologias de informação e comunicação no contexto da saúde, torna-se importante estratégia para auxiliar a equipe, os familiares e os próprios clientes. A sensibilidade e destreza no manejo deste campo de trabalho, requer novas práticas e técnicas, a fim de compreender a complexidade dos fenômenos intrínsecos das relações, ou seja, conhecer as reações, formas de intervenção, orientar, ouvir, acompanhar os familiares e profissionais.

Verifica-se que durante as pesquisas sobre tecnologias e informações em saúde, diversas ferramentas de atribuições e designações para o uso deste instrumento, podendo resumi-lo em procedimentos técnicos. Conseqüentemente, os profissionais que atuam na saúde, participam de forma direta deste processo de informatização.

Portanto, promover saúde implica no fortalecimento das relações humanas, bem como desenvolvimento de ações efetivas para os objetivos que se propõem. Neste sentido, melhorar a efetividade da comunicação entre os profissionais que prestam assistência à saúde pode ser uma estratégia de grande eficácia.

Com vastos conhecimentos sobre inovação e tendência do uso de tecnologias,

os autores demonstram de forma objetiva e transparente as características do método de desenvolvimento e a importância de uma pesquisa científica, de forma a aumentar as concepções e pensar novas maneiras de introduzir as tecnologias da informação neste campo de atuação.

Os principais achados da pesquisa, com base nos artigos evidenciados na tabela, são: mesmo que em períodos diferentes, foi possível identificar durante o estudo que os principais resultados se organizam de forma a evidenciar e otimizar mudanças de ações e relações na prática da medicina em relação às transformações digitais; os artigos sinalizam a importância do avanço tecnológico em relação aos cuidados no contexto da saúde e a implicação nas relações do processo de tratamento e acompanhamento.

Os artigos referenciados na tabela acima, foram utilizados como subsídios para orientação e direcionamento da temática, os quais em comum reforçaram a relevância da informática e transformação digital no sentido de destacar o cuidado em saúde, principalmente para tomadas de decisões assertivas considerando todo contexto.

Ainda, os estudos destacam estratégias da gestão e melhoria de qualidade que proporcionam um cenário de reflexão e preparo dos profissionais promovendo mudanças na intervenção e apostas significativas diante do novo cenário digital.

Portanto, os principais achados contribuem na sustentação dos desafios e seriedade da transformação digital, a qual permite o fortalecimento de novas ações e medidas eficazes no delineamento da atuação e organização no uso da informática e suas tecnologias no contexto da saúde.

No Brasil, podemos citar uma experiência de sucesso com o uso da Telessaúde, solucionando 62% de casos, reduzindo a fila de espera por especialistas, no Sistema Único de Saúde (SUS). No limiar do século XXI, vemos a produção em larga escala de inúmeros aplicativos móveis, apresentando as mais variadas funções como informação, entretenimento, educação, saúde, comunicação, gerenciadores financeiros e outras. Aplicativos móveis são softwares que desempenham objetivos específicos em aparelhos mobile como celulares e tablets, podendo ser pagos ou gratuitos (Brandão e Silva, 2015).

Segundo Nathaniel Lackman, advogado especialista em serviços de saúde da Foley & Foley, o futuro da telemedicina é promissor e apresenta uma expectativa de crescimento de aproximadamente 14,3% até o ano 2020. Dentre as inúmeras vantagens da telemedicina podemos destacar a facilidade de acesso aos serviços de saúde para populações de difícil acesso geográfico e também para a realização de pesquisas de investigação clínica, analisando dados de pacientes e selecionando-os de acordo com o interesse investigativo, como idade, tipo de patologia, localização geográfica (cidade/estado/país), medicamentos utilizados, cirurgias realizadas etc. Essa possibilidade ocorre em decorrência da armazenagem dos dados em servidores externos, podendo ser consultados e compartilhados por diversos profissionais de forma rápida e precisa (Kanan e Arruda 2013).

