

Benedito Rodrigues da Silva Neto  
(Organizador)

O conhecimento atual e

# OS AVANÇOS DA GENÉTICA

**Atena**  
Editora  
Ano 2023

Benedito Rodrigues da Silva Neto  
(Organizador)

O conhecimento atual e

# OS AVANÇOS DA GENÉTICA

**Atena**  
Editora  
Ano 2023

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 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

Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
 Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes  
 Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza  
 Profª Drª 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  
 Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
 Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
 Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
 Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
 Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
 Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
 Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
 Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
 Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia  
 Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia Profª Drª 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 Delta do Parnaíba – UFDPAr  
 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  
 Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
 Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal  
 Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá  
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
 Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
 Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
 Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
 Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins  
 Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio  
 Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
 Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
 Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
 Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
 Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
 Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
 Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará  
 Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense  
 Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria  
 Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
 Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
 Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
 Profª Drª Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

## O conhecimento atual e os avanços da genética

**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Maiara Ferreira  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizador:** Benedito Rodrigues da Silva Neto

| <b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b> |   |
|--|---|
| C749   | O conhecimento atual e os avanços da genética /<br>Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. - Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.<br><br>Formato: PDF<br>Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader<br>Modo de acesso: World Wide Web<br>Inclui bibliografia<br>ISBN 978-65-258-1132-1<br>DOI: <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.321232404">https://doi.org/10.22533/at.ed.321232404</a><br><br>1. Genética. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título.<br><br>CDD 576 |
| <b>Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166</b>  |   |

**Atena Editora**  
Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
Telefone: +55 (42) 3323-5493  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
contato@atenaeditora.com.br

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

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

Ao longo dos anos a genética e seus avanços tem influenciado diretamente pesquisas e aplicações promissoras em todo o mundo, contribuindo de forma significativa na saúde. De fato, a genética aliada à revolução tecnológica tem contribuído de forma extremamente significativa com o avanço no campo das pesquisas básicas e aplicadas. Da mesma forma as descobertas propiciadas pelos estudos e artigos de diversos pesquisadores possibilitaram um entendimento mais amplo desta importante área.

Através da genética é possível compreender os mecanismos e leis que regem a transmissão das características através das gerações, o estudo da estrutura e função dos genes ao nível molecular, abordando sistematicamente o DNA e o genoma foi extremamente importante e continua sendo desafiador para o desenvolvimento das nações.

De forma muito evidente, nos últimos anos, a genética tem influenciado diversas pesquisas promissoras em todo o mundo, contribuindo de forma significativa em diversas áreas e principalmente na saúde e aliada à revolução tecnológica essa tem contribuído muito com o avanço no campo da pesquisa.

Deste modo, ao propor este livro, almejamos que o conteúdo dos capítulos deste material possa somar de maneira significativa aos novos conceitos aplicados à genética, influenciando e estimulando cada vez mais a pesquisa nesta área em nosso país. E finalmente parabenizamos cada autor pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, e principalmente à Atena Editora por permitir que o conhecimento seja difundido e disponibilizado para que as novas gerações se interessem cada vez mais pelo ensino e pesquisa em genética.

Desejo a todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

|  |           |
|--|-----------|
| <b>CAPÍTULO 1 .....</b>  | <b>1</b>  |
| A GENÔMICA NA ELUCIDAÇÃO DOS MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIFÚNGICOS UTILIZADOS PARA TRATAMENTOS DAS PATOLOGIAS CAUSADAS POR FUNGOS PATOGÊNICOS HUMANOS                                  |           |
| Benedito Rodrigues da Silva Neto   |           |
|  <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.3212324041">https://doi.org/10.22533/at.ed.3212324041</a>  |           |
| <b>CAPÍTULO 2 .....</b>  | <b>7</b>  |
| DESCRITORES MORFOLÓGICOS DA FOLHA EM ACESSOS DE CASTANHEIRA-DO-BRASIL  |           |
| Walnice Maria Oliveira do Nascimento   |           |
| Camila Monteiro Salgado  |           |
| Olavo Tavares de Souza   |           |
|  <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.3212324042">https://doi.org/10.22533/at.ed.3212324042</a>  |           |
| <b>CAPÍTULO 3 .....</b>  | <b>21</b> |
| EVOLUÇÃO HUMANA E COMPORTAMENTO: UM BREVE HISTÓRICO  |           |
| Hudson Mourão Mesquita   |           |
| Márcia Regina Pincerati  |           |
| Ilton Santos da Silva  |           |
|  <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.3212324043">https://doi.org/10.22533/at.ed.3212324043</a>  |           |
| <b>CAPÍTULO 4 .....</b>  | <b>53</b> |
| PATOLOGIAS METABÓLICAS E A MEDICINA DE PRECISÃO: UMA ABORDAGEM INTEGRADA   |           |
| Benedito Rodrigues da Silva Neto   |           |
|  <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.3212324044">https://doi.org/10.22533/at.ed.3212324044</a> |           |
| <b>SOBRE O ORGANIZADOR .....</b>   | <b>62</b> |
| <b>ÍNDICE REMISSIVO .....</b>  | <b>63</b> |

## A GENÔMICA NA ELUCIDAÇÃO DOS MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIFÚNGICOS UTILIZADOS PARA TRATAMENTOS DAS PATOLOGIAS CAUSADAS POR FUNGOS PATOGÊNICOS HUMANOS

*Data de aceite: 03/04/2023*

### **Benedito Rodrigues da Silva Neto**

Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil  
<http://lattes.cnpq.br/5082780010357040>

**RESUMO:** As patologias causadas por fungos se distribuem e classificam-se de acordo com os tecidos e órgãos afetados, tais como as micoses superficiais; micoses da pele, unhas e pêlos; micoses subcutâneas e micoses sistêmicas ou profundas. O desenvolvimento e progressão destas enfermidades, em sua maioria, estão correlacionadas principalmente com as capacidades imunológicas do hospedeiro, assim como com as habilidades dos microrganismos escaparem tanto das defesas inatas do organismo quanto das drogas utilizadas no tratamento. Com o avanço tecnológico, o desenvolvimento de novas estratégias para formulação de fármacos evoluiu, principalmente baseado nas informações advindas dos sequenciamentos e análises do material genômico dos patógenos. Deste modo torna-se cada vez mais relevante o desenvolvimento de estratégias de

combate aos agentes agressores baseadas em análises genéticas, bancos genômicos e ferramentas tecnológicas baseadas na análise acurada do material genético.

**KEYWORDS:** Genética, Genômica, RDA, Patologia, Antifúngicos, Tratamento.

**ABSTRACT:** Pathologies caused by fungi are distributed and classified according to the affected tissues and organs, such as superficial mycoses; mycoses of the skin, nails and hair; subcutaneous mycoses and systemic or deep mycoses. The development and progression of these diseases, for the most part, are mainly correlated with the host's immunological capabilities, as well as with the abilities of microorganisms to escape both the innate defenses of the organism and the drugs used in the treatment. With technological advances, the development of new strategies for formulating drugs has evolved, mainly based on information derived from sequencing and analysis of genomic material from pathogens. Thus, the development of strategies to combat aggressive agents based on genetic analysis, genomic banks and technological tools based on the accurate analysis of genetic material becomes increasingly relevant.

**KEYWORDS:** Genetics, Genomics, RDA, Pathology, Antifungals, Treatment.

## INTRODUÇÃO

A diversidade de patologias fúngicas é diretamente relacionada com a amplitude de agentes causadores e suas habilidades para colonizar diferentes regiões do organismo humano. correlacionadas as patologias existe um reduzido número de drogas utilizáveis na prática clínica. Uma vez que, os agentes antifúngicos são limitados em suas especificidades e em seus espectros, temos um real problema de saúde pública. Em suma, as sulfonamidas foram os primeiros fármacos utilizados no tratamento de micoses sistêmicas, seguidas pela utilização da anfotericina B, que pela eficácia e espectro antifúngico ainda hoje é tida como referência no controle de infecções viscerais e disseminadas. Alguns anos depois a 5-fluorocitosina, foi considerada como droga sinérgica da anfotericina B. Mais recentemente (1970) as drogas azólicas ocasionaram impacto na terapia, principalmente pelo seu largo espectro de ação e facilidade de administração oral. Vinte anos depois uma nova evolução trouxe à cena os os triazólicos com maior biodisponibilidade e atividade mais intensa, abrindo caminho o voriconazol, o posaconazol dentre outros. As alilaminas, assim como as equinocandinas tem sido muito estudadas, do mesmo modo que as formulações lipídicas de anfotericina B, a utilização de carreadores e, vislumbrando o futuro, as inúmeras possibilidades oferecidas pela nanotecnologia.

Os agentes antifúngicos exercem sua atividade através de uma variedade de mecanismos, alguns dos quais são pouco entendidos. Novas abordagens para caracterizar o mecanismo de ação de agentes antifúngicos são úteis no processo de desenvolvimento de drogas antifúngicas. Um dos caminhos pelos quais as células se ajustam a mudanças ambientais é através da alteração do padrão de expressão de genes (Liu *et al.*, 2005; Agarwal *et al.*, 2003).

Assim, a medida de mudanças na expressão de genes sob exposição a drogas pode ajudar a determinar como as drogas e candidatos a drogas trabalham em células e organismos. Nesse sentido, alterações no perfil de expressão de genes de fungos têm sido estudadas (Ferreira *et al.*, 2006; Yu *et al.*, 2007).

A fim de estudar a expressão diferencial de genes em um determinado organismo ou identificar quais genes estão envolvidos em um determinado processo ou tratamento diversas técnicas tem sido utilizadas. Essas técnicas permitem detectar as mudanças na expressão de mRNAs sem qualquer conhecimento prévio de informações da sequência dos genes específicos em questão (Hubank & Schatz, 1994). Um dos métodos utilizados para clonar genes diferencialmente expressos é a técnica da Análise Representacional Diferencial (RDA) que pretendemos descrever, em primeiro lugar exemplificando o potencial dos estudos genômicos na observação dos mecanismos utilizados pelos microrganismos como escape aos tratamentos convencionais, e em segundo caracterizando como

ferramenta útil nas pesquisas de busca de novos alvos antifúngicos para o tratamento das patologias.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilizando esse enfoque, baseado na utilização de técnicas que de forma acurada consigam determinar as informações a nível de RNAm e DNA, estudos do perfil genômico foram realizados para avaliar o efeito da anfotericina B, 5-FC, e vários azoles em *Saccharomyces cerevisiae* e *Candida albicans* (Bammert & Fostel, 2000; De Backer *et al.*, 2001; Zhang *et al.*, 2002a; 2002b). Esses estudos forneceram uma excelente visão geral dos genes com alteração no perfil de expressão em resposta ao tratamento com essas drogas, além de orientar e estimular novos estudos que partam da premissa das concentrações destas drogas atualmente utilizadas em pacientes.

Visando fazer uma análise comparativa entre as drogas utilizadas num mesmo estudo, os genes de *S. cerevisiae* foram investigados em resposta a representantes das classes dos polienos, pirimidinas, azoles, e equinocandinas. Nesse estudo foi demonstrado que diferenças nas condições ambientais, tais como meio de crescimento, concentração da droga, e período de exposição à droga pode contribuir para alterações na expressão dos genes. Foram identificadas alterações classe-específica e mecanismo-independente. Genes responsivos a cetoconazol, caspofungina, e 5-FC indicaram efeitos droga-específico. A exposição do cetoconazol afetou genes primariamente envolvidos na biossíntese e captação do ergosterol; exposição à caspofungina afetou genes envolvidos na integridade da parede celular; e 5-FC afetou genes envolvidos na síntese de proteína e DNA, reparo a dano no DNA, e controle do ciclo celular. Ao contrário, alterações induzidas por anfotericina B na expressão de genes foram relacionadas ao estresse celular, reconstrução de membrana celular, transporte, captação de fosfato, e integridade da parede celular. Embora tenham sido identificados genes com maior especificidade para uma droga em particular (genes droga-específicos), também foram encontrados genes sem especificidade para as classes de drogas. Os resultados obtidos forneceram novas informações sobre o mecanismo de ação dessas classes de agentes antifúngicos e demonstraram o potencial de utilização do perfil de expressão de genes no desenvolvimento de drogas antifúngicas (Agarwal *et al.*, 2003).

Estudos similares foram desenvolvidos para *C. albicans* utilizando as mesmas classes de antifúngicos e condições similares de crescimento. Foram encontradas similaridades, mas também diferenças, entre *S. cerevisiae* e *C. albicans*, na resposta a esses agentes antifúngicos. Os experimentos do perfil de expressão gênica revelaram respostas droga-específica consistente com seu mecanismo de ação, respostas indicativas de outras vias que devem ser afetadas por esses agentes, e respostas que refletem mecanismos conhecidos e potenciais de resistência a esses agentes antifúngicos (Liu *et al.*, 2005).

Análise do transcriptoma de *Aspergillus fumigatus*, um fungo filamentosos, exposto a voriconazol revelou que a expressão do mRNA de vários genes é dependente da via de sinalização por proteína quinase-AMP cíclico conservada evolutivamente, auxiliando no entendimento de como o fungo se torna resistente ao voriconazol (Ferreira *et al.*, 2006). Estudos utilizando microarranjos com o objetivo de avaliar o perfil transcricional de *Trichophyton rubrum* em resposta a cetoconazol e anfotericina B revelaram resultados consistentes com os mecanismos de ação conhecidos. Entretanto, houveram também achados específicos em *T. rubrum* que diferiram dos resultados obtidos em trabalhos anteriores para outros fungos (Yu *et al.*, 2007).

*S. cerevisiae* é um excelente organismo modelo para estudar ação de antifúngicos devido ao seu genoma ter sido totalmente seqüenciado e bem caracterizado, e também ao desenvolvimento de microarranjos, possibilitando monitorar globalmente alterações na expressão de genes em resposta a uma variedade de condições experimentais. Em adição, existe a disponibilidade de estoque de mutantes com genes deletados, facilitando a validação de novas hipóteses geradas pelos experimentos de microarranjos (Viscoli *et al.*, 1999). Entretanto, os trabalhos acima demonstraram a importância da realização desses estudos em outros fungos de relevância.

O mapeamento dos genes expressos por *P. brasiliensis* em diferentes condições tem sido objetivo de vários projetos transcriptomas deste fungo. O Projeto Genoma Funcional e Diferencial foi desenvolvido visando uma melhor compreensão do metabolismo de *P. brasiliensis*, isolado *Pb01*, na fase de micélio e levedura. Nos transcriptomas relativos às fases leveduriforme e miceliana foram sequenciados um total de 6.022 ESTs. Dentre os transcritos encontrados foram observados genes relacionados à virulência e potenciais alvos para drogas, como quitina deacetilase, isocitrato liase e  $\alpha$ -1,3-glicana sintase, uma vez que eles não possuem homologia em humanos. As análises do transcriptoma também revelaram alguns prováveis componentes das vias de sinalização, como  $Ca^{2+}$ calmodulina-calcineurina, MAPKs e AMPc/proteína quinase, (Felipe *et al.*, 2005a; Felipe *et al.*, 2003).

A técnica de RDA é um processo de subtração acoplado à amplificação, originalmente desenvolvido para uso com DNA genômico como um método capaz de identificar as diferenças entre dois genomas complexos (Hubank & Schatz, 1994). A fim de permitir análise de populações de mRNA diferencialmente expressos, Lisitsyn 1995 modificou o processo. Baseado em rounds sucessivos de hibridização subtrativa, seguido por PCR (reação em cadeia da polimerase), esta técnica possui a vantagem de elimina fragmentos presentes em ambas as populações de mRNAs, deixando apenas os genes expressos diferencialmente. O RDA se baseia na geração, por digestão com enzima de restrição e amplificação por PCR, de versões simplificadas dos transcriptomas sob investigação conhecidas como “representações”. Se um fragmento de restrição amplificável (o alvo) existe numa representação (tester) e está ausente em outra (driver – controle), um enriquecimento cinético do alvo pode ser alcançado por hibridização subtrativa do tester

na presença de um excesso de driver. Sequências com homólogos no driver não são amplificadas, enquanto o alvo hibridiza apenas com ele mesmo e retém a habilidade de ser amplificável por PCR. Interações sucessivas da subtração e o processo de PCR produzem fragmentos de cDNA visíveis num gel de agarose correspondendo ao alvo enriquecido (Hubank & Schatz 1994).

Na técnica de RDA as populações de cDNA podem ser fracionadas por um número de enzimas de restrição com sequências curtas de reconhecimento para produzir conjuntos de cDNAs. Este aspecto do RDA melhora grandemente as chances de se clonar com sucesso espécies diferencialmente expressas. Além disso, pelo fato de que cada cDNA é restringido no seu comprimento para produzir fragmentos, o procedimento de RDA oferece múltiplas chances de se recuperar um gene de interesse. No entanto, assim como acontece em outras técnicas de obtenção de genes expressos diferencialmente, a técnica de RDA pode apresentar algumas desvantagens, como o aparecimento de falsos-positivos, porém trata-se de um procedimento relativamente barato e rápido (Pastorian *et al.*, 2000).

## CONCLUSÕES

Tendo em vista o desenvolvimento amplo das técnicas e ferramentas moleculares, como fruto do avanço biotecnológico, para diagnóstico de patologias e tratamento eficaz destas, as técnicas que se configurem acuradas para a avaliação de genes *upregulated* ou *downregulated* tornam – se de extrema relevância. Os custos da utilização de técnicas de última geração são de fato um fator limitante, principalmente quando se requer a compra e manutenção de equipamentos. Assim, novas técnicas que possibilitem estas observações com menos gastos e possibilidade de utilização de equipamentos que os laboratórios já possuam, tornam-se relevantes para o estudo do mecanismo de ação dos fármacos e das respostas dos agentes infecciosos.

## REFERÊNCIAS

Agarwal, A.K., Rogers, P.D., Baerson, S.R., Jacob, M.R., Barker, K.S., Cleary, J.D., Walker, L.A., Nagle, D.G., Clark, A.M. 2003. Genome-wide expression profiling of the response to polyene, pyrimidine, azole, and echinocandin antifungal agents in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Biological. Chemistry*. 278:34998-35015.

Bammert, G.F., Foster, J.M. 2000 Genome-wide expression patterns in *Saccharomyces cerevisiae*: Comparison of drug treatments and genetic alterations affecting biosynthesis of ergosterol. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 44:1255-1265.

De Backer, M.D. Ilyina, T., Ma, X.J., Vandoninck, S., Luyten, W.H.M.L., Bossche, H.V. 2001. Genomic profiling of the response of *Candida albicans* to itraconazole treatment using a DNA microarray. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 45:1660-1670.

Felipe MSS, Andrade RV, Petrofeza SS, Maranhão AQ, Torres FAG, Albuquerque P, Arraes FBM, Arruda M, Azevedo MO, Baptista AJ, Bataus LAM, Borges CL, Campos EG, Cruz MR, Daher BS, Dantas A, Ferreira MAS, Ghil GV, Jesuino RSA, Kyaw CM, Leitão L, Martins CR, Morais LMP, Neves EO, Nicola AM, Alves ES, Parente JA, Pereira M, Poças-Fonseca MJ, Resende R, Ribeiro BM, Saldanha RR, Santos SC, Silva-Pereira I, Silva MAS, Silveira E, Simões IC, Soares, RBA, Souza D P, De-Souza MT, Andrade EV, Xavier MAS, Veiga HP, Venancio EJ, Carvalho MJA, Oliveira AG, Inoue MK, Almeida MF, Walter MEMT, Soares CMAS, Brígido MM 2003. Transcriptome characterization of the dimorphic and pathogenic fungus *Paracoccidioides brasiliensis* by EST analysis. *Yeast*. 20:263-271.

Felipe MS, Andrade RV, Arraes FB, Nicola AM, Maranhão AQ, Torres FA, Silva-Pereira I, Poças-Fonseca MJ, Campos EG, Moraes LM, Andrade PA, Tavares AH, Silva SS, Kyaw CM, Souza DP, Pereira M, Jesuino RS, Andrade EV, Parente JA, Oliveira GS, Barbosa MS, Martins NF, Fachin AL, Cardoso RS, Passos GA, Almeida NF, Walter ME, Soares CM, Carvalho MJ, Brígido MM; PbGenome Network. Transcriptional profiles of the human pathogenic fungus *Paracoccidioides brasiliensis* in mycelium and yeast cells.

Ferreira, M.E.S., Malavazi, I., Savoldi, M., Brakhage, A.A., Goldman, M.H.S., Kim, S., Nierman, W.C. and Goldman, G. 2006. Transcriptome analysis of *Aspergillus fumigatus* exposed to voriconazole. *Curr Genet*. 50:32-34.

Hubank M, Schatz AG 1994. Identifying differences in mRNA expression by representational difference analysis of cDNA. *Nucleic Acids Res*. 22:5640.

Lisitsyn NA 1995 *Trends Genet*. 11:303–307.

Liu, T.T., Lee R.E.B., Barker, K.S., Lee, R.E., Wei, L., Homayouni, R., Rogers, D. 2005. Genome-wide expression profiling of the response to azole, polyene, echinocandin, and pyrimidine antifungal agents in *Candida albicans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 49:2226-2236.

Pastorian K, Havell III L, Byus CV 2000. Optimization of cDNA Representational Difference Analysis for the identification of differentially expressed mRNAs. *Anal Biochem*. 283:89-98

Viscoli, C., Girmenia, C., Marinus, A., Collet, L., Martino, P., Vandercam, B., Doyen, C., Lebeau, B., Spence, D., Kremery, V., De Pauw, B. and Meunier, F. 1999 Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clinical. Infectious. Diseases*. 28:1071-1079.

Yu, L., Zhang, W., Wang, L., Yang, J, Liu, T., Peng, J., Leng, W., Chen, L., Li, R., Jin, Q. 2007. Transcriptional profiles of the response to ketoconazole and amphotericin B in *Trichophyton rubrum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 51:144-153.

Zhang, L., Zhang, Y., Zhou, Y., An, S., Zhou, Y., Cheng, J. 2002a Response of gene expression in *Saccharomyces cerevisiae* to amphotericin B and nystatin measured by microarrays. *Journal Antimicrobial. Chemotherapy*. 49:905-915.

Zhang, L., Zhang, Y., Zhou, Y., Zhao, Y., Zhou, Y., Cheng, J. 2002b Expression profiling of the response of *Saccharomyces cerevisiae* to 5-fluorocytosine using a DNA microarray. *International journal of antimicrobial agents*. 20:444-450.

# DESCRITORES MORFOLÓGICOS DA FOLHA EM ACESSOS DE CASTANHEIRA-DO-BRASIL

Data de aceite: 03/04/2023

**Walnice Maria Oliveira do Nascimento**

**Camila Monteiro Salgado**

**Olavo Tavares de Souza**

**RESUMO:** A castanheira-do-brasil (*Bertholletia excelsa* Bonpl.) caracteriza-se por ser uma árvore de grande porte, sendo comercializados seus frutos e madeira. Entretanto, para a castanheira-do-brasil ainda não existem dados oficiais sobre a caracterização e a identificação possíveis descritores da espécie, portanto, trabalhos que visem à caracterização da espécie são necessários. Diante disso, esta pesquisa teve como objetivo realizar a caracterização morfológica de folhas em acessos de castanheira-do-brasil a fim de indicar descritores para a espécie *Bertholletia excelsa*. Para isso, foram coletadas amostras foliares dos acessos presentes ao Banco Ativo de Germoplasma da Embrapa Amazônia Oriental, provenientes dos estados do Pará e Amazonas. Foi adotado o delineamento em blocos casualizado, sendo 16 acessos e duas repetições por planta, para as medições foram coletadas 20 folhas de cada planta. Para a avaliação

de possíveis descritores, foram mensuradas algumas características morfológicas nas folhas, sendo as seguintes: comprimento do limbo (CL); largura central do limbo (LCL); largura do ápice do limbo (LAL); largura da base do limbo (LBL); comprimento do pecíolo (CP); número de nervuras (NN); distância entre nervuras (DN) e número de pares de nervuras secundárias (NPNS). Após a coleta de dados, foram realizadas análises estatísticas para observar diferenças morfológicas foliares entre os acessos, por intermédio das variáveis analisadas. Para isso foram gerados Análise de Variância e teste de médias com auxílio do software Assistat 7.7 e dissimilaridade genética com o software Rbio. Foi possível constatar que existe variabilidade genética entre os 16 acessos relacionando todos os descritores, sendo observados oito grupos dissimilares. Entre as oito variáveis analisadas em folhas de castanheira-do-brasil, seis são recomendadas para utilizar como descritores morfológicos da espécie *Bertholletia excelsa*. Sendo eles: comprimento do limbo (CL); largura do ápice do limbo (LAL); largura da base do limbo (LBL); comprimento do pecíolo (CP); número de nervuras (NN) e distância entre nervuras (DN).

**PALAVRAS-CHAVE:** *Bertholletia excelsa*; diversidade genética; limbo.

## INTRODUÇÃO

*Bertholletia excelsa* Bonpl. é espécie com desenvolvimento expressivo na sua maturidade fisiológica caracterizando-se como planta de grande porte, se destacando por abranger o dossel superior da floresta primária. Alguns de seus indivíduos ao atingir seu desenvolvimento completo podem chegar à altura de 62 m e diâmetro de 4,3 m, porém as plantas que atingiram esse porte foram plantas identificadas como seculares de idade com aproximada de 1.000 anos (PROUS, 2006).

A produção mundial de castanha-do-brasil vem sofrendo queda desde a década de 80, devido principalmente aos problemas de desmatamento da floresta amazônica, preços baixos e falta de política para incentivo à produção (NASCIMENTO et al., 2010). No cenário de produção mundial temos a Bolívia vem exercendo papel de dominância no mercado, sendo expressiva a quantidade exportada e, na tecnologia de produção é responsável por 71% do mercado de amêndoa processada. O Brasil possui apenas 18% desse nicho e ficando o Peru com os outros 11%. Esses são os países mais expressivos na produção mundial de amêndoas de castanha-do-brasil (TONINI, 2007).

A castanheira-do-brasil está incluída na Lista Nacional Oficial de Espécies da Flora Ameaçadas de Extinção na categoria Vulnerável (BRASIL, 2014), sendo o desmatamento a principal ameaça às populações naturais dessa espécie. O Decreto 5.975 de 30 de novembro de 2006, vedada a utilização da espécie para finalidades madeireiras em situação de florestas naturais, primitivas ou regeneradas (WADT et al., 2005). Apesar da proibição em lei, ainda existe a derrubada das plantas para utilização da madeira na indústria moveleira, pois essa exploração ocorre com baixo investimento de capital e tecnologia (SILVA, 2019). A ameaça de extinção da espécie compromete a regeneração de populações naturais da castanheira-do-brasil devido ao dossel fechado (PERES; BAIDER, 1997).

Segundo Silva et al., 2019 é de suma importância o desenvolvimento de pesquisas visando o cultivo racional e uso da espécie em programas de reflorestamento. Ainda são poucos os plantios comerciais da castanheira-do-brasil para produção de frutos, temos como exemplo a Fazenda Aruanã no estado do Amazonas como uma das mais significantes no plantio e produção da amêndoa (NASCIMENTO et al., 2010). Contudo, ainda não há material genético registrado para produção de mudas e não existem clones definidos e devidamente lançados para a castanheira-do-brasil, esse ponto dificulta a implantação de novos plantios.

A conservação de acessos existentes em Coleções e em Bancos Ativos de Germoplasma das instituições de pesquisas é importante para a manutenção da diversidade genética das espécies nativas. Para dar suporte ao programa de melhoramento genético é necessária à caracterização dos acessos existentes nos Bancos de Germoplasma,

atividade fundamental que permitirá o posterior estudo da diversidade genética existente. O que levará a diferenciação fenotípica e a identificação de plantas com características agrônomicas superiores e herdáveis (BURLE; OLIVEIRA, 2010).

A mais antiga coleção de germoplasma de castanheira-do-brasil encontra-se na Embrapa Amazônia Oriental, em Belém, PA, estando representada por mais de 20 acessos (NASCIMENTO; CARVALHO, 2022).

Diversos trabalhos foram conduzidos visando à caracterização morfológica com espécies de frutíferas. No Banco Ativo de germoplasma de mangueira da Embrapa Semiárido foi realizada a descrição morfológica em 53 acessos visando à identificação de descritores (SOUZA, 2018). Santos et al. (2019) caracterizaram morfológicamente 20 acessos do BAG de cupuaçuzeiro (*Theobroma grandiflorum*) da Embrapa Amazônia Oriental e foi possível conhecer a variabilidade genética dos acessos com o uso de cinco variáveis das folhas. Serra et al. (2006) realizaram o estudo da divergência genética em clones de castanheira-do-brasil com uso de marcadores moleculares RAPD e observaram a formação de três grupos distintos. Entretanto, para a espécie *Bertholletia excelsa* ainda não existem dados oficiais sobre possíveis descritores para a espécie no Serviço Nacional de Proteção de Cultivares do MAPA. Portanto, ainda são necessárias pesquisas que visem à identificação de possíveis descritores.

Este trabalho teve como objetivo realizar a avaliação morfométrica das folhas e a identificação de descritores morfológicos, em acessos estabelecidos na forma de clones pertencente à Coleção de Germoplasma de castanheira-do-brasil (*Bertholletia excelsa*) da Embrapa Amazônia Oriental.

## MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi conduzido no ano de 2022, em plantas de *Bertholletia excelsa* pertencente Banco Ativo de Germoplasma de castanheira-do-brasil da Embrapa Amazônia Oriental, estabelecido na forma de clones no campo experimental em Belém, PA (NASCIMENTO; CARVALHO, 2022). O BAG encontra-se credenciado junto ao CGEN com registro: 038/2010 SECEXCGEN (NASCIMENTO, et al., 2010). As plantas estão delineadas em blocos completos casualizado, com duas repetições de cada acesso, sendo o espaçamento utilizado de 10 m x 20 m. Estando atualmente, representada por acessos coletados nos estados do Pará e Amazonas, mais precisamente nos municípios de Alenquer, Oriximiná, Baião, Lago Abufari e Tomé Açu (Tabela 1).

| Procedência do acesso             | Nome do acesso  |
|-----------------------------------|-----------------|
| Rio Mamiá, Alenquer, PA           | Santa Fé I      |
| Rio Mamiá, Alenquer, PA           | Santa Fé II     |
| Rio Mamiá, Alenquer, PA           | Manoel Pedro I  |
| Rio Mamiá, Alenquer, PA           | Manoel Pedro II |
| Município de Alenquer, PA         | Cpatu-606       |
| Município de Oriximiná, PA        | Cpatu- 609      |
| Município de Oriximiná, PA        | Cpatu-612       |
| Lago do Maria Pixy, Oriximiná, PA | Cpatu- 614      |
| Lago do Maria Pixy, Oriximiná, PA | Cpatu- 710      |
| Lago do Maria Pixy, Oriximiná, PA | Cpatu 722       |
| Município de Baião, PA            | Baião-1         |
| Município de Baião, PA            | Baião-2         |
| Lago Abufari, AM                  | Abufari -1      |
| Lago Abufari, AM                  | Abufari-2       |
| Município de Tomé Açu, PA         | Asfata-1        |
| Município de Tomé Açu, PA         | Asfata-2        |

Tabela 1. Acessos de *Bertholletia excelsa* disponíveis no Banco de Germoplasma da Embrapa Amazônia Oriental, Belém, PA, 2022.

Fonte: Nascimento *et al.* (2010).

## Coleta de folhas

Para coleta foliar, a área da copa foi dividida em quatro estratos, sendo estes, padronizados conforme os sentidos de direção norte, sul, leste, oeste, com a secção foliar do ramo indo até a base do pecíolo, de cada estrato foram coletadas cinco amostras foliares. Portanto, a parcela experimental foi composta por uma planta, onde foram utilizadas 20 folhas fisiologicamente maduras, sadias e íntegras e analisadas a partir da morfologia externa.

As folhas foram coletadas com tesoura corta galho com cerca de 2 m para alcance em alturas maiores, já para alturas mais baixas foi utilizada tesoura corta galho de mão. As aferições das folhas foram realizadas com paquímetro digital, no mesmo dia em que eram coletadas para que não ocorressem erros em virtude da perda de vigor do material.

## Morfometria das folhas

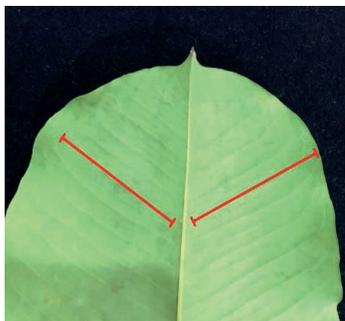
A seleção das variáveis analisadas nas folhas seguiu as orientações contidas em publicações especializadas em descritores, como a Bioersivity (2007), segundo o qual, um descritor pode ser designado como uma característica mensurável que é observada em um acesso de um banco de germoplasma. Além disso, a escolha de descritores para fins

de obtenção da proteção de cultivares deve seguir alguns princípios, como características morfológicas, fisiológicas ou moleculares mais marcantes e possíveis de serem transmitidas a cada geração que a cultivar for multiplicada (BRASIL, 2011). A classificação e as terminologias utilizadas nas categorizações das variáveis investigadas foram definidas pela combinação de informações apresentadas por Ribeiro et al. (1999), Gonçalves e Lorenzi (2011) e Vidal et al. (2012).

Na caracterização morfológica das folhas para a espécie *Bertholletia excelsa* foram utilizadas oito variáveis, sendo: comprimento do limbo; largura central do limbo; largura do ápice do limbo; largura da base do limbo; comprimento do pecíolo; distância entre nervuras; número de nervuras e número de pares de nervuras secundárias, detalhadas na Figura 1. Seguindo as indicações do guia de campo elaborado para a castanheira-do-brasil por Nascimento et. al. (2022).



A-Comprimento do Limbo (CL)



B-Número de Nervuras Secundárias (NPNS)



C-Largura Central do Limbo (LCL)



D-Largura do Ápice do Limbo (LAL)



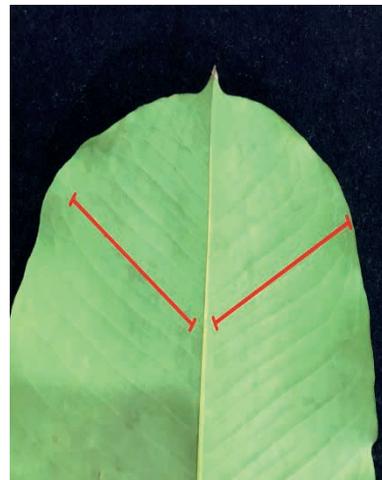
E - Largura da Base do Limbo (LBL)



F - Comprimento do Pecíolo (CP)



G - Distância entre Nervuras (DN)



H - Número de Nervuras (NN)

Figura 1. Variáveis morfológicas mensuradas em folhas de *Bertholletia excelsa*. Belém, PA, 2022.

### Análise estatística de médias

Para Análise de Variância foi utilizado Tukey à 5% de probabilidade e para o agrupamento de médias das variáveis analisadas foi utilizado o método estatístico de Scott-Knott, em virtude do número de acessos, a fim de evitar ambiguidade entre os resultados. Com esse teste foi possível agrupar as médias em um número menor de grupos. Esses testes foram realizados com auxílio do programa Assistat versão 7.7 (SILVA; AZEVEDO, 2016).

## Teste de dissimilaridade genética

Para o teste de distância e agrupamento, os acessos foram plotados utilizando distância generalizada  $D^2$  de Mahalanobis como medida de dissimilaridade. Além disso, o método de agrupamento utilizado foi UPGMA (Unweighted Pair-group Method Average), a fim de obter maior número de grupos dissimilares. Para o processamento desta análise foram consideradas as médias de todos os descritores.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Análise de variância

No teste de análise de variância para a significância da diferença entre as médias das avaliações morfométricas das folhas em acessos de castanheira-do-brasil foi utilizado Tukey à 5% de probabilidade. Comparando o F Tabelado (F-tab) de distribuição normal padrão acumulada com o F calculado (F-calc), este último obtido por meio do Assisat foi possível obter a significância entre os tratamentos (Tabela 2).

| Variáveis           | CL    | LCL  | LAL   | LBL   | CP    | NN   | DN     | NPNS |
|---------------------|-------|------|-------|-------|-------|------|--------|------|
| F-Tab<br>Tratamento | 1,92  | 1,92 | 1,92  | 1,92  | 1,92  | 1,92 | 1,92   | 1,92 |
| F-Cal<br>Tratamento | 8,29* | 1,64 | 4,29* | 4,35* | 4,47* | 9,8* | 12,17* | 1,81 |

\* Significativo ao nível de 5% de probabilidade.

Legenda: CL (Comprimento do Limbo); LCL (Largura Central do Limbo); LAL (Largura do Ápice do Limbo); LBL (Largura da Base do Limbo); CP (Comprimento do Pecíolo); NN (Número de Nervuras); DN (Distância entre Nervuras); NPNS (Número de Pares de Nervuras Secundárias).

Tabela 2. Teste F oriundo da análise de variância para as variáveis morfológicas das folhas em acessos de *Bertholletia excelsa*, considerando que, H0: aceita homogeneidade; H1: rejeita homogeneidade.