6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa buscou compreender a relevância da transformação digital e os desafios do uso da informática e suas tecnologias no contexto da saúde, identificar a influência da transformação digital e os desafios do uso da informática e suas tecnologias no contexto da saúde. Deste modo, o desenvolvimento da tecnologia na área da saúde originou novas e importantes discussões relacionadas à maneira de lidar com os atendimentos e melhora na qualidade tecnológica.

Assim ao concluir esta retórica, o desenvolvimento possibilitou conhecer as transformações digitais e acima de tudo refletir acerca das possibilidades de intervenção e ampliação do campo de possibilidades práticas no contexto da saúde. O uso da informática e suas tecnologias em saúde tem contribuído para benefícios substanciais para clientes e profissionais de saúde. Um exemplo do potencial dessas tecnologias pode ser observado através dos serviços de sistemas com arquivos online (resultados de exames), permitindo mais agilidade na emissão de laudos e auxiliando na precisão dos diagnósticos.

Dessa forma temos um sistema de informação controlando os dados de milhares de clientes, bem como dados organizacionais da instituição. Essa integração permite ao profissional de saúde, a possibilidade de acessar através de um computador os dados e histórico de um determinado clientes, e simultaneamente poder analisar outro dispositivo eletrônico.

Os sistemas de informação em saúde são responsáveis pela coleta de dados que, inseridos no sistema por profissionais da saúde ou por alguém ligado à empresa, são transformados estatisticamente em indicadores (gráficos, tabelas, listas). A partir desse momento, com base na interpretação dos profissionais e/ou com a ajuda dos algoritmos, eles se tornam informação.

Uma vez reunidas as informações, os demais profissionais da saúde podem planejar ações, tomar decisões, otimizar processos, reduzir desperdícios e custos, bem como melhorar a qualidade dos serviços prestados aos clientes e internamente.

Além disso, os sistemas de informação são úteis para avaliar resultados e ações executadas com a finalidade de aprimorar cada vez mais os serviços aos clientes, os quais, no caso, são os clientes e usuários da saúde.

Um sistema de informação somente será de alta qualidade se todos os responsáveis por inserir os dados tenham ética, atenção e responsabilidade em suas ações. Embora os sistemas de informação utilizem algoritmos para interpretar os dados e chegar a resultados estatísticos, o profissional da saúde ou gestor ainda tem a responsabilidade de organizar e monitorar regularmente a coleta de dados.

Por fim, como sugestão de novas pesquisas na área da informática e suas tecnologias, destaca-se o estudo de um tipo específico de mundo virtual, o metaverso, que de acordo com Pereira (2009), o estudo da metaverso considera o mundo virtual de modo

a replicar a realidade através de dispositivos digitais, tornando-se um espaço coletivo e virtual compartilhado, que está ganhando espaço na para da saúde como uma realidade tecnológica importante.

DEDICATÓRIA

Dedico a Deus, guia dos meus passos, a minha família e todos que de alguma forma me ajudaram e ensinaram nessa trajetória até aqui.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a Deus senhor dos exércitos pelas bênçãos ininterruptas.

A minha mãe Ana Rodrigues guerreira incansável.

A minha esposa Karynna Sanches pela paciência e por todo amor dedicado a mim.

As minhas filhas Anna Jullya e Anna Bella razão do meu viver.

Ao meu amigo Rubens Pereira por me ensinar os caminhos da Gestão.

A todos os professores Mestres e Doutores pelos ensinamentos prestados.

À Ana Jakellyne pelo apoio prestado.

REFERÊNCIAS

Albertin, A. L.; Albertin, R. M. M. 2008. Benefícios do uso de tecnologia de informação para o desempenho empresarial [Online], 42. Acesso <<https://www.scielo.br/pdf/rap/v42n2/04.pdf>> Acesso em 30 de setembro de 2021.