Os resultados das variáveis foram significativos para o efeito dentro dos acessos, ou seja, dentro dos tratamentos ocorreu diferença significativa à 5%. Devem-se preservar somente as variáveis que demonstrem de forma suficiente às características mais importantes do sistema biológico estudado (ADAMS; WIERSMAN, 1978), sendo assim, pode-se dizer que, apenas as médias das variáveis, largura central do limbo (LCL) e número de pares de nervuras secundárias (NPNS) não foram significativas para o teste F, não sendo considerados como bons descritores. Costa et al. (2016) observaram que ao testarem uma espécie madeireira do cerrado, *Casearia grandiflora*, que os valores de área foliar podem demonstrar maior investimento de crescimento longitudinal das folhas do que em medições de largura, em detrimento de condições ambientais. Esse resultado corrobora com os encontrados nesta pesquisa, vista que, a variável comprimento do limbo (CL), o

qual apresentou maior valor de significância na análise de variância (Tabela 2).

### Teste de médias

As médias das variáveis morfológicas avaliadas em folhas de castanheira-do-brasil estão apresentadas na Tabela 3. Verificou-se que o comprimento do limbo (CL), obteve média de 32,68 cm entre os acessos. Destes, os mais expressivos foram Asfata-1 e Santa Fé-1, com médias de 39,49 e 38,78 cm, respectivamente.

| Acesso     | CL*    | LCL    | LAL     | LBL    | CP    | NN     | DN     | NPNS   |
|------------|--------|--------|---------|--------|-------|--------|--------|--------|
| Abufari-1  | 34,39b | 18,18a | 12,06b  | 10,99b | 3,58a | 56,91a | 14,07b | 10,25a |
| Abufari-2  | 31,99c | 12,65b | 11,59b  | 10,44c | 3,88a | 53,80a | 13,07c | 9,75a  |
| Asfata-1   | 39,49a | 18,42a | 14,12a  | 14,01a | 3,88a | 49,51a | 18,23a | 10,91a |
| Asfata-2   | 34,05b | 13,31b | 11,94b  | 11,25b | 3,83a | 46,25b | 14,94b | 9,65a  |
| Baião-1    | 35,02b | 13,24b | 12,29b  | 11,42b | 3,05b | 55,41a | 15,63b | 10,65a |
| Baião-2    | 32,10c | 13,54b | 12,10b  | 11,08b | 3,89a | 53,05a | 14,23b | 11,30a |
| Cpatu-606  | 27,45d | 12,45b | 11,84b  | 9,97c  | 3,55a | 35,32c | 14,93b | 7,65b  |
| Cpatu-609  | 36,11b | 13,56b | 11,69b  | 11,85b | 3,58a | 45,70b | 19,71a | 8,92a  |
| Cpatu-612  | 34,49b | 14,27b | 12,90a  | 12,24b | 3,44a | 58,05a | 12,17c | 9,65a  |
| Cpatu-614  | 32,92b | 13,76b | 12,38b  | 11,45b | 3,31b | 50,05a | 14,92b | 7,55b  |
| Cpatu-710  | 26,31d | 12,27b | 11,07b  | 10,12c | 2,73b | 55,65a | 10,06d | 9,05a  |
| Cpatu-722  | 27,60d | 14,22b | 13,095a | 11,96b | 3,05b | 38,85c | 12,63c | 6,65b  |
| M. Pedro-1 | 31,40c | 11,94b | 11,25b  | 9,99c  | 3,23b | 50,25a | 12,03c | 5,92b  |
| M. Pedro-2 | 30,93c | 12,81b | 12,04b  | 11,38b | 3,69a | 43,31b | 13,79b | 8,71a  |
| Santa Fé-1 | 38,79a | 13,48b | 12,36b  | 11,71b | 3,49a | 54,15a | 14,61b | 6,30b  |
| Santa Fé-2 | 29,29c | 11,38b | 10,37b  | 9,18c  | 2,95b | 37,85c | 19,16a | 5,55b  |
| Média      | 32,68  | 13,72  | 12,07   | 11,19  | 3,38  | 49,00  | 14,70  | 8,65   |
| CV%        | 8,07   | 22,24  | 6,90    | 9,70   | 10,25 | 9,30   | 9,95   | 31,64  |

\*Médias seguidas da mesma letra não diferem entre si, ao de significância de 5%, pelo teste Scott-Knott.

Legenda: CL (Comprimento do Limbo); LCL (Largura Central do Limbo); LAL (Largura do Ápice do Limbo); LBL (Largura da Base do Limbo); CP (Comprimento do Pecíolo); NN (Número de Nervuras); DN (Distância entre Nervuras); NPNS (Número de Pares de Nervuras Secundárias).

Tabela 3. Variáveis morfológicas da folha em acessos de *Bertholletia excelsa*. Belém, PA, 2022.

Para a variável largura central do limbo (LCL), o grupo predominante foi **b**, o qual foi representado por 87,5%, dos acessos, ou seja, 14, 15 e 16. Os acessos com as maiores médias foram Abufari-1 e Asfata-1, os quais ficaram no grupo **a**, com isso, foi possível constatar que o grupo **b** possui acessos que apresentaram valores mais próximos para essa variável. Enquanto para a largura do ápice do limbo (LAL) houve predominância do grupo

**b**, sendo representado por 81,25% dos acessos, já no grupo **a**, houve representatividade de 18,75%, com os acessos Cpatu-722; Cpatu-612. Segundo Bouvié et al. (2020) as dimensões do limbo foliar de *Bertholletia excelsa* variam de acordo com a genética da planta, sendo influenciadas também, pela idade foliar. Quando analisada a área do limbo foram encontradas três classes. Resultado semelhante foi encontrado quando avaliado a largura da base do limbo (LBL). Para As variáveis relacionadas ao limbo são de suma importância, já que estão relacionadas também às variações ambientais, tal como, distribuição espacial e temporal da espécie; fornecimento de luminosidade e idade fenológica da folha (COSTA et al., 2016).

Em relação ao comprimento do pecíolo (CP) ocorreu distribuição dos acessos em dois grupos de médias. Dentre eles, 62,50% foram representados pelo grupo **a**, no qual ficaram 10 acessos, sendo os de maiores médias, o clone Baião-2, Abufari-2 e Asfata-1, enquanto no grupo **b** ficaram seis acessos, sendo os de maiores médias, os clones, Cpatu-614, Manoel Pedro-1 e Baião-1.

Quanto às avaliações para o número de nervuras (NN) e as distâncias entre nervuras (DN), ambas apresentaram variação nos três grupos. Para o número de nervuras (NN), apenas seis acessos não ficaram no grupo **a**, sendo eles: o acesso Asfata-2, Cpatu-609 e Manoel Pedro-2, alocados no grupo **b**; os acessos Cpatu-606, Cpatu 722 e Santa Fé-2 alocados no grupo **c**. Para a distância entre nervuras (DN), as maiores médias foram encontradas nos acessos Cpatu-609; Santa Fé-2 e Asfata-1, as quais ficaram alocadas no grupo **a**, enquanto no grupo **c** ficaram os acessos Abufari-2; Cpatu-612; Cpatu-722 e Manoel Pedro-1, as demais médias ficaram no grupo **b**. No trabalho realizado por Santos et al. (2019) cinco variáveis morfológicas foram satisfatórias para explicar a variabilidade encontrada para a espécie *Theobroma grandiflorum*, sendo elas, comprimento limbo, largura da base do limbo, comprimento do pecíolo, angulação das nervuras na base e distância entre nervuras. O que coincide com os resultados encontrados para castanheira-do-brasil por meio das variáveis morfológicas das folhas avaliados nessa pesquisa.

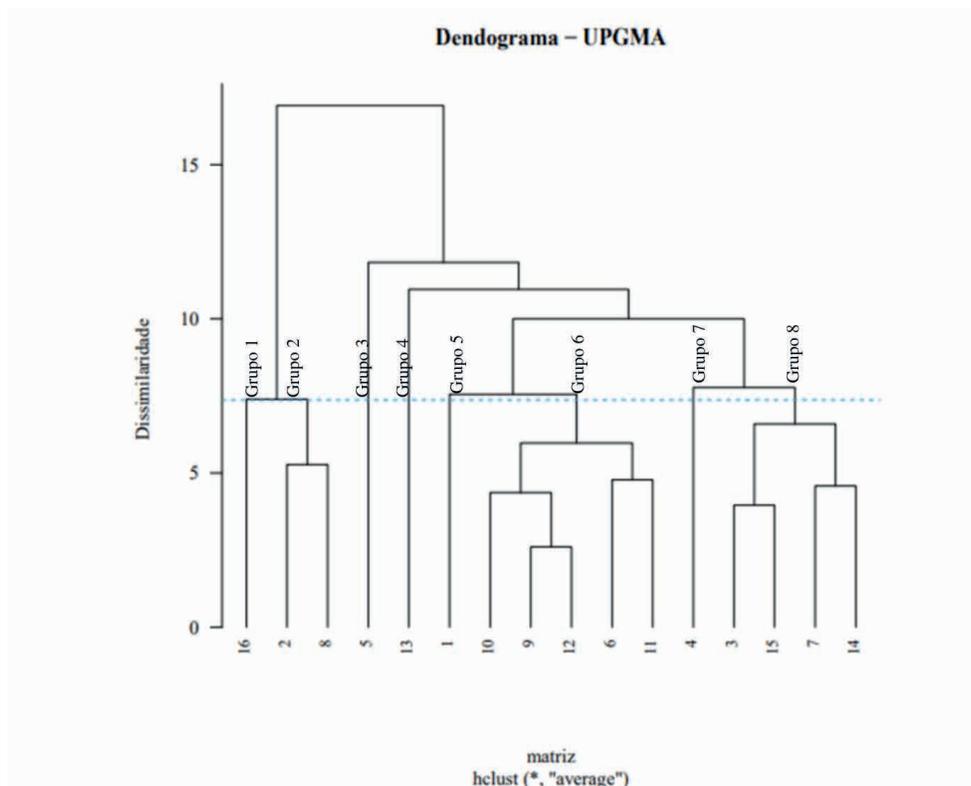
Para o número de pares de nervuras secundárias (NPNS) ocorreu distinção em dois grupos, as maiores média encontradas no grupo **a** pertenceram as plantas dos acessos Baião-1 e Baião-2 enquanto no grupo **b** as maiores médias foram dos acessos Cpatu-606 e Cpatu-614.

## Distância e agrupamento

A fim de perceber a dissimilaridade genética entre os acessos, considerando as variáveis morfológicas, foi utilizado o teste de distância e agrupamento das médias obtidas da castanheira-do-brasil (Figura 2). O dendrograma organizou os acessos em conjuntos (clusters) conforme o grau de proximidade de suas médias.

Utilizando o método hierárquico de UPGMA e distância generalizada de Mahalanobis ( $D^2$ ), foi possível verificar que quando alocados juntos, todas as variáveis, foram identificados

oito grupos dissimilares. Sendo eles, G1: acesso 16; G2: acessos 2 e 8; G3: acesso 5; G4: acesso 13; G5: acesso 1; G6: acessos 10, 9, 12, 6 e 11; G7: acesso 4 e G8: acessos 3, 15, 7 e 14 (Figura 2).



Legenda: Santa Fé-1; 2: Cpatu-722; 3: Cpatu -614; 4: Cpatu -609; 5: Cpatu-710; 6: Cpatu-612; 7: Manoel Pedro-2; 8: Cpatu-606; 9: Baião-2; 10: Baião-1; 11: Abufari-1; 12: Abufari-2; 13: Asfata-1; 14: Asfata-2; 15: Manoel Pedro-1; 16: Santa Fé-2.

Figura 2. Dendrograma de dissimilaridade agrupando as variáveis morfológicas da folha em 16 acessos de *Bertholletia excelsa*. Belém, PA, 2022.

Nos agrupamentos, os acessos do grupo 6 (Baião-1; Baião-2; Abufari-1; Abufari-2 e Cpatu-612) apresentaram maior similaridade entre si, ficando alocados no mesmo cluster. Portanto, esses materiais genéticos demonstraram ser mais homogêneos quando comparados aos outros grupos. Esses resultados mostram a importância do conhecimento da dissimilaridade presente nos acessos existentes nos Bancos Ativos de Germoplasma. Para Mendes e Oliveira (2016) esse conhecimento foi importante para visualização de grupos similares e/ou divergentes entre os genótipos da espécie *Astrocaryum vulgare* com alto teor de óleo.

A estimativa da dissimilaridade genética é de suma importância para tomada

de decisão no programa de melhoramento genético, haja vista, que para ganho em variabilidade é necessário que os genitores não sejam tão próximos geneticamente a fim de não possuírem muitas características em comum (AGUILERA et al., 2019).

No estudo realizado por Buckley et al. (1988) foi possível identificar que ocorreu alta variabilidade dentro das populações de castanheira-do-brasil, contudo, há pouca diferenciação genética entre as populações ainda que sejam de lugares distintos, possuindo mesmo ancestral em comum. Quando Pardo (2001), estudou a divergência genética, em plantas da *Bertholletia excelsa*, contestou as altas chances de endogamia em suas populações, em virtude do mecanismo da autoincompatibilidade ser frequente na espécie, pois a castanheira-do-brasil é classificada como uma espécie alógama e suas estruturas florais atuam para impossibilitar a autofecundação (MAUÉS, 2002).

Os acessos mais distantes, geneticamente, foram formados pelo cluster G1 (Santa Fé-2) e G8 contendo os seguintes materiais: Cpatu-614; Manoel Pedro-1; Manoel Pedro-2 e Asfata-2.

Por conseguinte, pôde-se atestar que os acessos dissimilares isolados foram cinco: 16(Santa Fé-2), 5(Cpatu-710), 13(Asfata-1), 1(Santa Fé-1) e 4(Cpatu-609). Nestes, há linha de corte sem junção com outros acessos, apenas aproximação àqueles que fazem parte de um grupo maior. Portanto, estes foram identificados como mais heterogêneos quando suas características foram comparadas com todos os demais acessos.

Estudos realizados por Serra et al. (2006) analisando plantas de castanheira-do-brasil em populações estabelecidas nos estados do Pará e Mato Grosso encontraram três grupos dissimilares para as características avaliadas, isso mostra que apesar de distantes fisicamente e de apresentar variabilidade, os indivíduos demonstraram certo grau de similaridade, bem como constatado no presente trabalho, no qual, houve variabilidade, porém as médias não foram tão discrepantes.

De acordo com o que foi constatado no teste de médias e estimativa de parâmetros genéticos com alta herdabilidade, os acessos não apresentaram variação elevada nos valores mensurados entre os diferentes acessos, apesar de advirem de diferentes regiões. Além disso, Reátegui-Zirena et al. (2009) detectaram que em seis populações de castanheira-do-brasil avaliadas no Peru, 98,06% da variabilidade foi encontrada dentro da população apresentando baixa variação entre populações, fomentando as deduções citadas anteriormente.

## CONCLUSÃO

Existe variabilidade genética entre os 16 acessos de castanheira-do-brasil, com observação de oito grupos dissimilares. Entre as oito variáveis analisadas em folhas de castanheira-do-brasil, seis são recomendadas para utilizar como descritores morfológicos da espécie *Bertholletia excelsa*. Sendo eles: comprimento do limbo (CL); largura do ápice

do limbo (LAL); largura da base do limbo (LBL); comprimento do pecíolo (CP); número de nervuras (NN) e distância entre nervuras (DN).

## REFERÊNCIAS

ADAMS, M.W.; WIERSMAN, J.V. An adaptation of principal components analysis to an assessment of genetic distance. **Resource Report**, v. 347, n.1, p. 2-7, 1978.

AGUILERA, G.; MARIM, B.G.; SETOTAW, T. A.; ZUFFO, A. M.; NICK, C.; DA SILVA, D. J.H. The combination of data as a strategy to determine the diversity of tomato subsamples. **Amazonian Journal of Plant Research**, v. 3, n. 1, p. 276-289, 2019.

BIOVERSITY INTERNATIONAL. **Guidelines for the development of crop descriptor lists**. Roma, Italy: 2007. 72p. (Bioversity Technical Bulletin Series).

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Portaria MMA Nº 443, de 17 de dezembro de 2014**. Lista Nacional Oficial de Espécies da Flora Ameaçadas de Extinção.

BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Proteção de Cultivares no Brasil**. Secretaria de Desenvolvimento Agropecuário e Cooperativismo. Brasília, DF: MAPA/ACS, 2011. 202p.

BOUVIÉ, L.; da SILVA, A.C.; BORELLA, D.R.; da SILVA, C.C.; PIZZATO, M. **Área do limbo foliar da castanheira-do-brasil por medidas lineares**. **Nativa Sinop.**, v.8, n.3, p.381-389. 2020.

BUCKLEY, D.P.; BAWA, K. S.; O'MALLEY, D.M.; PRANCE, G.T. Genetics of Brazil nut (*Bertholletia excelsa* Humb. & Bonpl.: Lecythidaceae). **Theoretical and Applied Genetics**, n.76, p.923- 928, 1988.

BURLE, M.L.; OLIVEIRA, M. do S.P. de. **Manual de curadores de germoplasma-Vegetal: caracterização morfológica**. Brasília, DF: Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia; Belém, PA: Embrapa Amazônia Oriental, 2010. 15p. (Documentos/Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, 312; Documentos/Embrapa Amazônia Oriental, 378).

COSTA, M.F.; LOPES, A.C.A; GOMES, R.L.F.; DE ARAÚJO, A.S.F.; ZUCHHI, M.I.; PINHEIRO, J.B.; VALENTE, S.E.S. Caracterização e divergência genética de populações de *Casearia grandiflora* no cerrado piauiense. **Floresta e Ambiente**, v. 23, p. 387-396, 2016.

GONÇALVES, E.G.; LORENZI, H. **Morfologia Vegetal: organografia e dicionário ilustrado de morfologia das plantas**. Instituto Plantarum de estudos da flora, São Paulo. 512p, 2011.

MAUÉS, M.M. Reproductive phenology and pollination of the brazil nut tree (*Bertholletia excelsa* Humb. & Bompl. Lecythidaceae) in Eastern Amazonia. In: KEVAN, P.; IMPERATRIZ-FONSECA, V. L. (Eds.). **Pollinating Bees – The conservation Link Between Agriculture and Nature**. Brasília, DF: Ministry of Environment, 2002. p. 245-254.

MENDES, G.G.C.; OLIVEIRA, M. do S.P. de. Dissimilaridade genética entre genótipos de amacazeiro selecionados para alto teor de óleo na polpa por caracteres de cacho. In: ENCONTRO AMAZÔNICO DE AGRÁRIAS, 8., 2016, Belém, PA. **Anais...** Belém, PA: [s.n.], 2016. p.47-52. Livro VII - Melhoramento genético.

NASCIMENTO, T.H.J.S. do; PESSONI, L.A.; MELENDEZ, C.P.D.; PEDROZO, C.A. **Seleção de descritores e produção de um guia de campo para avaliação de clones de castanha-da-amazônia**. Congresso Brasileiro de Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia. PPG-BIONORTE, 2022.

NASCIMENTO, W.M.O. do; CARVALHO, J.E.U. de; MÜLLER, C.H. **Castanha-do-brasil (*Bertholletia excelsa*) H.B.** SBF/FUNEP: Jaboticabal. Série Frutas nativas, 44p. 2010.

NASCIMENTO, W.M.O. do; CARVALHO, J.E.U. de. ***Bertholletia excelsa*: castanha-do-brasil**. Espécies nativas da flora brasileira de valor econômico atual ou potencial: plantas para o futuro: região Norte. 53 ed. Brasília: MMA, 2022, v. 53, p. 201-220.

PARDO, M. de. **Estrutura Genética de Castanha do Brasil (*Bertholletia excelsa* H.B.K.) em Floresta e em pastagens no Leste do Estado do Acre**. 2001. 72f. Dissertação (Mestrado em Agronomia, Área de Concentração: Ciências Florestais) – Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2001.

PERES, C.A.; BAIDER, C. Seed dispersal, spatial distribution and population structure of brazil nut trees (*Bertholletia excelsa*) in Southeastern Amazonia. **Journal of Tropical Ecology**, v. 13, n. 4, p. 595-616, 1997.

PROUS, A. **O Brasil antes dos brasileiros: a pré-história do nosso país**. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 2006. 141p.

REÁTEGUI-ZIRENA, E.; RENNO, J.F.; CARVAJAL-VALLEJOS, F.; CORVERA-GOMRINGER, R.; DEL CASTILLO-TORRES, D.; GARCÍA-DÁVILA, C.R. Evaluación de la variabilidad genética de la castaña *Bertholletia excelsa* en la región de madre de dios (Perú), mediante marcadores microsatélites. **Folia Amazónica**, v.18, n.1-2, p.41-50, 2009.

RESENDE, M.D.V. de. **Genética biométrica e estatística no melhoramento de plantas perenes**. Brasília: Embrapa Informação Tecnológica, 2002. 975 p

SANTOS, T.G. dos; ALVES, R.M.; PEDROZA NETO, J.L.; CHAVES, S.F. da S.; OLIVEIRA, R.P. de. **Diversidade genética entre acessos de cupuaçuzeiro da região sudeste do Pará, através de caracteres foliares**. In: **Embrapa Amazônia Oriental-Artigo em anais de congresso**. In: SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA EMBRAPA AMAZÔNIA ORIENTAL, 23., 2019.

SERRA, A.G.P.; PAIVA, R.; PAIVA, E.; NOGUEIRA, R.C.; SOARES, F.P.; PAIVA, P.D.O. **Estudo da divergência genética em castanha-do-Brasil (*Bertholletia excelsa* HBK) utilizando marcadores moleculares RAPD (Random Amplified Polymorphic DNA)**. Embrapa Milho e Sorgo-Artigo em periódico indexado, 2006.

SILVA, F. de A.S.; AZEVEDO, C.A.V. de. The Assisat Software Version 7.7 and its use in the analysis of experimental data. **Afr. J. Agric. Res.**, v.11, n.39, p.3733-3740, 2016.

SILVA, M.L.S. da. **Estudo sobre a cadeia produtiva da castanha (*Bertholletia excelsa* bonpl.) na Reserva de Desenvolvimento Sustentável Piagaçu-Purus (AM)**. Dissertação. Mestrado. (Programa de Pós-Graduação, INPA). 2019. 61p.

SILVA, L. J. S.; MENEGHETTI, G.A.; PINHEIRO, J.O.C.; DOS SANTOS, E.M.; PARINTINS, D.M. O extrativismo como elemento de desenvolvimento e sustentabilidade na Amazônia: um estudo a partir das comunidades coletoras de castanha-do-brasil em Tefé, AM. **Revista Destaques Acadêmicos**, v. 11, n. 2, 2019.

SOUZA, E.M. de C. **Caracterização morfológica, seleção de descritores e diversidade genética entre acessos de mangueira do Banco Ativo de Germoplasma da Embrapa Semiárido.**

Dissertação Mestrado. Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Centro de Ciências Agrária, Ambientais e Biológicas. 2018. 103p.

TONINI, H. **Castanheira-do-brasil: uma espécie chave na promoção do desenvolvimento com conservação.** Boa Vista: EMBRAPA Roraima, 2007. 3 p.

Vaissière, B.; Freitas, B.; Gemil-Herren, B. 2009. Protocol to detect and assess pollination.

VIDAL, O.J.; SAN MARTÍN, C.; MARDONES, S.; BAUK, V.; VIDAL, C.F. Las orquídeas de la Reserva de la Biosfera Torres del Paine: La necesidad de implementar monitoreo de especies y planificación ecoturística para la conservación de la biodiversidad. **Gayana. Botánica**, v. 69, n. 1, p. 136-146, 2012.

WADT, L.H.O.; KAINER, K.A.; GOMES-SILVA, D.A.P. Population structure and nut yield of a *Bertholletia excelsa* stand in Southwestern Amazonia. **Forest Ecology and Management**, v. 211, n. 3, p. 371-384, 2005.

# EVOLUÇÃO HUMANA E COMPORTAMENTO: UM BREVE HISTÓRICO

---

*Data de aceite: 03/04/2023*

### **Hudson Mourão Mesquita**

Programa de Pós - Graduação em  
Biotecnologia Industrial, Universidade  
Positivo, Brasil  
Curitiba - Paraná - Brasil

### **Márcia Regina Pincerati**

Programa de Pós - Graduação em  
Biotecnologia Industrial, Universidade  
Positivo, Brasil  
Curitiba - Paraná - Brasil

### **Ilton Santos da Silva**

Programa de Pós - Graduação em  
Biotecnologia Industrial, Universidade  
Positivo, Brasil  
Curitiba - Paraná - Brasil

**RESUMO:** A humanidade evoluiu a tal ponto que, mesmo compartilhando com seus parentes mais próximos boa parte de seu material genético, cada indivíduo é diferente dos demais, tanto no modo de vida, quanto na maneira pela qual concebe a existência de si próprio e do mundo natural. A evolução humana é mais pautada pela evolução do cérebro humano, mais notadamente de sua capacidade de estabelecer relações sociais do que puramente por modificações físicas realizadas por necessidade do

meio ambiente em que vive. Tal processo evolutivo possibilitou à humanidade ocupar todos os nichos ambientais do planeta sem que para isso tivesse que adaptar seus corpos, porque a evolução humana age no sentido de, através da catalogação e processo simbólicos, modificar o ambiente natural de maneira que, mesmo em situações adversas, possa abrigar o modo de vida humano. Este trabalho visa discutir como a evolução humana surge-se, neste momento, como um dos mais promissores ramos da ciência que podem proporcionar ao ser humano o pleno desenvolvimento social e coletivo ao identificar e possibilitar o bom uso das potencialidades genéticas e ambientais aos quais os indivíduos estejam sujeitos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Genética Comportamental, Herdabilidade, Evolução Humana.

**ABSTRACT:** Humanity has evolved to such an extent that, even sharing with its closest relatives a good part of its genome, each individual is different from the others, both in the way they live and in the way they conceive the existence of themselves and the natural world. Human evolution is guided more by the evolution of the human

brain, more notably of its ability to establish social relationships than purely by physical changes made by necessity of the environment in which they live. This evolutionary process has enabled mankind to occupy all environmental niches on the planet without having to adapt their bodies, because human evolution acts in the sense that, through cataloging and symbolic processes, it modifies the natural environment in such a way that, even in adverse situations, it can shelter the human way of life. This work aims to discuss how Behavioral Genetics is currently one of the most promising branches of science that can provide human beings with full social and collective development by identifying and enabling the good use of the genetic and environmental potentialities to which the individuals are subject.

**KEYWORDS:** Behavioral Genetics, Heritability, Human Evolution.

## 1 | INTRODUÇÃO

Um dos maiores dilemas humanos, que também tem ocupado grande espaço de investigação nas áreas das ciências, filosofias e teologias, é quanto ao surgimento do *Homo sapiens* e de sua distinção aparente em relação aos outros seres vivos do planeta Terra. As perguntas de “o que somos?”, “para que somos?” e “como nos tornamos o que somos?” têm merecido relevante interesse ao longo do nosso caminho evolutivo, primeiro figurando como objeto de mitos de criação, em diferentes religiões, e mais recentemente se interessando em descobrir como a nossa espécie homínida, que partilha entre 95% a 98% do material genético com a espécie dos chimpanzés, conseguiu evoluir de tal maneira que hoje não apenas se adaptou e ocupou todos os biomas existentes no planeta, mas também foi capaz de modificar estes ambientes naturais de forma que pudessem abranger seu estilo de vida (Pruetz e Bertolani, 2007; Stringer, 2016).

Sabemos que a diferença genética de um ser humano não é tão marcante se comparada com os genes encontrados em nossos parentes homínidos, e que a simples diferenciação genética, capaz de separar espécies de seu tronco evolutivo original, por si só não conseguiria, dentro destes padrões de diferença, ser suficiente para produzir tantas diferenças entre as duas espécies. Em outras palavras, não é somente a evolução genética humana o que a faz distinguir dos outros ramos homínidos, como também sua evolução comportamental — daí o surgimento do termo genética comportamental para se referir a evolução do pensamento e do cérebro humano, bem como de sua capacidade de fala ou de se utilizar de ferramentas elaboradas (Zimmer, 1996; Borges Filho e Almeida, 2004; Lovejoy, 2009).

É claro que a ciência não é obtusa quanto ao conhecimento da utilização de ferramentas por outros animais, inclusive não mamíferos, entretanto, é o uso continuado de ferramentas externas, não apenas para o cumprimento de uma tarefa que se tenha destinado, como comer cupins ou empilhar pedras para alcançar algum alimento, mas de construir todo um rol de significados e métodos para utilização de ferramentas que confere à humanidade a primazia no uso de ferramentas, transformando elementos naturais segundo as próprias criações abstratas de uso possível. Mesmo que outros animais, por exemplo,

consigam se utilizar de ferramentas, como ocorre com algumas espécies de macacos, com seleção e até modificação do objeto para cumprir melhor uma determinada tarefa, dificilmente veremos outros animais, conferindo algum tipo de valor externo, a não ser o intrínseco, àquele objeto (Amaral, 2014; Borges Filho e Almeida, 2004; Lieberman, 2006; Lovejoy, 2009).

Tal valoração das ferramentas físicas é o que nos permitiu, por exemplo, criar o conceito de comércio e o aprimoramento dessas mesmas ferramentas, além de nos possibilitar criar parâmetros de comparação racional, classificando os objetos que nos cercam de acordo com as possíveis utilidades que conferimos a ele, segundo a realidade temporal de nossa evolução. Uma estrada só possuirá validade se houverem veículos para transitar por ela, da mesma maneira que uma agulha só encontra validade por causa da necessidade de cobrir nossos corpos com vestimentas. Podemos verificar na utilização de ferramentas pelo *Homo sapiens* que há a progressão dessas ferramentas segundo o seu próprio uso, e não apenas sua utilização para um uso primário (Amaral, 2014; Lovejoy, 2009).

## 1.1 Breve histórico da evolução da sociedade humana

Quando comparamos a evolução humana à evolução dos outros animais, constataremos que nossa evolução não se deu em desenvolver garras e presas, ou em camuflagens, nem mesmo em relação à velocidade e força, visto que outras espécies, como Neandertais, por exemplo, mesmo desenvolvendo mais força física e resistência foram suplantadas pelo desenvolvimento do *Homo sapiens*. Ao contrário, enquanto nossos corpos físicos permaneciam relativamente frágeis, nossos cérebros aumentavam de tamanho de geração a geração, e podemos, do ponto de vista físico, da organização a que chegou nossos corpos a destacar duas principais singularidades: o polegar opositor e o bipedismo (Mithen, 1998; Stewart e Stringer, 2012).

A primeira, o polegar opositor, possibilitou maior habilidade no manejo dos objetos e em especial uma manipulação mais delicada. A que saber, que mesmo hoje, o ser humano não é o único animal a manusear objetos e usá-los como ferramenta, no entanto, é o único até então, capaz de fazê-lo com precisão e acima disso, de imprimir no objeto detalhes que, de forma prática, de nada serviriam, quer fosse para identificar o proprietário ou para diferenciar da ferramenta dos demais, fato é que a arte, mesmo em suas mais primitivas demonstrações, nos tem acompanhado no mesmo passo de nossa evolução física e cerebral (Sholtis e Noonan, 2010; Shettleworth, 2010).

A oposição do polegar, permitiu que o ser humano pudesse fabricar garras e presas que faltava em seu corpo físico, complementando a natureza de seus corpos através da abstração e criação de objetos assemelhados às partes de outros animais. Esta foi a primeira vez que um animal driblou os limites impostos a si pelo seu corpo, não dependendo mais dos atributos de caça herdados por gerações que se modificaram e se adaptaram as

necessidades do meio ambiente (Sholtis e Noonan, 2010; Shettleworth, 2010).

Sabemos que a evolução é o resultado de modificações genéticas que possam conferir algum tipo de vantagem na obtenção de comida e na procriação daqueles indivíduos modificados, legando a sua descendência essas mutações como traços característicos mais ou menos permanentes, e que, por óbvio, isso se dá exercendo pressão aos indivíduos que não possuem as mesmas características. No entanto, a modificação do dedo polegar não é a mesma coisa que o desenvolvimento de garras ou de presas fortes, leva muito menos tempo, mas foi capaz de produzir efeitos muito mais significativos no que diz respeito à competição por comida e por reprodução, visto que atualmente, exceto por condições médicas, não se tem notícias de seres humanos nascendo sem o polegar opositor, o que nos conduz ao entendimento que a oposição do polegar para a espécie humana foi tão radicalmente positiva que fez desaparecer qualquer indivíduo que não possuísse este traço característico (Zimmer, 1996).

A segunda singularidade física que podemos encontrar, foi o rearranjo físico de nossa estrutura óssea para o desenvolvimento do bipedalismo. Além do fortalecimento da coluna vertebral por meio do aumento da bacia e desenvolvimento dos glúteos máximos, e também o rearranjo dos pés e joelhos para suportar todo o peso do corpo. Essa evolução física possibilitou a nossos ancestrais a redução do espaço corporal em exposição ao sol, um problema das savanas africanas, permitindo uma termorregulação mais equilibrada e menos dispendiosa ao organismo (Amaral, 2014; Borges Filho e Almeida, 2004; Lovejoy, 2009; Lieberman, 2006).

Essa simples alteração de postura, primeiro permitiu que o *Homo sapiens* pudesse aproveitar por mais tempo a luz do dia, aumentando seus períodos de coleta, caça e produção de artifícios. Menos tempo dispendido em repouso para regular a temperatura, equivalia a mais tempo para as atividades do grupo e também para as atividades sociais, desenvolvendo melhor os laços interpessoais (Amaral, 2014; Lovejoy, 2009).

O bipedalismo possibilitou ainda uma visão tridimensional do campo e de seu espaço geográfico, o que, podemos cogitar, tenha facilitado ou ao menos servido de estímulo para o desenvolvimento de nossa capacidade para antever situações e engendrar solução antecipadas dos acontecimentos ou das possibilidades, além é claro de ter nos possibilitado um alcance mais amplo de visão, favorecendo o planejamento estratégico da tribo (Amaral, 2014; Borges Filho e Almeida, 2004; Lovejoy, 2009).

Outro fator importante para o bipedalismo, é que a postura ereta força o olhar direto para os outros membros do grupo, fazendo desenvolver a necessidade de detecção de expressões faciais e leitura dos marcadores somáticos (Amaral, 2014; Schwartz, 2004).

Então temos que o *Homo sapiens*, com o cérebro cada vez maior e tendo desenvolvido uma postura que lhe permitia ver melhor e um polegar opositor que lhe dava a capacidade mecânica para criar ferramentas, armas e utensílios, passou a desenvolver a linguagem e a formulação de símbolos representativos, para designar as funções do grupo,

dividindo os trabalhos e criando a mente humana, no abstrato das ideias manifestadas por símbolos e organização social. De certa maneira, podemos dizer que primeiro tenha se desenvolvido a noção de indivíduo, e essa tenha criado a noção de grupo, que então, fazendo o movimento inverso, ressignificou a noção de grupo social, e dessa maneira se desenvolveu, não apenas as proto sociedades humanas, mas também a teoria da mente e a necessidade de transmissão de conhecimento, que é, a grosso modo, o que mais define nossa espécie (Durkheim, 1999; Jungers, 1988; Pickering e Bunn, 2007; Wheeler, 1984).

Mais adiante, na evolução do *Homo sapiens*, o uso do fogo<sup>1</sup>, com o pré-cozimento dos alimentos, permitindo melhor e mais rápida digestão, que forçou a seleção dos indivíduos com menores intestinos e tornou desnecessário corpos muito musculosos e grandes, o que resultou no desenvolvimento da caixa torácica e modificações anatômicas na traqueia, permitindo maior articulações de sons, o que favoreceu os aspectos comunicativos do grupo, com o desenvolvimento paulatino da fala, indo primeiro para a formulação de sons e de vocalização de determinadas proto palavras para expressar sentimentos e ações (Wrangham, 2010; Wrangham et al, 1999).

Seguindo na esteira da evolução humana, nem tanto pelas mudanças adaptativas físicas, mas pelas adaptações sociais, chegamos no desenvolvimento de comunidades. A vida em bandos familiares é traço relativamente comum a boa parte das espécies de mamíferos, entretanto, por meio da descoberta da agricultura e da substituição do modo de vida nômade para um modo de vida permanente, as proto sociedades passaram a se desenvolver em torno de alguma estrutura social bem definida, tanto quanto ao conceito de família quanto ao conceito de comunidade e regras gerais, com a estipulação e divisão social do trabalho e da posição de cada indivíduo na tribo (Wrangham, 2010; Wrangham et al, 1999).

O ser humano passou a ser gregário e, ao mesmo tempo que mantinha a individualidade premente, ressalvada inclusive pela adoção de nomes e principalmente de sobrenomes (patronímicos), criou-se o contexto de sociedade minimamente organizada, não por fatores genéticos, mas por fatores culturais. De certa forma, podemos afirmar que a invenção da sociedade, mantida por meio da divisão social do trabalho, estancou o processo evolutivo físico e inaugurou uma nova fase da evolução humana, que é a evolução do pensamento e da razão (Mithen, 1998; Wrangham, 2010; Wrangham et al, 1999).

Por fim, tendo desenvolvido as primeiras sociedades organizadas, o *Homo sapiens* passou a viver não apenas no mundo material, físico, mas também numa dimensão social, em que as interpretações e significados dados, criavam uma realidade de sentidos que, no todo ou em partes, diferia do objeto e significado puro encontrado na natureza. O que aqui queremos evidenciar é que a evolução humana, ocorrida simultaneamente nas pequenas modificações de seu corpo, mas, principalmente ocorrida no cérebro e na capacidade de

---

<sup>1</sup> Não há certeza de que seja o *Homo sapiens* a única espécie Hominídea a dominar o fogo, não apenas em sua produção, mas também em sua utilização para cocção de alimentos e desenvolvimento de ferramentas e utensílios.

imaginar e criar novos significados e simbolismos para os objetos materiais, passou, pela primeira vez na evolução, a intervir no meio ambiente, não por sua simples existência, mas por vontade própria, imanente (Kant, 2013; Platão, 2017; Zimmer, 1996).