Bashshur, R; Shannon, G; Smith, B; Alverson, D; Antoniotti, N; Barsan, W; Bashshur, N; Brown, E; Coye, M; Doarn, C; Ferguson, S. 2014. The empirical foundations of telemedicine interventions for chronic disease management [Online], 20. Acesso em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24968105/>> Acesso em 16 de novembro de 2021.

Brandão, A. C. S; Silva, J. R. A. 2015. A contribuição dos Sistemas de Informação em Saúde (SIS) para o processo de auditoria do SUS [Online], 1. Acesso <<http://atualizarevista.com.br/wp-content/uploads/2015/01/A-contribuicao-dos-sistemas-de-informacao-em-saude-sis-para-o-processo-de-auditoria-do-sus-revista-atualiza-saude-v1-n1.pdf>>. Acesso em 24 de outubro de 2021.

Chaves, A. S. C; Oliveira, G. M; Jesus, L. M. S; Martins, J. L; Silva, V. C. 2018. Uso de aplicativos para dispositivos móveis no processo de educação em saúde: reflexos da contemporaneidade [Online], 5. Acesso <<https://revista.unitins.br/index.php/humanidadeseinovacao/article/view/744>>. Acesso em 25 de novembro de 2021.

Gil, A. C. 2010. Como elaborar projetos de pesquisa, São Paulo, Editora Atlas.

Goldenberg, M. 1997. A arte de pesquisar, Rio de Janeiro, Record.

- Graig, J; Patterson, V. 2005. Introduction to the practice of telemedicine. Journal of Telemedicine and Telecare [Online], 11. Acesso em: <https://www.researchgate.net/publication/7908096_Introduction_to_the_practice_of_telemedicine> Acesso em 21 de novembro de 2021.
- Kanan, L. A; Arruda, M. P. 2013. A organização do trabalho na era digital [Online], 30. Acesso em: <https://www.scielo.br/fj/estpsi/a/RJcLVpKBksMkFjHxSVCMB8Mh/?lang=pt>. Acesso em 11 de novembro de 2021.
- Kujawa, H; Both, V; Brutscher, V. 2003 Direito à saúde com controle social [Online], Acesso em: <http://www.saude.al.gov.br/file/pactopelasaude/manuais/cartilha_direito_saude.pdf>. Acesso em 10 de janeiro de 2022.
- Maldonado, J. M. S. V; Marques, A. B; Cruz, A. 2016. Telemedicina: desafios à sua difusão no Brasil [Online], 32. Acesso em: https://www.scielo.br/pdf/csp/v32s2/pt_1678-4464-csp-32-s2-e00155615.pdf. Acesso em 30 de setembro de 2021.
- Mariani, A. W; Pêgo-Fernandes, P. M. 2012. Telemedicina: uma revolução tecnológica [Online], 130. Acesso em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802012000500001. Acesso em 12 de novembro de 2021.
- Marquesani, C. 2020. Estilos de liderança e transformação digital: uma revisão de literatura [Online]. Acesso em: <http://bibliotecadigital.fgv.br/ocw/index.php/ctd/ctd2020/paper/view/7612>. Acesso em 07 de outubro de 2021.
- Padilha, L. S; Roman, D; Bencke, F. 2019. Transformação digital e liderança: o estudo da liderança na era digital [Online]. Acesso em: https://www.researchgate.net/publication/337631504_Transformacao_digital_e_lideranca_o_estudo_da_lideranca_na_era_digital. Acesso em 05 de outubro de 2021.
- Pereira, I. C. 2009. Metaverso: interação e comunicação em mundos virtuais [Online]. Dissertação. Acesso em: https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/4863/1/2009_ItamardeCarvalhoPereira.pdf. Acesso em 21 de dezembro de 2021.
- Scumparim, D; Correa, D; Neto, M; Netto, A. 2011. Gestão de pessoas e o modelo de gestão de serviços globalmente integrada: um estudo exploratório em uma multinacional de TI [Online], 16. Acesso em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0873-74442011000200007. Acesso em 29 de setembro de 2021.
- Silva, H. P; Elias, F. T. S. 2019. Incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde do Canadá e do Brasil: perspectivas para avanços nos processos de avaliação [Online], 35. Acesso em: <https://www.scielo.br/fj/csp/a/6swM97RtM3jwggWMQLYVL3S/?lang=pt>. Acesso em 26 de novembro de 2021.
- Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Posicionamento da SBOT sobre a Telemedicina e seu projeto de Teleortopedia [Online]. Acesso em: <https://sbot.org.br/declaracao-da-sbot-sobre-o-tema-de-telemedicina/#:~:text=Que%20fique%20claro%20que%20a,pacientes%2C%20e%20j%20jamais%20para%20substituir%20C3%AD>. Acesso em 10 de novembro de 2021.
- Ventura, M. Maria. 2007. O estudo de caso como modalidade de pesquisa [Online], 20. Acesso em: <http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2007_05/a2007_v20_n05_art10.pdf>. Acesso em 01 de outubro de 2021.
- World Health Organization. 2010. Telemedicine: opportunities and developments in member states [Online]. Acesso em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44497>. Acesso em 09 de novembro de 2021.