Como já dissemos, para os mamíferos, ou mesmo outros animais, como formigas, cupins e aves, viver em comunidade não é algo fora do comum, no entanto, organizar-se em uma sociedade cada vez maior e principalmente mantendo a individualidade de cada integrante do grupo, foi um dos primeiros grandes desafios que a evolução social da humanidade enfrentou. Era preciso se adaptar de maneira que os indivíduos pudessem conviver harmoniosamente, desprezando sua força individual e transferindo-a para outro ente que, de fato, não existia. Surgiram então as primeiras leis, e delas seus primeiros aplicadores e legisladores, que dariam azo, por sua vez, a formulação da ideia de Estado e de sociedade como a conhecemos atualmente (Zimmer, 1996; Martin et al, 2010; Freud, 2012; Hobbes, 2009).

Como todo primata, a sociedade de *Homo sapiens* é formada por hierarquias, no primeiro momento a força física era um dos fatores mais importantes, onde o macho alfa exercia o seu poder por meio da força bruta, subjugando adversários e impondo medo e ao mesmo tempo sensação de segurança e gratidão aos demais (Santos e Dias, 2013; Freud, 2012).

Com o refinamento das sociedades humanas, e em especial depois da revolução agrícola com a fixação das primeiras comunidades humanas, a propensão hierárquica recai não mais ao mais forte, mas sim àqueles mais capazes de construir alianças entre si, e possuírem a capacidade de convencer a maioria dos indivíduos do grupo que a sua forma de pensar é a mais correta, surgindo os rudimentos daquilo que chamaremos de política. Muitas vezes, essa ideologia justifica maiores garantias a um grupo em detrimento da maioria. Imbricados mecanismos de relações humanas de alianças entre grupos e manipulações de massa tornam-se cada vez mais elaborados a depender do tamanho e da complexidade das sociedades humanas. Neste contexto a sobrevivência de um indivíduo humano dependerá, cada vez mais, não apenas dos mecanismos da seleção natural, mas também da seleção social, onde a melhor capacidade para se relacionar com pessoas e extrair benefícios desta relação se torna mais e mais relevante. Fazendo surgir o que conhecemos como o Homem Social (Jobling et al, 2013; Boyd e Richerson, 2005).

Grande parte do desenvolvimento do córtex cerebral dos homínídeos, em especial a do *Homo sapiens*, se baseia no aumento da complexibilidade e no refinamento de áreas e circuitos cerebrais relacionadas, direta ou indiretamente, ao aprimoramento das relações sociais entre os indivíduos. Essas áreas, por sua vez, apresentam importantes conexões com estruturas mais primitivas da evolução do cérebro animal, como o sistema límbico, cerebelo e tronco cerebral, relacionados respectivamente com emoções e instintos (Cheney e Seyfarth, 2007; Martin et al, 2010).

É na diversidade dos padrões das respostas que demonstramos em nossos

comportamentos e decisões sociais que se revela a íntima relação com circuitos relacionados a instintos, emoções e hábitos aprendidos. Muitos só se tornam conscientes nas estruturas do neocórtex depois que a decisão já foi tomada, como se o neocórtex tentasse encontrar alguma explicação racional para padrões fortemente influenciados pelo subconsciente. Esse fato torna-se ainda mais notório quando as relações sociais humanas ou mudanças no ambiente ficam mais instáveis. Nestas situações, aumentam as probabilidades de tomarmos decisões ou estabelecer algum comportamento de forma instintiva ou baseado em nossas emoções para depois tentar explicar o fenômeno de forma mais racional, numa tentativa de organizar e agrupar os fenômenos, inclusive os de ordem moral. O padrão de resposta dos indivíduos às mudanças sociais e ambientais são variadas, com múltiplas combinações, a depender da sua personalidade, estado emocional, momento histórico, cultura e qualidade do estímulo externo (Martin et al, 2010; Dunbar, 2002; Hauser, 2006).

Entretanto, para manter uma coalizão básica da sociedade, frente a estímulos sociais ou ambientais externos, e com isso direcionar toda a capacidade adaptativa que a vida coletiva nos proporciona, um padrão básico de resposta atemporal e acultural é esperado de alguns grupos, tanto para otimizar a ação conjunta, quanto para evitar que atitudes individualistas prejudiquem e dissolvam a coalizão do grupo (Kwasnicka et al, 2016).

### *1.1.1 As primeiras civilizações humanas e a preocupação com a variedade dos tipos de comportamento humano*

O padrão de atitudes e comportamentos que alguns grupos de indivíduos imprimem na sociedade sempre despertaram interesse de estudo e tentativas de padronização, desde o início das primeiras civilizações humanas na antiga Mesopotâmia, o chamado "crescente fértil", atual região dos territórios do Irã e Iraque até os Gregos e Celtas (Rodrigues, 2004).

As primeiras civilizações humanas dependiam muito dos conhecimentos sobre o comportamento do clima, tempo e estudos das ciências da natureza para conseguirem aproveitar melhor as épocas de plantio e colheita, assim como o conhecimento dos hábitos de alguns animais. Simultaneamente havia uma crescente necessidade de conhecer melhor os padrões de comportamento dos indivíduos que compunham a sociedade, tanto os aliados quanto os inimigos. Na sociedade humana são nítidos os efeitos das forças da seleção natural, mas também da seleção social para a continuidade ou fracasso de uma sociedade (Pinsky, 2001).

Para Yuval Harari (2015), é neste período em que ocorreram grandes avanços na matemática, medicina e astronomia, usadas diretamente nas atividades econômicas bélicas, nas artes e nas diversas áreas das relações humanas.

Nas proto ciências, a astrologia surgiu como uma tentativa de classificar perfis comportamentais humanos normais baseados na data e local do seu nascimento, construindo perfis associados ao conhecimento natural da época, notadamente marcado pela observação e pela compilação. Associando a personalidade dos indivíduos a elementos

e fenômenos naturais, como o ciclo dos animais ou as fases da lua. Há 700 anos antes de Cristo os assírios e caldeus desenvolveram os primórdios dos doze signos zodiacais associando o conhecimento da movimentação dos astros e antropomorfizando suas figuras representativas com animais ou ideia dos mesmos, e por conseguinte ligando essas características observáveis aos estilos de personalidade que se poderiam desenvolver nos indivíduos (Pinsky, 2001; Hutin, 1989).

Em 590 antes de Cristo, o profeta hebreu Ezequiel passa a descrever que todos os seres humanos obedecem a quatro padrões básicos de comportamentos, aos quais foram antropomorfizados nas figuras do leão, da águia, do touro e da figura humana. Sendo um exemplo da preocupação ou busca em retratar os padrões de comportamento humano, também, na religião. Já no cristianismo, no novo testamento, os evangelistas são tratados como as mesmas figuras de animais descritas por Ezequiel no antigo testamento (São João seria a águia, São Marcos o leão, São Lucas o touro e São Mateus o humano), descrevendo a mesma passagem histórica sob a visão de quatro temperamentos diferentes (Pinsky, 2001; Hutin, 1989; Bressan, Fernandes e Moraes, 2019).

Já na China, 500 anos antes de Cristo, a importância de conhecer o comportamento humano foi retratada como algo extremamente relevante pelo Estrategista *Sun Tzu* em seu livro de estratégia militar, futuramente traduzido para o português como *A Arte da Guerra*. Nesta obra ele narra para um General que quem pretende ganhar uma guerra deve primeiro conhecer os seus soldados, para em seguida estudar o terreno e o exército inimigo. O conhecimento dos padrões de comportamento humano passa a ser estratégico para o comportamento das tropas na guerra e principalmente antes e após a batalha. Algo que antes poderia ser uma atitude subjetiva de alguns generais, nesta narração passa a ser retratada como uma necessidade vital para uma boa campanha militar. É possível identificar ainda a primeira menção sobre a vantagem do engodo, da espionagem como estratégia militar, e para isso seus espiões deveriam ser exímios conhecedores de pessoas e de si mesmos (Sun, 2015).

Para os Gregos, em 400 antes de Cristo, o calendário zodiacal oriundo dos povos da Mesopotâmia foi apropriado nos estudos do comportamento humano e condensaram os dozes perfis comportamentais do zodíaco em quatro elemento: fogo, terra, água e ar. Desde essa época, cada elemento continha os três signos zodiacais. Até esse momento o conhecimento do perfil comportamental humano era atribuído a algo externo ao indivíduo, como a data e o local do seu nascimento (Rodrigues, 2004).

Em 370 antes de Cristo, Hipócrates, conhecido como o pai da medicina moderna, passa a afirmar que nosso temperamento é determinado pelo equilíbrio dos nossos quatro fluidos corpóreos essenciais: Sangue, se o nosso sangue predomina, somos alegres de temperamento. Bile negra, se é a nossa bile negra somos sombrios de temperamento. Bile amarela, se é a nossa bile amarela, somos entusiásticos de temperamento. Fleuma, se é a nossa fleuma, somos calmos de temperamento (Pasquali, 1999).

Com Hipócrates, os pensadores passaram a considerar que o comportamento humano seria determinado por algo da própria constituição do indivíduo e não mais por posição dos astros no local e hora do seu nascimento (Pasquali, 1999).

Essa forma de abordar o estudo do comportamento normal de seres humanos permaneceu praticamente a mesma pelo restante da idade antiga, média e contemporânea até serem rescritos os quatro tipos comportamentais humanos com uma terminologia diferente, como: colérico, sanguíneo, fleumático e melancólico. O surgimento exato destas terminologias não é claro, entretanto tiveram seus primeiros relatos nos ensaios de Montaigne, nos escritos científicos de Willian Harvey e por toda obra de Shakespeare (Pasquali, 1999).

As tentativas de abordar os padrões de comportamento humano pairavam em diversas áreas do conhecimento, desde a astrologia e astronomia, passando pela religião, filosofia, ciências militares e artes. Apesar de existirem diversas outras classificações de perfis comportamentais humanos havia uma tendência de redução a estes quatro perfis básicos, ao menos até o aparecimento e desenvolvimento da psicanálise.

### *1.1.2 Freud e o início dos estudos científicos do comportamento humano*

O estudo do comportamento humano passa, após os estudos de Sigmund Freud, a convergir para um ramo da ciência específica, no primeiro momento a psicanálise, que muito contribuiu para o conhecimento do comportamento dos indivíduos e das massas populacionais, essa com especial destaque na escola de Frankfurt. Dando ênfase a fatores antes renegados pelos teóricos como as emoções e os instintos, bem como as consequências essas possuem para as ações e inações dos indivíduos e das massas (Freud, 1996; Jung, 2013b; Rouanet e Freitag, 1980; Rouanet, 2003; Adorno e Horkheimer, 1985).

Encontramos em Carl Jung (1875 - 1961), um dos discípulos mais importante de Freud, ao discorrer em seus estudos sobre os arquétipos coletivos, a importância da possível relação de determinados comportamentos como padrões básicos para que uma sociedade primitiva possa se desenvolver e que esse padrão poderia ser transmitido aos nossos descendentes (Jung, 2013a).

Jung (2014), foi o primeiro pesquisador a teorizar que na sociedade humana existem determinados padrões de comportamentos inconscientes, possivelmente herdados, que permitem que indivíduos diferentes possam ter a capacidade de viver em sociedade. Esses padrões são presentes em todas as comunidades humanas, independente da cultura ou período histórico e são chamados de arquétipos coletivos (Panksepp e Biven, 2012).

Ele afirma que tais arquétipos coletivos do inconsciente são uma espécie de “cola”, um padrão mínimo necessário de comportamentos e habilidades para que um grupo de *Homo sapiens* possa estabelecer as bases primordiais de uma sociedade humana (Jung,

2013a).

Em um de seus últimos livros, Jung afirmava que tais padrões poderiam ser herdados e pressupunha certa correlação genética com eles. Também os teóricos da chamada psicologia social acreditavam num possível padrão para garantir a organização de uma sociedade basal primitiva (Jung, 1991).

O início do século XX demonstrava grandes avanços na ciência do comportamento humano e no estudo da genética, com alguns pesquisadores iniciando trabalhos visando encontrar relações entre a genética e o comportamento humano. No primeiro momento tentando encontrar uma relação direta (Fonseca, Maciel e Gouveia, 2020; Martins, 2006; Rivero, 2008).

Dentre estes, Francis Galton (1822- 1911), figura como o primeiro a aplicar métodos estatísticos para o estudo das diferenças e heranças humanas relacionadas à inteligência. Formado em matemática, estatística e antropologia ele introduziu o uso de questionários em pesquisas para coleta de dados antropométricos e comportamentais em comunidades humanas, sendo um dos fundadores da psicometria e psicologia diferencial (Black, 2003).

Em 1883, no auge da sua notoriedade acadêmica como pesquisador dos comportamentos humanos herdados, Francis Galton publica seu polêmico livro *Inquiries into Human Faculty and its Development*. Nesta obra ele cita os estudos de seu primo Charles Darwin e defende a ideia de melhoramento das espécies por meio da seleção artificial e cunha o termo eugenia (Black, 2003).

Galton acreditava que a “raça” humana poderia ser melhorada caso fossem evitados “cruzamentos indesejáveis”, o que caiu rapidamente no agrado dos ideais da burguesia racista europeia da época. Rapidamente foram desenvolvidos testes de inteligência para selecionar homens e mulheres notáveis, destinados a reprodução seletiva e reforçar a ideia política da superioridade dos povos europeus frente aos imigrantes e não brancos. Infelizmente essa ideologia teve papel importante na fundamentação teórica na época para formações de ideias políticas de fascismo, nazismo, ultranacionalismo e reforçando o racismo já existente (Black, 2003).

Neste cenário a ideia da associação genética com comportamento tomou rumos políticos e ideológicos catastróficos para humanidade, culminando como uma das principais correntes ideológicas da Segunda Guerra Mundial, o Nazismo, onde uma de suas principais bandeiras eram a supremacia ariana e o extermínio de judeus, ciganos, testemunhas de Jeová, deficientes físicos congênitos e doentes mentais (Rose, 1997; Schramm, 1997; Hitler, 1925).

Com a derrota da Alemanha na Segunda Guerra Mundial (1945), as pesquisas sobre relação de comportamento com genética se arrefeceram. Havia um medo latente que tais associações pudessem levar a um novo e futuro holocausto, com a eliminação de povos e raças entendidas como inferiores ou indesejáveis (Carvalho e Souza, 2017).

Em 1970 o número de trabalhos publicados abordando a genética do comportamento

voltou a aumentar (Goldsmith e Rieser-Danner, 1986), porém com mais força depois de 1992, com a celebração do centenário da Associação Americana de Psicologia. Nesta solenidade a genética do comportamento foi apresentada como um dos temas que mais representariam os avanços da psicologia e que mais impactariam os rumos da especialidade no próximo centenário que se iniciava (Pickren e Rutherford, 2017).

Dois grandes teorias foram defendidas neste evento: A primeira delas é que os genes desempenham papel fundamental em todos os traços comportamentais e a segunda é que as diferenças individuais nos traços comportamentais complexos eram igualmente influenciadas pela genética de forma muito importante, mas também por fatores ambientais, não como fatores isolados, mas como fatores codependentes que interferiam um no outro, como, por exemplo, a epigenética. Os fatores ambientais seriam mais relevantes para os traços comportamentais nos primeiros anos de vida e, à medida que envelhecemos a importância da informação genética aumenta sobremaneira (Plomin e Rende, 1991).

Nestes trabalhos, é válido ressaltar que tais achados genéticos descrevem o que é, e não predizem o que poderia ser. Não há mais a ideia de eugenia ou determinismo genético. Os dados e conclusões demonstram propensões probabilísticas e não algo predeterminado (Stranger, Stahl e Raj, 2010; Vieira e Oliva, 2017).

A genética do comportamento é uma das áreas mais novas e promissoras deste milênio. O objetivo não é encontrar o gene para um traço de comportamento, mas múltiplos genes, que estarão associados ao traço de comportamento de maneira probabilísticas. (Cipriani, 1996; Myers, 2006).

Neste contexto, já era previsto que a genética do comportamento traria enormes avanços, auxiliando na individualização de tratamentos e abordagens. Podendo ter importância desde a farmacogenética, desenvolvendo e escolhendo medicamentos específicos para o indivíduo em questão, até em promoção de abordagens de adaptações ambientais que melhorem as habilidades do indivíduo, proporcionando estratégias de melhor aproveitamento das oportunidades e proteção quanto ameaças a depender da situação socioambiental ao qual esteja submetido e reagindo (Stranger, Stahl e Raj, 2010; Hall, Lindzey e Campbell, 2000).

Invariavelmente, a humanidade está adentrando na era *OMICS* – campo de estudo em biologia onde o conjunto de dados de vários marcadores biológicos poderão ser correlacionados com auxílio da mineração de dados e inteligência artificial. Os dados poderão ser genômicos, proteômicos, transcriptômicos, metabolômicos, entre outros (Martorell-Marugán et al, 2019).

O mundo está a se tornar cada vez mais virtualizado, e nossa sociedade, posto que só exista segundo nossa capacidade para lhe dar validação, vislumbra a possibilidade real de fazer integrar e interagir todo o conhecimento humano de maneira que antes jamais havia sido sequer pensada. E isso não é uma aposta de futuro, ou uma conjectura possível, é uma realidade atual. A internet das coisas, em sua função de coletar informações de

saúde e comportamento dos indivíduos em tempo real está sendo e será fundamental para as mudanças nos diversos campos da medicina e nas ciências do comportamento humano (Brito, 2017; Massola e Pinto, 2018). Todos esses dados poderão fazer parte de um grande *big data* do indivíduo, aos quais algoritmos e suas derivações na inteligência artificial poderão vir a permitir associações entre os dados do próprio indivíduo, associação de dados dos indivíduos com dados e variações ambientais, associação entre dados de indivíduos diferentes, grupos e por fim uma infinita combinação entre diferentes dados.

Para Sancesario (2018), quanto mais conhecemos os traços comportamentais pela genética, o reconhecimento das diferenças individuais e o respeito a elas será fundamental para personificação do tratamento ou qualquer outra abordagem, seja no ambiente de trabalho, escola ou qualquer outro. Quanto mais soubermos sobre o indivíduo mais podemos aperfeiçoar habilidades, reforçar possíveis fraquezas, aproveitar melhor as oportunidades e proteger melhor das ameaças.

Conforme Gemmati et al (2019), os traços comportamentais são resultados das possibilidades genéticas e suas interações com o meio ambiente, maiores quando mais novos e que aumenta na medida em que envelhecemos.

## 1.2 Escalas e classificações

Ao longo do último século, várias escalas e classificações foram propostas para descrever os arquétipos coletivos. Entretanto a maioria delas com mais de dezesseis variações de arquétipos de interpretação subjetiva, inclusive a original do próprio Jung (2014).