COMO ALCANÇAR CONFORTO TÉRMICO NO CLIMA TROPICAL ÚMIDO: ESTUDO DE CASO DE CUIABÁ

Data de aceite: 01/08/2022

Renata Mansuelo Alves Domingos

Universidade Federal de Santa Catarina
Florianópolis
<http://lattes.cnpq.br/6862965445272235>

Emeli Lalesca Aparecida Guarda

Universidade Federal de Santa Catarina
Florianópolis
<http://lattes.cnpq.br/3670370461390342>

RESUMO: O clima se refere a um conjunto de condições atmosféricas que caracterizam uma região. O clima de Cuiabá é caracterizado por apresentar dois períodos bem definidos, o chuvoso durante o verão e o período seco durante o inverno. Por ser um local com altas temperaturas é comum os habitantes sentirem desconforto térmico e fazerem uso de estratégias ativas como ar condicionado, sendo essas muitas vezes desnecessárias. Assim, para que haja um consumo apropriado de energia e conforto térmico o ideal seria a utilização de estratégias passivas e posteriormente a adoção de ativas. Estratégias essas indicadas por diversos autores como Mascaró (1992), PROCEL (2012), Li et al. (2013), entre outros. Para essa pesquisa a metodologia foi dividida em três etapas; a primeira consiste no levantamento das estratégias de acordo com bibliografia existente; a segunda etapa corrobora a bibliografia utilizada através de softwares computacionais e por fim, foi realizado um estudo de caso utilizando o software DesignBuilder, mostrando a melhora do conforto térmico

com a aplicação das estratégias passivas. As estratégias sugeridas pela bibliografia consistem em abertura ideal de janela para balanceamento de iluminação natural e carga térmica (Li et al., 2014), aberturas para ventilação e iluminação naturais (PROCEL, 2012) e proteção de aberturas e uso de cores claras (Lamberts et al., 2014). Enquanto isso, o Projetoeee sugere como principal medida passiva a utilização de ventilação em 49,77% das horas do ano, seguido de sombreamento e inércia térmica para resfriamento. O software Analysis Bio indica a utilização de sombreamento em 92,9% das horas do ano, seguido de ventilação, alta inércia para resfriamento e resfriamento evaporativo. Para as estratégias ativas o último software indicou o uso de ar condicionado em apenas 6,14% das horas do ano. O estudo de caso elaborado na terceira etapa comprovou a eficácia das estratégias passivas na melhora da temperatura interna das edificações, foi utilizado um cômodo de referência com geometria 1:2 e características construtivas de acordo com a NBR 15575:2013. Para isso os dados climáticos de Cuiabá foram simulados no DesignBuilder aplicando as estratégias mais recomendadas que são a ventilação natural e sombreamento. Concluiu-se que os softwares comprovam a veracidade da bibliografia e percebeu-se que como as estratégias passivas não são comumente aplicadas o consumo de energia é maior do que o necessário.