Em 1928, William Moulton Marston (2016b) desenvolveu um conceito da teoria *DISC*, que avalia o comportamento das pessoas no ambiente em que estão inseridas e os motivos que as levam a apresentar determinadas ações e reações. Essas pessoas poderiam ser classificadas usando dois eixos entre ativas e passivas em um ambiente favorável ou antagonista.

Dessa forma, uma pessoa poderia ser enquadrada em quatro quadrantes ou quatro perfis: Dominante (ativo em ambiente antagonista), Influente (ativo em ambiente favorável), Estável (passivo em ambiente favorável), e Conforme (passivo em ambiente antagonista).

Este conhecimento permaneceu em desuso até 1970, quando Walter Vernon Clarke aprimorou os conceitos e criou uma ferramenta de avaliação para determinar em que categoria uma pessoa se enquadra, por meio de perguntas com adjetivos específicos para cada perfil comportamental (*Activity Vector Analysis*). A ferramenta foi ainda aprimorada pelo Professor Jonh G. Geier, transformando-a no *DISC* atualmente em uso.

O teste *DISC* tem como objetivo identificar o perfil comportamental e detectar os pontos fortes e fracos de cada um e a relação entre eles. Trata-se de um questionário rápido que deve ser respondido, intuitivamente, pelo próprio indivíduo permitindo a identificação do perfil predominante do avaliado. De maneira geral, as avaliações *DISC* consideram

comportamentos ou emoções observáveis, não abordando assim a personalidade do indivíduo e sim o perfil comportamental apresentado por ele (Marston, 2016a; Marston, 2016b; Matos, 2008).

A singularidade de cada pessoa pela análise *DISC* é composta pela relação e combinação entre os quatro tipos comportamentais e suas intensidades. Cada padrão comportamental tem características próprias, não há um padrão melhor que o outro. As tendências comportamentais podem ser funcionais ou disfuncionais e dependem do ambiente em que estão se relacionando e a intensidade dos mesmos (Matos, 2008; Jung, 1991).

A ferramenta *DISC* não é uma ferramenta de uso psicológico, mas alguns instrumentos psicológicos foram desenvolvidos usando a teoria *DISC* como base teórica são eles: 16PF e os *Mayers Bringsgs Type Indicator* (Matos, 2008).

A ferramenta *DISC* atualmente é usada em larga escala como avaliação do perfil comportamental de pessoas normais submetidas a processos seletivos, programas de desenvolvimento de pessoas, seja ele individual ou coletivo (Matos, 2008).

Quando identificamos os perfis das pessoas, que fazem parte de um determinado contexto, temos as informações necessárias para explorar os potenciais e aperfeiçoar as limitações. O teste *DISC*, portanto, permite que se descubra o perfil comportamental do indivíduo, com a proposta de aumentar a probabilidade de satisfação e produtividade na vida pessoal e social (Reiter, 2016).

O teste, por suas características de simplicidade, auto-aplicabilidade, escala, amplo uso e validação internacional prática pode ser uma ferramenta de análise comportamental usada como parâmetro de dados fenotípicos sobre o perfil do comportamento humano para ser comparada aos polimorfismos de nucleotídeos unidos de qualquer grupo populacional (Sanchez-Roige et al, 2018).

Apesar de ser a ferramenta de avaliação comportamental de pessoas normais mais utilizadas na prática em ambiente corporativo, não se encontra estudos na literatura de associação genética a escala *DISC*. As escalas mais usadas em literatura para avaliação de personalidade associadas a genética são: *The Eysenck Personality Questionnaire (EPQ)*, *The Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ)* e *The Five Factor model (Big Five)*. Sendo esse último o mais utilizado em pesquisas de associação genética sob uma adaptação denominada escala NEO-PI (Clark e Watson, 1999; Marston, 2016a; Martson 2016b; Sanchez-Roige et al, 2018).

Nestes estudos encontramos vários modelos de associação, sendo os mais comuns o estudo de gêmeos, a associação com gene candidato, estudos com GWAS (Genome-Wide Association Studies) e análises poligênicas. As indicações preliminares revelam que existem fortes associações genéticas com os traços de personalidade e que estudos com GWAS e análises poligênicas revelam-se mais promissoras. Entretanto, a validação funcional de possíveis genes candidatos mostra-se difícil, pois muitos não apresentam análogos

animais para comprovação. A tendência dos estudos são que traços de personalidades estejam relacionados com um grupo de genes (Bueno, 2019; Sanchez-Roige et al, 2018).

Neste contexto a imputação genética a um fenótipo tal qual são feitas com dados computacionais mostra-se promissora. A imputação genética trabalha com os SNPs e dados fenotípicos tal como associação de dados usando análise booliana para encontrar associações com maiores probabilidades entre grupos populacionais de dados (Sanchez-Roige et al, 2018).

Conhecendo um padrão de imputação genética para um traço de personalidade nos permite fazer melhores inferências sobre um possível perfil comportamental de um indivíduo incapaz de preencher uma escala auto aplicada. Neste ponto, crianças iletradas e idosos com comprometimento cognitivo ou portador de doença mental podem ser, indiretamente, avaliados a respeito de seu possível perfil comportamental.

### 1.3 Variabilidade genética

Quando estudamos a grande variabilidade de comportamentos humanos e suas combinações, encontramos um paralelismo com os SNPs (Tang e Ho, 2007). Eles são os responsáveis por mais de 90% da nossa variedade genética, inclusive dos padrões de comportamento. Outros polimorfismos conhecidos ocorrem quando há inserção ou deleção de pedaços do DNA. O padrão de nucleotídeos repetidos é conhecido como *variable number of tandem repeats* (VNTRs), ou também chamados de minissatélites. Existe, também, o polimorfismo de bases repetidas do DNA, que podem ser duas, três ou quatro bases, chamado de *simple tandem repeats* (STRs) ou microsatélites (Sutherland e Richards, 1995; Tang e Ho, 2007).

Os SNPs são mudanças de uma base nitrogenada em que mais de dois terços correspondem a substituição de uma Citosina (C), por uma Timina (T). Após o projeto genoma foram mapeados mais de 3,7 milhões de SNPs diferentes, entretanto apesar do número, correspondem apenas a 0,1 % do material genético total do *Homo sapiens*. Ou seja, os seres humanos são semelhantes em 99,9 % do seu material genético, e grande parte de nossa diversidade está relacionada com os polimorfismos de nucleotídeos (Nussbaum, McInnes e Willard, 2016).

Os polimorfismos de nucleotídeos são encontrados difusamente em todo o genoma humano: íntrons, éxons, regiões intergênicas, promotores ou *enhancers*. A localização do SNP pode ter grande relevância, a depender da região em que estão presentes. Na região codificadora eles podem interferir na formação de proteínas, assim como um SNP intrônico pode influenciar no *splicing* do RNA (Nussbaum, McInnes e Willard, 2016; Tang e Ho, 2007).

Segundo Tang e Ho (2007), os SNPs possuem diversas vantagens em relação aos demais marcadores genéticos: baixa taxa de mutação, estabilidade, alta frequência e facilidade de automatização como dado computacional. Esse último possibilita a facilitação de usar seu sequenciamento através da mineração de dados para fazer associações,

desenvolvendo algoritmos probabilísticos e programas de aprendizado de máquina, entre sequências de SNPs e qualquer dado que queira associar, entre eles, dentre os quais os padrões comportamentais.

#### 1.4 Herdabilidade e comportamento

A grande vantagem evolutiva da espécie *Homo sapiens* está na capacidade de convivência de grandes grupos humanos de pessoas diferentes que interagem com o ambiente em constante transformação, tentando aproveitar o máximo possível das vantagens individuais para um objetivo específico. Ao mesmo tempo, tentando limitar as desvantagens não adaptativas para convivência em grupo e realização de objetivos variados (Harari, 2015).

A força conjunta de uma sociedade de pessoas diferentes permite adaptações do grupo de forma mais dinâmica, privilegiando habilidades já existentes, mais adaptadas ao momento e ambiente natural ou cultural específico. Diferentes de sociedades onde o comportamento dos indivíduos é determinado geneticamente, como comunidades de abelhas, cupins e formigas. A diversidade humana permitiu a humanidade se adaptar a maioria dos ambientes no planeta terra e prosperar adaptando-se as mudanças ao longo dos tempos. Mudanças tanto no ambiente natural como também nas mudanças dos diversos ambientes socioculturais.

O estudo das individualidades se torna importante para entender as relações humanas no ambiente e em sociedade. Cada *Homo sapiens* é um ser genético único, que nunca será repetido. A variabilidade humana de longe deve ser considerada como um erro de imprecisão do processo genético, pois se assim fosse geraria seres invariáveis e determinados. A diversidade genética é a base da variabilidade humana, sendo essa a vantagem estratégica da sociedade humana, seja nas relações adaptativas com o ambiente e suas mudanças, seja entre seus membros com miríades de possibilidades de combinações (Harari, 2015; Silva, 2016).

Igualmente importante está também a influência do ambiente e as interações entre o genótipo e o ambiente. Os seres humanos não são seres determinados geneticamente, nem tampouco “uma tábua rasa”, como afirmava John Locke, onde o ambiente e a sociedade seriam os responsáveis pela formação do indivíduo. O indivíduo é oriundo de uma relação de genótipo mais ambiente mais a interrelação genótipo e ambiente em um determinado momento. Essa relação é variável a depender das modificações e interações entre seus componentes (Sallis, Smith e Munafò, 2018; Cloninger e Zwir, 2018).

Herdabilidade pode ser interpretada como a contribuição genética para as diferenças individuais (variância), e não para o fenótipo completo do indivíduo. A herdabilidade é uma estatística que descreve a contribuição das diferenças genéticas para as diferenças observadas entre indivíduos de uma população em um momento particular. Em diferentes populações ou em momentos diferentes, as influências genéticas ou ambientais podem

diferir, e as estimativas de herdabilidade tendem a variar em tais populações (Cloninger e Zwir, 2018).

O estudo da herdabilidade contribui para excluir de forma definitiva a ideia do determinismo genético, iniciada no início do século XX por Francis Galton. E em especial na genética comportamental, ficando claro que o comportamento, é produto do genótipo e ambiente. Não pode haver um comportamento sem um organismo ou um ambiente. A herdabilidade deve ser interpretada como a contribuição das diferenças genéticas para as diferenças observadas entre os indivíduos em relação a um traço particular em uma população particular em um momento particular (Cloninger e Zwir, 2018).

Nos fenótipos complexos como os perfis comportamentais, as relações entre genes específicos e o comportamento são menos evidentes, pois esses são em geral influenciados por múltiplos genes e múltiplos fatores ambientais (Cloninger e Zwir, 2018).

As funções mentais, dentre elas os perfis de comportamento, são em última instância originados da atividade cerebral. A formação da arquitetura cerebral assim como suas funções, conexões e plasticidades, são influenciadas por uma variedade de genes e modificações epigenéticas que vão contribuir para regulação da expressão gênica adaptando continuamente o tecido cerebral às condições ambientais desde as modificações dos gametas dos progenitores, a concepção intra útero, desenvolvimento intra uterino, até as mais complexas relações com ambiente externo e sociedade até a morte do indivíduo (Bueno, 2019).

O melhor conhecimento da herdabilidade genética comportamental pode favorecer intervenções ambientais específicas permitindo a melhor expressão de habilidades inatas específicas para um determinado ambiente e momento específico assim como atenuação de possíveis dificuldades (Bueno, 2019).

Um exemplo que vem sendo estudado é como o entendimento da herdabilidade genética pode contribuir na melhoria da educação, propondo estratégias de ensino mais adaptadas ao estilo individual de aprendizagem ou tipo de esporte (Bueno, 2019).

## **1.5 Genética comportamental**

Temperamento e personalidade são os elementos principais na influência de um comportamento. O temperamento é definido como um aspecto da personalidade ligado diretamente as emoções básicas e instintos, são perceptíveis desde o nascimento mantendo estável durante a vida do indivíduo com forte componente de heritabilidade ligadas a maior ou menor ativação dos sistemas simpáticos e parassimpáticos. Personalidade por sua vez é considerado como um sistema de organização de emoções, cognições e condutas que determinam os padrões de comportamento de uma pessoa com relação ao ambiente externo e com seu ambiente intrapsíquico sob certas circunstâncias (Sallis, Smith e Munafò, 2018; Sanchez-Roige, et al, 2018; Volpi, 2004).

Na definição de personalidade intervém tanto a base biológica do temperamento

como a das influências aprendidas ao longo das interações com o ambiente e outras pessoas que modulam a expressão de certos genes (Volpi, 2004).

Os estudos de genética do comportamento humano utilizam como principal meio de avaliação de traços de personalidade a escala *Big Five*. Nesta escala um questionário é respondido pelo próprio indivíduo e suas respostas, após uma análise fatorial, o classifica em 5 grupos de predomínio de traços de personalidade: 1) Abertura para experiência 2) Conscienciosidade 3) Extroversão 4) Neuroticismo ou instabilidade emocional 5) Amabilidade (Nunes, Hutz e Giacconi, 2009).

Os estudos que abordam a relação entre genética e traços de personalidade apresentam diversas abordagens, as mais comuns são: estudos de gêmeos, busca de um gene candidato, estudos de associação genômica ampla (*Genome Wide Association Studies*- GWAS) e análises poligênicas (Bueno, 2019; Ito e Guzzo, 2002; Sallis, Smith e Munafò, 2018).

Os estudos que abordam gêmeos e suas famílias demonstram que a genética influencia na formação da personalidade do indivíduo e que esta mantém certa estabilidade ao longo da vida. Entretanto esses estudos mostram grande variabilidade em seus resultados, entre as limitações encontramos um número reduzido de candidatos, diferenças entre as amostras, metodologias diferentes e uma forte tendência teórica que gêmeos vivem em um mesmo ambiente, desconsiderando as experiências pessoais de cada indivíduo (ambiente compartilhado x ambiente não compartilhado). O ambiente não compartilhado nos estudos de gêmeos monozigóticos revela-se como um componente importante a ser considerado na composição do fenótipo de cada gêmeo, o que faz cada um deles um indivíduo único produto do genótipo com ambiente compartilhado mais ambiente não compartilhado e as relações do genótipo com ambos os ambientes. Não considerar a influência do ambiente não compartilhado interfere nos índices de herdabilidade (Bueno, 2019; Cloninger e Zwir, 2018; Ito e Guzzo, 2002; Sanchez-Roige et al, 2018).

Os estudos com gene candidato revelam que alguns genes, que interferem na produção de neurotransmissores como serotonina e noradrenalina, apresentam influência no comportamento, entretanto mostrou-se impossível atribuir a genótipos tão complexos a participação de um único gene (Ito e Guzzo, 2002; Moore, 1999; Ojopi et al, 2004).

Os estudos utilizando a associação genômica ampla (GWAS) revelam que há uma associação entre genes e traços de personalidade, porém esse desenho de estudo se mostra mais efetivo em mapear associações monogênicas ou com arquitetura genética simples que demonstre lógica entre genótipo e fenótipo (Bueno, 2019; Ito e Guzzo, 2002; Ojopi et al, 2004; Sanchez-Roige et al, 2018).

Mais recentemente os estudos usando GWAS estão mudando a abordagem de transformar toda associação genotípica em fenótipo, em vez disso estão associando achados da análise genômica do GWAS com fenótipos similares. Estes estudos foram chamados de *Multi Trait Analysis of GWAS* ou MTAG, e aumentaram o coeficiente de correlação entre

traço de personalidade, em especial o neuroticismo (Bueno, 2019; Cloninger e Zwir, 2018; Sallis, Smith e Munafò, 2018).

Os estudos de análise de relação poligênica demonstram ser mais promissores, levando em conta a complexidade dos traços de personalidade com múltiplos genes, sendo eles significantes ou não significantes quando vistos no GWAS (Sanchez-Roige et al, 2018; Sallis, Smith e Munafò, 2018).

A relação nestes estudos é de associação poligênica a um dado fenotípico (imputação genética), desde que tenham alguma forte correlação estatística. Neste tipo de análise são criados índices poligênicos com maior associação estatística, similar ao que ocorre na imputação de dados no aprendizado de máquina (Sanchez-Roige et al, 2018; Sallis, Smith e Munafò, 2018).

Os índices poligênicos de forte associação estatística podem orientar estudos de possíveis vias biológicas ainda não correlacionadas com o fenótipo. Além disso o desenvolvimento de algoritmos de forte associação estatística entre genótipo e fenótipo e o próprio aprendizado de máquina, já podem se mostrar úteis ao evidenciar tendências probabilísticas de um determinado fenótipo de se expressar, sem antes sabermos ao certo todos os detalhes das vias biológicas relacionadas (Ludermir, 2021).

A imputação de relações genéticas a fenótipos comportamentais através de índices de associação poligênica e elaboração de algoritmos em aprendizado de máquina vem a contribuir para associação da genética comportamental como um instrumento norteador de elaboração de estratégias de modificações ambientais com maiores probabilidades de expressar no indivíduo a plenitude de suas habilidades inatas para aquele ambiente, assim como antever e se preparar para minimizar os efeitos adversos. Os dados de genética comportamental com índices poligênicos confiáveis podem, inclusive, vir fazer a parte de um *big data* já existente, permitindo associações com outros padrões de dados fenotípicos.

A possibilidade de análise do *big data* genotípico, fenotípico e suas relações algorítmicas entre si e com o ambiente e suas variações combinadas ao aprendizado de máquina serão a vertente que auxiliará as adaptações para novas descobertas na maioria das ciências do comportamento humano desde as artes em geral até ciências humanas e biológicas. Muitas áreas das ciências humanas e da natureza poderão cada vez mais serem vistas de múltiplos ângulos e associadas entre si, desenvolvendo e potencializando a concepção de novos conhecimentos com muito mais acurácia.

### 1.5.1 *Genética comportamental para o futuro*

Tendo excluído de seu escopo de estudo e análise os viesamentos político/ideológicos, a genética comportamental se mostra como o ramo do conhecimento humano mais capaz de auxiliar no desenvolvimento de melhores condições de vida, nos ramos da medicina e da sociologia, tanto no combate quanto no controle e na descoberta precoce de

possíveis doenças e distúrbios, e ainda na sociabilização de crianças e jovens, ao tornar possível uma educação cada vez mais individualizada, respeitando o tempo, a capacidade e também o tipo de inteligência de cada indivíduo segundo sua informação genética e as influências dos meios aos quais estejam inseridos (Vanburen et al, 2019).

Importante salientar aqui, que mesmo uma predisposição genética, quer seja para o desenvolvimento de uma doença ou para o desenvolvimento de algum tipo de inteligência ou habilidade motora, não é o fator determinante para o desenvolvimento, e que o meio em que o indivíduo é criado dará maiores ou menores condições para que essas características se desenvolvam, tanto de forma mais ou menos rápida quanto em relação a maior ou menor presença (Vanburen et al, 2019).