PALAVRAS-CHAVE: Consumo de energia. Estratégias passivas. Estratégias ativas. Conforto ambiental.

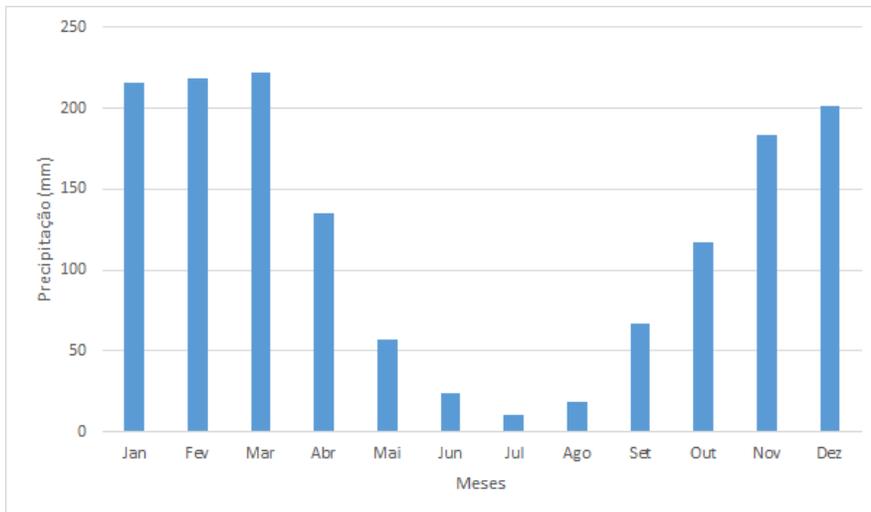
HOW TO ACHIEVE THERMAL COMFORT IN THE HUMID TROPICAL CLIMATE: A CASE STUDY OF CUIABA

ABSTRACT: Climate refers to a set of atmospheric conditions that characterize a region. The climate of Cuiabá is characterized by having two well-defined periods, the rainy period during the summer and the dry period during the winter. As it is a place with high temperatures, it is common for the inhabitants to feel thermal discomfort and to make use of active strategies such as air conditioning, which are often unnecessary. Thus, in order to have an appropriate consumption of energy and thermal comfort, the ideal would be the use of passive strategies and later the adoption of active ones. These strategies are indicated by several authors such as Mascaró (1992), PROCEL (2012), Li et al. (2013), among others. For this research, the methodology was divided into three stages; the first consists of a survey of strategies according to the existing bibliography; the second step corroborates the bibliography used through computer software and finally, a case study was carried out using the DesignBuilder software, showing the improvement of thermal comfort with the application of passive strategies. The strategies suggested by the bibliography consist of ideal window opening to balance natural lighting and thermal load (Li et al., 2014), openings for natural ventilation and lighting (PROCEL, 2012) and protection of openings and use of light colors (Lamberts et al., 2014). Meanwhile, Projeteer suggests as the main passive measure the use of ventilation in 49.77% of the hours of the year, followed by shading and thermal inertia for cooling. The Analysis Bio software indicates the use of shading in 92.9% of the hours of the year, followed by ventilation, high inertia for cooling and evaporative cooling. For active strategies, the last software indicated the use of air conditioning in only 6.14% of the hours of the year. The case study developed in the third stage proved the effectiveness of passive strategies in improving the internal temperature of buildings, using a reference room with 1:2 geometry and constructive characteristics in accordance with NBR 15575:2013. For this, the climatic data of Cuiabá were simulated in DesignBuilder applying the most recommended strategies, which are natural ventilation and shading. It was concluded that the software proves the veracity of the bibliography and it was noticed that as passive strategies are not commonly applied, energy consumption is greater than necessary.

KEYWORDS: Energy consumption. Passive strategies. Active strategies. Environmental comfort.

1 | INTRODUÇÃO

O clima se refere a um conjunto de condições atmosféricas que caracterizam uma região, geralmente associado às temperaturas, ao registro de precipitações, à vegetação, à altitude entre outros fatores. O clima tropical de Cuiabá é caracterizado por apresentar uma estação chuvosa no verão, de Novembro a Abril, e nítida estação seca no inverno, de Maio a Outubro, sendo Julho o mês mais seco (Figura 1).



Fonte: Adaptado de MAITELLI, et al. (2004).

Por se tratar de um local tão quente é natural que os habitantes sintam desconforto térmico e consequentemente usem estratégias ativas para a diminuição do mesmo, como ar condicionado e ventiladores. Muitas vezes essas estratégias são usadas de forma equivocada, gerando um consumo desnecessário de energia elétrica, segundo Mascará (1992), esse consumo varia em torno de 20% a 45%.

Dessa forma, para reduzir o consumo de energia e atingir o conforto térmico o ideal seria a utilização de estratégias passivas e posteriormente a adoção de ativas. Segundo o PROCEL (2012), soluções adequadas ao local, como aberturas bem-projetadas que visem a obtenção de ventilação e iluminação naturais, proporcionam a melhoria do clima interno da edificação, possibilitando assim a redução de cargas de condicionamento artificial.

2 | METODOLOGIA

A metodologia foi dividida em três etapas principais, a primeira consiste no levantamento das estratégias passivas e ativas de acordo com bibliografia existente (LAMBERTS, et al. 2014; PROCEL, 2012; LI et al. 2013); a segunda etapa corrobora a bibliografia utilizada através de softwares computacionais, como o Analysis Bio e Projeteer, e por fim na terceira etapa foi elaborado um estudo de caso utilizando o software *DesignBuilder* mostrando assim a melhora do conforto térmico na edificação com a utilização das estratégias passivas.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Estratégias passivas

As estratégias sugeridas pelas bibliografias utilizadas são praticamente as mesmas com algumas variações. Li et al. (2013), fala de forma detalhada sobre tais medidas, como por exemplo a abertura ideal de janela para balanceamento de iluminação natural e carga térmica, sombreamento, massa térmica e ventilação. O PROCEL (2012), foca nas aberturas para ventilação e iluminação natural e Lamberts et al. (2014), aconselham adotar critérios como uso de proteção de aberturas, uso de cores claras no exterior da edificação com intuito de reduzir a dependência por condicionamento de ar.

Enquanto isso, o Projeteee sugere o sombreamento como solução para 29,53% das horas do dia, a ventilação para 49,77% das horas do ano e a inércia térmica para resfriamento para 16,16% das horas do ano. O software também mostra que 27,73% das horas do ano estão em conforto, 8,47% em desconforto por frio e 63,8% em desconforto por calor, o que comprova as estratégias serem utilizadas apenas para o calor.

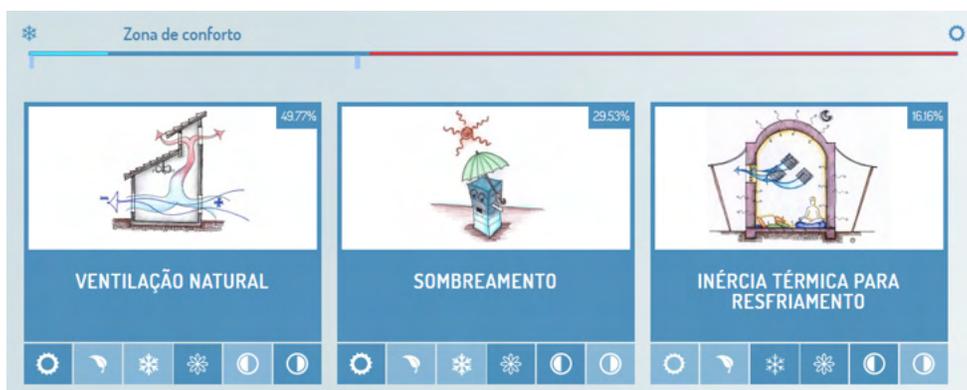


Figura 2 - Estratégias passivas para Cuiabá

Fonte: Projeteee

O software Analysis Bio sugere a utilização de sombreamento em 92,9% das horas do ano, ventilação em 51,9%, alta inércia para resfriamento em 22,5%, resfriamento evaporativo em 19,9%.