## 1.6 Biotecnologia comportamental

A lógica foi um termo cunhado por Aristóteles (384 a.C. - 322 a.C.) para denotar um conjunto de regras racionais para a obtenção de um conhecimento. Essa premissa é uma das bases de várias áreas do conhecimento humano, em especial a filosofia, matemática e o pensamento científico moderno (Smith, 2012; Ferreira, 2012).

A lógica foi um dos alicerces no desenvolvimento da linguagem computacional, criação de algoritmos, aprendizado de máquina, teoria da evolução das espécies, da genética e da ciência como um todo (Ferreira, 2012; Urban, 2003).

Durante muito tempo diversas áreas do saber utilizavam a lógica em seus nichos de conhecimento específico, muitas vezes sem se importar com o conhecimento de outras áreas correlatas.

Ao longo da história, estudiosos como Leonardo Da Vinci conseguiam criar conexões entre as diversas áreas do saber humano e prever a probabilidade de muitas inovações que hoje usamos na prática, como o helicóptero, submarino, entre outros. Entretanto, gênios como Da Vinci são exceções às regras. Além disso, com o aumento exponencial da gama de conhecimento que estamos adquirindo nos tempos de hoje, em diversas áreas, seria impossível uma pessoa ter acesso a todo conhecimento sem antes estar desatualizado, sem contar o tempo necessário para criar associações e com isso novos conhecimentos e previsões.

Uma das principais atribuições do intelecto humano é fazer previsões e saber se relacionar em sociedade, quanto maior for a capacidade de processamento destas informações no cérebro humano, maiores e melhores serão as previsões e tomadas de decisões ao longo da evolução do gênero *Homo*, favorecendo maiores chances de sobrevivência e crescimento populacional.

Nosso cérebro é um grande órgão processador de vários tipos de informações, oriunda tanto do meio interno quanto do meio externo. Estima-se que a quantidade de energia para manter 1,4 kg de cérebro de um *Homo sapiens* atual é cerca de 20 vezes maior que a mesma quantidade de tecido muscular (Herculano-Houzel; Lent, 2005; Hsu et

al, 2005; Kandel et al, 2014; Lent et al, 2012).

Modificações no padrão de comportamento alimentar humano, como a mudança dietética para inclusão de proteína, gordura além dos já existentes no cardápio dos ancestrais hominídeos como frutas, verduras e raízes aumentaram o aporte energético permitindo um processo de evolução cerebral humana chamada encefalização, onde há um direcionamento energético privilegiando o tecido cerebral (Gould, 1998; Dunbar, 2002; Martin et al, 1985).

O crescimento cerebral e a capacidade de processamento estavam diretamente relacionados ao acesso de reservas de alimentos com alto valor nutritivo e energético. Com o cozimento dos alimentos e sua pré digestão antes de entrar no organismo, os humanos primitivos permitiram a esses uma melhor qualidade e quantidade de aporte energético para o desenvolvimento da complexidade cerebral que temos hoje, permitindo a expressão máxima do processo de encefalização (Dunbar, 2002; Gould, 1998; Martin et al, 1985).

Recentemente, devido à grande quantidade de informações desenvolvidas pela humanidade, o *Homo sapiens* passou a fazer uso da inteligência externa através da lógica atrelada ao desenvolvimento de algoritmos computacionais como apoio no processamento de informações, melhorias na capacidade de predições e tomadas de decisões. Assim como as ferramentas e armas são um prolongamento artificial da força e precisão da neuro musculatura humana, os algoritmos são um prolongamento artificial da capacidade de processamento e tomada de decisões humanas (Dunbar, 2002; Russell e Norvig, 2013).

Mais recentemente vem crescendo a necessidade de interação de diversas áreas do saber para elaboração de conhecimentos novos, mais realistas e interativos. A biotecnologia e a ciência da computação permitiram que a lógica fosse usada para interligar as mais diversas áreas do conhecimento. A análise de um conteúdo do conhecimento como dados computacionais e a possibilidade de estabelecer relações probabilísticas tem criado uma era do conhecimento das ciências humanas e conhecimentos mais integrativos, mais próximo da realidade prática (Checkland, 1999; Russell e Norvig, 2013).

Uma das mais recentes habilidades humanas é saber trabalhar com a inteligência externa, que muitas vezes poder ser até superior à de qualquer humano. A tendência será que a inteligência de processamento externa ultrapasse em muito a capacidade de processamento humano em diversas áreas, entretanto é importante frisar que essas máquinas ainda não são conscientes. A qualidade dos resultados dependerá da qualidade dos dados fornecidos e da estrutura do algoritmo elaborado (Russell e Norvig, 2013; Checkland, 1999).

Paralelamente, a necessidade de busca de dados sobre qualquer variedade ambiental e sobre qualquer parâmetro da biologia e comportamento humano tornou-se uma das principais commodities no século XXI (Batista, 2003; Harari, 2016).

A qualidade das análises e associações destes dados revelam muito sobre as vantagens estratégicas em saber as probabilidades de mudanças ambientais, mudanças

comportamentais e biológicas do ser humano, tanto enquanto indivíduos, quanto de grupos populacionais e até de sociedades inteiras. Dados biométricos do funcionamento biológico e comportamental humano são coletados e associados há muito tempo, coletados de forma autorizada, roubada ou ludibriada (Penha, 2007; Silva, 2019; *World Economic Forum*, 2019).

A qualidade e a quantidade dos dados estão associadas a maior confiabilidade das análises probabilísticas. Sendo assim, o conhecimento de lógica matemática, programação, estatística, noções de aprendizado de máquina são e serão cada vez mais necessários para a diferenciação de qualquer profissional, em qualquer ramo do conhecimento. A disponibilidade de informação hoje ofertada é humanamente impossível de ser assimilada por uma só pessoa, até mesmo em uma área específica como a medicina (Harari, 2016; Jansen, Jong e Oijen, 2001; Silva, 2019; Synlab, 2019).

A genética, em especial o estudo das variedades humanas pelos marcadores confiáveis e estáveis de polimorfismos de nucleotídeos únicos, minissatélites e microssatélites e suas relações com as variedades fenotípicas humanas, simples e complexas, vem em concordância com essa corrente científica de integração. A chamada era OMIC que abriga as áreas de transcriptomas, proteômica, metabolômica, entre outras, podem ser correlacionados em busca de padrões lógicos, via algoritmos específicos. As associações probabilísticas resultantes podem direcionar estudos biológicos onde antes não se tinha uma ideia de possível plausibilidade biológica (Jansen, Jong e Oijen, 2001; Synlab, 2019; Xavier, 2017).

Essa técnica muda a forma como construímos o conhecimento. As associações podem não fazer sentido biológico no primeiro momento, porém apontam com probabilidade confiável que devemos insistir no estudo das relações. Além disso, os índices de associações multivariadas já nos demonstram possíveis padrões com forte associação estatística (Jansen, Jong e Oijen, 2001; Haldane, 1919; Hackett, Pande e Bryan, 2003).

Alguns termos necessitam estar bem definidos quando trabalhamos com as ciências integrativas, bioinformática e ciência de dados. Os mais relevantes são: entender o que são os algoritmos aplicados na informática, inteligência artificial, aprendizado de máquina, aprendizado profundo (*Deep Learning*), redes neurais, Internet das coisas. Cada um destes termos já faz parte das nossas vidas e são atributos vitais para manutenção da sociedade como conhecemos hoje (Checkland, 1999; Russell e Norvig, 2013).

O algoritmo é um conjunto de instruções, sequência de regras ou operações, que aplicada a um número de dados, permite solucionar determinadas classes de problemas. O conjunto de regras e procedimentos lógicos perfeitamente definidos e a qualidade dos dados levam a solução de um problema em um número de etapas (Cormen et al, 2012).

Quanto mais aperfeiçoadas são as regras e melhor a qualidade dos dados que alimentam o algoritmo, mais acurado serão os resultados. Em outras palavras, algoritmos são as diretrizes matemáticas a serem seguidas para que uma Inteligência Artificial

possa realizar uma tarefa anteriormente dada ou programada. Quase todos os processos decisórios baseiam-se no princípio do algoritmo, seja ele um algoritmo computacional ou algoritmo orgânico, pois como sabemos esse último apresenta etapas bem definidas desde o DNA até a expressão do fenótipo. Sendo assim quase que inevitável a evolução para associação de algoritmos computacionais com algoritmos biológicos (Cormen et al, 2012; Gabriel e Delbem, 2008; Garbelini, 2017).

A Inteligência artificial (*Artificial Intelligence* - AI) é a possibilidade de máquinas executarem tarefas que são características da inteligência humana, tais como planejamento, compreensão de linguagens, reconhecimentos de objetos e sons, aprendizado, raciocínio, soluções de problemas, reconhecimento facial e etc. (Cormen et al, 2012; Gabriel e Delbem, 2008; Garbelini, 2017).

A inteligência artificial já superou<sup>2</sup> há muito tempo a inteligência humana em vários campos, talvez o mais famoso tenha sido vencer o campeão mundial de xadrez, Garry Kasparov. A aptidão de uma Inteligência Artificial é resolver problemas, não apresenta cansaço, e pode trabalhar 24 horas por dia, 7 dias por semana, porém, até o momento não apresentam capacidade de sentir coisas e isso a distingue do pensamento humano, já que resolvemos grande parte dos nossos problemas e tomadas de decisões baseados em instintos e emoções (Cormen et al, 2012; Dunbar, 2002; Gabriel e Delbem, 2008; Garbelini, 2017; Kandel et al, 2014).

O aprendizado de máquina é um meio de desenvolver a inteligência artificial. É uma parte da inteligência artificial que envolve a criação de algoritmos que podem aprender automaticamente na dependência dos dados coletados (Cormen et al, 2012; Garbelini, 2017; Gabriel e Delbem, 2008)

No aprendizado de máquina o algoritmo é constantemente alimentado com dados e treinado para conseguir resultados sem interferência do desenvolvedor, muitas vezes com resultados ainda não pensados pelos programadores. Várias formas podem ser utilizadas para o aprendizado de máquina (*machine learning*) são eles: aprendizagem por meio de árvores de decisão (*decision tree learning*), programação de lógica indutiva (*inductive logic programming*), agrupamento (*clustering*), aprendizagem de reforço (*reinforcement learning*), redes bayesianas (*Bayesian networks*), entre outros (Cormen et al, 2012; Gabriel e Delbem, 2008; Garbelini, 2017; Ponti et al, 2017; Silva, Spatti e Flauzino, 2016; Vapnik, 2013).

O aprendizado profundo (*Deep Learning*), é uma estrutura de aprendizado de máquina inspirada na estrutura do cérebro humano e nas interligações entre neurônios, as chamadas redes neurais artificiais. Os algoritmos imitam camadas de neurônios, tal como o córtex cerebral e estabelecem conexões com outros algoritmos em camadas. Cada

---

2 A Inteligência Artificial se baseia num vasto banco de dados e nas predições de possíveis conjecturas. Desta forma, o termo superar, não deve ser aplicado conquanto sua interpretação pura, mas em relação a realização da capacidade de processamento e armazenamento de dados, isso porque nenhuma IA, ao que se tem notícia, é capaz de produzir qualquer tipo de conhecimento sem que estes sejam anteriormente configurados e abastecido por Big Data.

camada escolhe um recurso específico para aprender. O nome aprendido profundo advém em razão destas várias camadas e cada camada de algoritmos em conexão com os precedentes e antecedentes. Essa composição forma as redes neurais que aumentam sobremaneira a capacidade computacional de associações (Ponti et al, 2017; Silva, Spatti e Flauzino, 2016; Vapnik, 2013).

A inteligência artificial funciona, neste caso, como no cérebro, processando as informações recebidas e dando sentido a esses dados, para então propor ações. Neste sentido, a coleta de dados biológicos em tempo real e suas relações com o ambiente poderiam fornecer dados objetivos para auxiliar o indivíduo em diversas tarefas, como atividade física, bons hábitos de saúde, monitoramento dos fatores de risco, etc. (Jansen, Jong e Oijen, 2001).

Para melhor funcionamento dos algoritmos no aprendizado de máquina e no aprendizado profundo, quanto mais dados puderem ser coletados melhor será o desempenho de comparação, e os sensores da internet das coisas são essenciais para que esse processo fique cada vez mais preciso e acurado (*World Economic Forum*, 2019).

O barateamento na aquisição dos sensores vestíveis, internet das coisas e de exames de sequenciamento genéticos e aumento da capacidade de computação abre um universo de possibilidade de associações para uso diversos, sejam eles lícitos ou não. É um caminho sem volta, e nossa sociedade já está baseada em grande parte no uso de algoritmos e aprendizado de máquina em praticamente todas as áreas (*World Economic Forum*, 2019; Silva, 2019).

As propostas mais aceitas no controle do mal uso dos dados coletados seriam que essa realidade seja melhor entendida pela população e órgãos reguladores para que o uso ético e a escolha por conhecimentos que agregam benefícios a comunidade humana sejam favorecidos em detrimento de manipulações que visam interesses de pequenos grupos (Silva, 2019).

Um dos problemas éticos existentes nos algoritmos e no aprendizado de máquina é que esses programas podem conter preconceitos presentes nos criadores do algoritmo ou nos dados que foram usados para treinar o algoritmo. Os próprios algoritmos de redes sociais já demonstraram que são capazes de influenciar comportamento de pessoas induzindo a sentimento e comportamento específico. Em algoritmos de segredo de empresas como Facebook, Google etc., como seria a monitorização do uso ético deles, ainda não se tem respostas. O fato é que nossos dados comportamentais e biológicos estão sendo coletados a cada momento há bastante tempo, como nos mostrou os casos envolvendo a Gigante de Tecnologia do Reino Unido, CAMBRIDGE ANALYTICA, em sua atuação em eleições ao redor do mundo e em especial quanto ao desligamento do Reino Unido da Grã-Bretanha do Bloco Europeu, o chamado Brexit (Silva, 2019; *World Economic Forum*, 2019; Fornasier e Beck, 2020).

Todas essas inovações existentes acima descritas e as que ainda estão por vir de

associação de dados multivariados a inteligência artificial e aprendizado de máquina será essencial para o crescimento de qualquer país ou empresa nos próximos anos (Silva, 2019; *World Economic Forum*, 2019).

O volume de dados coletados, analisados e transformados em informação é a nova “febre do ouro” ou “febre do *Bitcoin*” do século XXI. Essa realidade já está mudando quase todas nossas relações de trabalho humano e relações com pessoas. E será inevitável o impacto sobre os direitos constitucionais de intimidade e privacidade, e será um grande desafio político (Silva, 2019; *World Economic Forum*, 2019).

Podemos usar o conceito básico de algoritmo de “um conjunto de regras a serem seguidas para obter um resultado” e estabelecer um paralelo da lógica computacional com a Biologia. Os organismos vivos são uma espécie de algoritmos orgânicos que respeitam determinadas regras definidas pelos genes e são moduladas pelo ambiente, assim também é o aprendizado de máquina e aprendizado profundo. Podemos afirmar que a genética, vista do ponto de vista de imputações de dados fenotípicos complexos a índices poligenéticos encontra paralelismo com a lógica computacional de imputação de dados e correlações de forte associação probabilística.

## 2 | CONCLUSÃO

O ser humano é um animal cuja evolução se diferencia dos outros animais, inclusive os do ramo dos homínídeos, pela sua capacidade de viver em conjunto e de utilizar o meio natural à sua volta para valorizar conceitos e usos. Sendo este animal social, o ser humano pauta sua evolução segundo a capacidade de os indivíduos conviverem em sociedade e de transmitir o conhecimento às novas gerações.

Os estudos que compreendem a genética comportamental visam compreender de que maneira as características herdadas influenciam no comportamento humano e na capacidade de os indivíduos lidarem com suas emoções e eventualmente atingirem seu pleno potencial genético.

Não se trata, no entanto, de estudos pautados para evidenciar possíveis diferenciações entre grupos humanos, e sim para potencializar as diferenças, compreendendo inclusive que populações com maior variabilidade genética possuem maior resistência e maiores chances de adaptação.

Por fim, os estudos nesta área do conhecimento assumem cada vez maior importância, não apenas para maior compreensão acerca de nossa própria espécie, mas também para criação de políticas e ferramentas que possam proporcionar maior qualidade de vida para os indivíduos e ainda proporcionar maiores avanços nas áreas de educação e aprendizado, fundamental para a convivência estabelecida atualmente pelo avanço das novas tecnologias e o acúmulo de conhecimentos de nossa civilização.

## REFERÊNCIAS

Adorno, T. W. & Horkheimer, M., 1985. [1947]. *Dialética do esclarecimento*. Rio de Janeiro: Zahar.

Amaral, L., 2014. Bipedalismo: solução para carregar crias, correlacionada com a redução de pelos. *Revista da Biologia*, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 19-27, jan. 2014. Universidade de São Paulo, Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica (AGUIA). <http://dx.doi.org/10.7594/revbio.11.01.04>.

Batista, G., 2003. *Pré-processamento de dados em aprendizado de máquina supervisionado*. 2003. 232 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências da Computação, Universidade de São Paulo, São Carlos. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/55/55134/tde-06102003-160219/publico/TeseDoutorado.pdf>. Acesso em: 27 fev. 2022.

Borges Filho, R. & Almeida, S., 2004. *Locomoção humana: diretrizes terapêuticas com base nos conhecimentos evolutivos*. *ArqCiênc Saúde*, [s. l], v. 11, n. 2, p. 2-5, abr./jun.

Boyd, R. & Richerson, P., 2005. *The origin and Evolution of cultures*. Nova Iorque: Oxford University Press.

Black, E., 2003. *A guerra contra os fracos*. Tradução T. Magalhães. São Paulo: A Girafa.

Brito, R. L. de L., 2017. **Potencial da Internet das Coisas na Saúde, Educação e Segurança Pública no Brasil**. 51 f. TCC (Graduação) - Curso de Sistemas de Informação, Centro de Informática, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017. Disponível em: <https://www.cin.ufpe.br/~tg/2017-2/rllb-tg.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2022.

Bueno, D., 2019. Genetics and Learning: how the genes influence educational attainment. *Frontiers In Psychology*, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-10, 10 jul. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01622>.

Carvalho, L.; Souza, V., 2017. Continuidades e rupturas na história da eugenia: uma análise a partir das publicações de Renato Kehl no pós-segunda guerra mundial. *Perspectiva*, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 887-910, 31 dez. Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). <http://dx.doi.org/10.5007/2175-795x.2017v35n3p887>.

Checkland, P.B., 1999. *Systems Thinking, Systems Practice: Includes a 30-Year Retrospective*. Chichester, England: John Wiley.

Cheney, D. & Seyfarth, R., 2007. *Baboon Metaphysics the Evolution of a social mind*. Chicago: The University of Chicago Press.

Cipriani, D.C., 1996. Stability and change in personality across the life span: Behavioral: Genetic versus evolutionary approaches. *Genetic, Social, and General Psychology Monographs*, 122(1), 55-74.