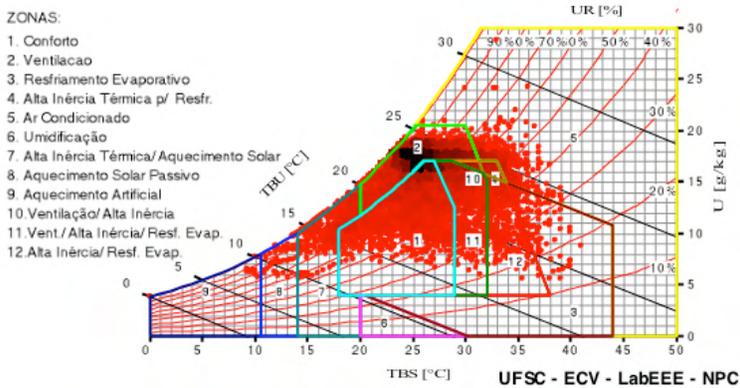


Figura 3 - Carta psicrométrica

Fonte: Analyses Bio

3.2 Estratégias ativas

O software Analysis Bio sugere o uso de ar condicionado em apenas 6,14% das horas do ano. Esse dado comprova que esse tipo de sistema é utilizado de forma superestimada pois as estratégias passivas não são comumente utilizadas nas edificações.

3.3 Estudo de caso

Um estudo de caso foi elaborado com o intuito de comprovar a eficácia das estratégias passivas na temperatura interna das edificações. Para isso foi utilizado um cômodo de referência com geometria 1:2 com as especificações mínimas da NBR 15575:2013, utilizando os dados do arquivo climático de Cuiabá-MT no software *DesignBuilder*. Foram aplicadas as estratégias passivas de ventilação natural e sombreamento, que são as mais recomendadas pelos autores, e orientação adequada das aberturas como sugere a literatura (GHISI e TINKER, 2004; RUPP, 2011; BISINOTTO, 2012).



Figura 4 - Base case sem estratégia e com estratégia

Fonte: Autoria própria

De acordo com a simulação realizada, ao utilizar as estratégias passivas de sombreamento, ventilação natural e orientação adequada das aberturas, obteve-se como resultado o aumento da umidade relativa do ar, em torno de 4%, e a diminuição da temperatura interna da edificação, aproximadamente 1 grau Celsius.

4 | CONCLUSÃO

Conclui-se que os softwares comprovaram a veracidade da bibliografia apresentada, e percebeu-se que como as estratégias passivas geralmente não são aplicadas o consumo de energia conseqüentemente é maior do que o necessário. Desta forma, se houvesse a aplicação das estratégias passivas haveria um aumento do conforto térmico sem o aumento do consumo de energia, como é notável pelo resultado do software Analysis Bio que apresentou uma baixa porcentagem necessária de condicionamento de ar.

Outro ponto a ser considerado é a queda da temperatura ao utilizar as estratégias passivas de sombreamento e ventilação natural como demonstrado no estudo de caso de forma bem simplificada.

REFERÊNCIAS

BISINOTTO, S. L. **A influência da porcentagem da área de janela no consumo de energia elétrica em residências na cidade de São Carlos - SP.** 79 f. Tese (Mestrado) - Curso de Engenharia Civil, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2012.

CBMET. **Congresso Brasileiro de Meteorologia**, Edição XIII - Fortaleza - 2004. Disponível em: <www.cbmet.com/cbm-files/22-a17c76f5825d9371c7b03bb0db35fe20.doc>.

GHISI, E.; TINKER, J. A. **An ideal window area concept for energy efficient integration of daylight and artificial light in buildings.** Building and Environment. Elsevier, 2004.

LAMBERTS, R.; DUTRA, L.; PEREIRA, F. O. R. **Eficiência Energética na Arquitetura.** ELETROBRÁS/PROCEL, 3ª Ed. São Paulo, 2014.

LI, D.H.W.; YANG, L.; LAM, J.C. **Zero energy buildings and sustainable development implications - A review.** Energy 54: 1-10. 2013.

MASCARÓ, J. L.; MASCARÓ, L. E. R. **Incidência das variáveis projetivas e de construção no consumo energético dos edifícios.** 2ª edição, Porto Alegre, Sagra-DC Luzzatto, 1992.

PROCEL EDIFICA. **Elaboração e atualização do código de obras e edificações.** 2 ed. Rio de Janeiro, RJ, 2012, 319 p.

RUPP, R. F. **Dimensionamento de área de janela em edificações comerciais: integração da iluminação natural com a artificial e utilização de ventilação híbrida.** 2011. 212 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Civil, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011.

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 Adjunta 3 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. Também 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

Aborto 66, 68, 75
Ancoragem molecular 4
Anticonvulsivantes 4, 5, 9, 10, 11
Atividade antitumoral 78, 79, 80, 84, 85, 86, 87

B

Biodiversidade 80, 82, 91, 92, 99
Biomarcadores 49, 50, 51, 52, 53, 63
Brilliant blue G 22, 23, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 46
Buchinha-do-Norte 65, 67, 68, 75, 76

C

Canal de sódio 4
Canal iônico 4, 6, 7, 8
Câncer 1, 2, 15, 21, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 63, 64, 78, 79, 80, 81, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89
Câncer de próstata 49, 50, 51, 52, 53, 80
Câncer oral 54, 56, 59, 60, 63, 64
Canela-em-pau 65, 66, 67, 75, 76
Chemical coding 22, 45
Conforto ambiental 127
Consumo de energia 127, 129, 132

D

Diagnóstico 49, 50, 51, 52, 53, 56, 59, 60, 61, 63, 64, 78, 80, 103, 105, 110, 116
Doença de Chagas 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111

E

Envelhecimento 1, 2, 14, 15, 80
Epidemiologia 78, 80, 103, 110
Estratégias ativas 127, 129, 131
Estratégias passivas 127, 129, 130, 131, 132
Experimental ulcerative colitis 22, 23, 24, 26, 28, 29, 30, 42, 43, 45

F

Fitoquímica de *Punica granatum* 79

Fitoterápico 65, 66, 75, 76, 94, 96

I

Ileum 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45

M

Myenteric plexus 22, 23, 25, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47

N

Neoplasia oral 54

P

P2X7 receptor 22, 23, 27, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 39, 42, 43, 45, 46, 47

Parasitologia 103, 111, 133

Perfil de saúde 103

Plantas medicinais tratamento 79

Protetor solar 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21

R

Radiação solar 14, 20

Raios UVB 14

S

Saúde pública 61, 62, 68, 79, 80, 91, 99, 102, 111, 120

Senescência 1, 2, 3

Sistema de informação de agravos de notificação 103, 105

T

Tecnologias 92, 112, 113, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 126

Terapêutica 82, 85, 88, 89, 91, 99

Transformação digital 112, 115, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 124, 126

Trypanosoma cruzi 102, 103, 104, 105

 www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br
 @atenaeditora
 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

NOVAS TECNOLOGIAS E AS COMPETÊNCIAS TÉCNICO-CIENTÍFICAS NAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS


Ano 2022

 www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br
 @atenaeditora
 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

NOVAS TECNOLOGIAS E AS COMPETÊNCIAS TÉCNICO-CIENTÍFICAS NAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS


Ano 2022