Clark, L.A. & Watson, D., 1999. Temperament: A new paradigm for trait psychology. In Pervin, L.A.; John, O.P. (Eds.), *Handbook of personality: Theory and research* (pp. 399-423). New York: Guilford.

Cloninger, C. R. & Zwir, I., 2018. What is the natural measurement unit of temperament: single traits or profiles? *Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences*, [S.L.], v. 373, n. 1744, p. 1-10, 26 fev. The Royal Society. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2017.0163>.

Cormen, T. H. et al, 2012. Algoritmos. Rio de Janeiro: Elsevier. Tradução Arlete Simille Marques.

Dunbar, R., 2002. Grooming, gossip, and the evolution of language. Cambridge (MA): Harvard University Press.

Durkheim, E., 1999. Da divisão social do trabalho. São Paulo: Martins Fontes. Tradução: Eduardo Brandão.

Ferreira, M., 2012. A Lógica de Aristóteles: problemas interpretativos e abordagens contemporâneas dos primeiros analíticos. 141 p. Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Filosofia e Ciências Humanas, Campinas, SP. Disponível em: <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/280011>>. Acesso em: 20 ago. 2021.

Fonseca, P., Maciel, S. & Gouveia, V. (org.), 2020. Psicologia social: aspectos teóricos, metodológicos e práticos. João Pessoa: UFPB.

Fornasier, M. & Beck, C., 2020. CAMBRIDGE ANALYTICA: escândalo, legado e possíveis futuros para a democracia. Revista Direito em Debate, [S.L.], v. 29, n. 53, p. 182-195, 26 mai. Editora Unijui. <http://dx.doi.org/10.21527/2176-6622.2020.53.182-195>.

Freud, S., 1996. Além do princípio do prazer, psicologia de grupo e outros trabalhos. Rio de Janeiro: Imago (Edição standard brasileira das obras psicológicas completas de Sigmund Freud).

Freud, S., 2012. Totem E Tabu, Contribuição À História Do Movimento Psicanalítico e outros textos. São Paulo: Companhia das Letras. Tradução: Paulo César de Souza.

Gabriel, P. & Delbem, A., 2008. Fundamentos de algoritmos evolutivos. [S.l.: s.n.]. Disponível em: [https://repositorio.usp.br/directbitstream/7472618b-87b3-4077-a1ca-eb5f40a0542c/nd\\_75.pdf](https://repositorio.usp.br/directbitstream/7472618b-87b3-4077-a1ca-eb5f40a0542c/nd_75.pdf). Acesso em 28 fev. 2022.

Garbelini, J., 2017. Abordagem baseada em algoritmos meméticos para descoberta de motivos biológicos. 104 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Bioinformática, Departamento de Informática, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Cornélio Procopio, 2017. Disponível em: [https://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/3107/1/CP\\_PPGBIOINFO\\_M\\_Garbelini%2C%20Jader%20Maikol%20Caldonazzo\\_2017.pdf](https://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/3107/1/CP_PPGBIOINFO_M_Garbelini%2C%20Jader%20Maikol%20Caldonazzo_2017.pdf). Acesso em: 28 fev. 2022.

Gemmati, D., Varani, K., Bramanti, B., Piva, R., Bonaccorsi, G., Trentini, A., Manfrinato, M., Tisato, V., Carè, A. & Bellini, T., 2019. “Bridging the Gap” Everything that Could Have Been Avoided If We Had Applied Gender Medicine, Pharmacogenetics and Personalized Medicine in the Gender-Omics and Sex-Omics Era. International Journal Of Molecular Sciences, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 296, 31 dez. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21010296>.

Goldsmith, H. H. & Rieser-Danner, L. A., 1986. Variation among temperament theories and validation studies of temperament assessment. In KOHNSTAMM, G. A. (Org.), Temperament discussed temperament and development in infancy and childhood (pp. 1-10).

Gould, S. J., 1998. The structure of evolutionary theory. Cambridge: Harvard University Press.

Hackett, C. A., Pande, B. & Bryan, G. J., 2003. Constructing link age maps in auto tetraploid species using simulated annealing. *Theoretical and Applied Genetics*, Berlin, v.106, p.1107-1115.

Harari, N., 2015. *Sapiens- Uma Breve História da Humanidade*. Porto Alegre: L&PM.

Harari, N., 2016. *Homo Deus: uma breve história do amanhã*. São Paulo: Companhia das Letras.

Haldane, J. B.S., 1919. The combination of linkage values, and the calculation of distance between the loci of linked factors. *Journal of Genetics*, Berlin, v.8, p.299-309.

Hall, C. S., Lindzey, G. & Campbell, J. B., 2000. *Teorias da personalidade*. Trad. Maria Adriana Veríssimo Verone. 4ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul.

Hauser, M. D., 2006. *Moral minds: how nature designed our universal sense of right and wrong*. Nova Iorque: HarperCollins.

Herculano-Houzel, S. & Lent, R., 2005. Isotropic fractionator: a simple, rapid method for the quantification of total cell and neurons in the brain. *Journal of Neuroscience*. v. 25(10), p. 2.518-21. 9 mar.

Hitler, A., 1925. *Minha Luta*. Disponível em: <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=dGFyZGluLm5ldHxmaXNpY2F8Z3g6MWE1MTdkOTNIZjcxMTVkJmMw>. Acesso em: 08 mar. 2022.

Hobbes, T., 2009. *Leviatã*. São Paulo: Martin Claret.

Hsu, M. et al, 2005. Neural systems responding to degrees of uncertainty in human decision-making. *Science*, 310, 1680–1683.

Hutin, S., 1989. *História da Astrologia*. Lisboa: Edições 70.

Bressan, L., Fernandes, A. C. & Moraes, H., 2019. Simbologias religiosas e imaginário: reflexões acerca do bestiário dos quatro evangelistas. *Letras Escreve*, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 165-178, 9 set. Universidade Federal do Amapá. <http://dx.doi.org/10.18468/letras.2018v8n4.p165-178>.

Ito, P. & Guzzo, R., 2002. Temperamento: características e determinação genética. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 425-436. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-79722002000200019>

Jansen, J., Jong, A.G. & Ooijen, J.W., 2001. Constructing dense genetic link age maps. *Theoretical and Applied Genetics*, Berlin, v.102, p.1113-1122.

Jobling, M. et al, 2013. *Human Evolutionary Genetics*. Ed. Garland Science, New York, EUA.

Jung, C. G., 1991. *Tipos Psicológicos*. Petrópolis: Editora Vozes, 1991.

Jung, C. G., 2013a. Determinantes psicológicas do comportamento humano. In: JUNG, C. G. *A dinâmica do inconsciente: a natureza da psique*. 10. ed. Petrópolis, RJ: Vozes. p. 60-71. (Obra Completa de Jung, Vol. 8/2).

Jung, C. G., 2013b. Sigmund Freud, um fenômeno histórico-cultural. In: JUNG, C. G. O espírito na arte e na ciência. 8. ed. Petrópolis, RJ: Vozes. p.38-45. (Obra Completa de C. G. Jung Vol. 15).

Jung, C. G., 2014. Arquétipos e o inconsciente coletivo. São Paulo: Ed. Vozes.

Jungers, W. L., 1988. Relative joint size and hominoid locomotor adaptations with implications for the Evolution of hominid bipedalism. *Journal of Human Evolution*, v. 17, p. 247-265.

Kandel, E. R. et al, 2014. Princípios de Neurociências. 5.ed. Porto Alegre: AMGH.

Kant, I., 2013. Metafísica dos costumes. Bragança Paulista, SP: Editora Universitária São Francisco, (Coleção Pensamento Humano).

Kwasnicka, D., Dombrowski, S. U., White, M., Sniehotta, F., 2016. Theoretical explanations for maintenance of behaviour change: a systematic review of behaviour theories. *Health Psychol Rev*. Sep;10(3):277-96. doi: 10.1080/17437199.2016.1151372. Epub 2016 Mar 7. PMID: 26854092.

Lent, R. et al, 2012. How many neurons do you have? Some dogmas of quantitative neuroscience under revision. *European Journal of Neuroscience*. v 35 (1). jan.

Lieberman, D. E. et al, 2006. The human gluteus maximus and its role in running. *The Journal of Experimental Biology*, v. 209, p. 2143-2155.

Lovejoy, C. O. et al, 2009. The pelvis and femur of *Ardipithecus ramidus*: the emergence of upright walking. *Science*, v. 326, p. 71e1-71e6, out, 2009.

Ludermir, T. B., 2021 Inteligência Artificial e Aprendizado de Máquina: estado atual e tendências. *Estudos Avançados*, [S.L.], v. 35, n. 101, p. 85-94, abr. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-4014.2021.35101.007>.

Martin, A. et al, 2010. The Evolution of eusociality. *Nature*, v. 466. pp. 1057-1062.

Martins, L. A. P., 2006. August Weismann e evolução: os diferentes níveis de seleção. *Revista da SBHC*, 1, p. 53-75.

Martin, R.D., Chivers, D. J., Maclarnon, A. M. & Hiladik, E. C. M., 1985. Gastrointestinal allometry in primates and Other mammals. Nova York, Plenum.

Marston, M. W., 2016a. As Emoções das Pessoas Normais, São Paulo: Ed. Success for You.

Marston, W. M., 2016b. Manual definitivo DISC. Tradução de: Galhanone R.F. São Paulo: Success for You.

Martorell-Marugán, J., Tabik, S., Benhammou, Y., Del Val, C., Zwir, I., Herrera, F. & Carmona-Sáez, P., 2019. Deep Learning in Omics Data Analysis and Precision Medicine. In: Husi H, editor. *Computational Biology [Internet]*. Brisbane (AU): Codon Publications; Nov 21. Chapter 3. PMID: 31815397.

Massola, S. C., Pinto, G. S., 2018. Uso da internet das coisas (IOT) a favor da saúde. **Revista Interface Tecnológica**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 124-137, 30 dez. 2018. Interface Tecnológica. <http://dx.doi.org/10.31510/infa.v15i2.515>.

Matos, J. F., 2008. Análise dos Aspectos Comportamentais Através da Ferramenta DISC. 186 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Gestão de Empresas, Instituto Superior de Ciências do Trabalho e da Empresa. Disponível em: <https://repositorio.iscte-iul.pt/bitstream/10071/2094/1/Tese%20Jorge%20Fernandes%20de%20Matos%20-%20final.pdf>. Acesso em: 05 fev. 2022.

Mithen, S., 1998. The prehistory of the mind: a search for the origins of art, religion and science. W. W. Norton.

Myers, D. G., 2006. Psicologia. Trad. Eduardo Jorge Custódio et al. Rio de Janeiro: LTC.

Nunes, C. H. S. Hutz, C. S. & Giacomoni, C. H., 2009. Associação entre bem estar subjetivo e personalidade no modelo dos cinco grandes fatores. *Avaliação*, 8(1), 99-108.

Nussbaum, R.; Mcinnes, R. & Willard, H., 2016 Thompson & Thompson Genética Médica. Barueri: Gen Guanabara Koogan.

Ojopi, E. P., Gregorio, S. P., Guimarães, P. M., Fridman, C. & Dias Neto, E., 2004. O genoma humano e as perspectivas para o estudo da esquizofrenia. *Archives Of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 9-18. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0101-60832004000100003>.

Panksepp, J, Biven, L., 2012. The archaeology of mind: neuroevolutionary origins of human emotions. New York, NY: Norton.

Pasquali, L., 1999. Os Tipos Humanos: a teoria da personalidade. Brasília: Copymarket. (Série: Avaliação e Medida).

Penha, E.A., 2007. Geopolítica das Relações Internacionais. In: Lessa, M. L. & Gonçalves, W. S. História das Relações Internacionais: teoria e processos. Rio de Janeiro: Editora da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. p. 133-162.

Pickering, T. R. & Bunn, H. T., 2007. The endurance running hypo the sis and hunting and scavenging in savanna-woodlands. *Journal of Human Evolution*, v. 53, p. 434-438.

Pickren, W. E.; Rutherford, A. (ed.) 2017. 125 Years of the American Psychological Association. S.I: American Psychological Association (APA). 464 p.

Pinsky, J., 2001. As primeiras civilizações. São Paulo: Contexto.

Plomin, R., & Rende, R., 1991. Human behavioral genetics. *Annual Review of Psychology*, 42, 161–190. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.42.020191.001113>

Platão, 2017. A república. São Paulo: Editora Lafonte.

- Ponti, M., Ribeiro, L.S.F., Nazare, T. S., Bui, T. & Collomosse, J., 2017. Everything you wanted to know about deep learning for computer vision but were afraid to ask. In SIBGRAP – Conference on Graphics, Patterns and Images Tutorials (SIBGRAP-T 2017), pages 1–26, 2017.
- Pruetz, J. D. & Bertolani, P., 2007. Savanna Chimpanzees, Pan troglodytes verus, Hunt with Tools. *Curr Biol.* 17:412–417.
- Reiter, J. E., 2016. Entendendo os Perfis DISC. S.I: Publicação Independente.
- Rivero, N., org, 2008. Psicologia social: estratégias, políticas e implicações [online]. Rio de Janeiro: Centro Edelstein de Pesquisas Sociais. 119 p. ISBN: 978-85-9966-286-1. Available from SciELO Books.
- Rodrigues, P. R. G., 2004. Astrologia e Personalidade: o efeito do conhecimento das características do signo solar em variáveis medidas pelo 16 pf. 2004. 172 f. Tese (Doutorado) - Curso de Psicologia, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47134/tde-20092004-172927/publico/TESE.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2022.
- Rouanet, S. P. & Freitag, B., 1980. Habermas. São Paulo: Editora Ática. Coleção dos Grandes Cientistas Sociais.
- Rouanet, S. P., 2003. Os Dez Amigos de Freud. São Paulo: Companhia das Letras. Vol. 1, 426 p. Vol. 2, 424 p. Prêmio Jabuti 2004, Categoria Educação, Psicologia e Psicanálise.
- Rose, S., 1997. A perturbadora ascensão do Determinismo Neurogenético. *Ciênc Hoje*, janeiro-fevereiro; 21(126):18-27.
- Russell, S. & Norvig, P., 2013. Inteligência Artificial. Tradução da terceira edição. Rio de Janeiro: Elsevier.
- Sallis, H., Smith, G. D. & Munafò, M. R., 2018. Genetics of biologically based psychological differences. *Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences*, [S.L.], v. 373, n. 1744, p. 20170162, 26 fev. The Royal Society. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2017.0162>.
- Sancesario, G. M. & Bernardini, S., 2018. Alzheimer's disease in the omics era. *Clinical Biochemistry*, [S.L.], v. 59, p. 9-16, set. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.06.011>.
- Santos, F. R. & Dias, C., 2013. Fascículo – Evolução. Ed. CAED-UFMG, Belo Horizonte, Brasil.
- Sanchez-Roige, S., Gray, J. C., Mackillop, J., Chen, C.-H. & Palmer, A. A. The genetics of human personality. *Genes, Brain And Behavior*, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 12-39, 29 dez. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/gbb.12439>.
- Schramm, F. R., 1997. Eugenia, Eugenética e o Espectro do Eugenismo: considerações atuais sobre Biotecnociência e Bioética. *Bioética*. 5(2):203-20.
- Schwartz, J. H., 2004. Getting to Know Homo erectus. *Science*, [S.L.], v. 305, n. 5680, p. 53-54, 2 jul. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1099989>.

Shettleworth, S. J., 2010. Cognition, evolution, and behavior. Oxford University Press, Oxford. 720 p.

Sholtis, S. & Noonan, J. P., 2010. Gene regulation and the origins of human biological uniqueness. Trends In Genetics, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 110-118, mar. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2009.12.009>.

Silva, A. C., 2016. Na saúde e na doença: variabilidade genética humana estimada por marcadores genéticos neutros e em genes. 168 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia Animal, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Brasília.

Silva, A. C., 2019. Inteligência Artificial, 5G e geopolítica. Artigo publicado por Público. Disponível em: <https://www.publico.pt/2019/07/14/tecnologia/opiniao/inteligencia-artificial-5g-geopolitica-1879468>. Acesso em: 27 fev. 2022.

Silva, I. N., Spatti, D. H. & Flauzino, R. A., 2016. Redes Neurais Artificiais: para engenharia e ciências aplicadas. 2. ed. São Paulo: Art Liber.

Smith, R., 2012. A Lógica de Aristóteles. Investigação Filosófica, Macapá, v. 3, n. 2, p. 1-55, jan./dez. Disponível em: <https://periodicos.unifap.br/index.php/investigacaofilosofica/article/download/4867/2193>. Acesso em: 10 jan. 2022.

Stewart, J. R. & Stringer, C. B., 2012. Human Evolution Out of Africa: the role of refugia and climate change. Science, [S.L.], v. 335, n. 6074, p. 1317-1321, 16 mar. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1215627>.

Stranger, B. E., Stahl, E. A. & Raj, T., 2010. Progress and promise of genome-wide association studies for human complex trait genetics. Genetics. 2011 Feb;187(2):367-83. doi: 10.1534/genetics.110.120907. Epub 2010 Nov 29. PMID: 21115973.

Stringer, C., 2016. The origin and evolution of *Homo sapiens*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. Jul 5;371(1698):20150237. doi: 10.1098/rstb.2015.0237. PMID: 27298468.

Sun, T., 2015. A Arte da Guerra. Barueri: Novo Século.

Sutherland, G R & Richards, R I., 1995. Simple tandem DNA repeats and human genetic disease. Proceedings Of The National Academy Of Sciences, [S.L.], v. 92, n. 9, p. 3636-3641, 25 abr. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.92.9.3636>.

Synlab, 2019. Genômica nutricional: a dieta personalizada do momento. A dieta personalizada do momento. Disponível em: <https://www.synlab-sd.com/pt/blog/genomica-nutricional-a-dieta-personalizada-do-momento/>. Acesso em: 05 mar. 2022.

Tang, W. Y. & Ho, S. M., 2007. Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease. Ver EndocrMetabDisord.8:173-82.

Urban, A. E., 2003. Ao Redor dos Sistemas: os saberes não-aristotélicos e os limites em sistemas de ensino-aprendizagem. 2003. 83 f. Monografia (Doutorado) - Curso de Informática, Universidade Federal do Paraná, Curitiba. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/24763/D%20-%20URBAN%2C%20ANTONIO%20EDISON.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 27 fev. 2022.

Vanburen, C., Imrhan, V., Vijayagopal, P., Solis-Pérez, E., López-Cabanillas Lomelí, M., Gonzalez-Garza, R., Gutiérrez-López, M., González-Martínez, B., Boonme, K. & Juma, S., 2018. "Omics" Education in Dietetic Curricula: a comparison between two institutions in the USA and Mexico. *Lifestyle Genomics*, [S.L.], v. 11, n. 3-6, p. 136-146. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000499202>.

Vapnik, V., 2013. *The nature of statistical learning theory*. Springer Science & business media.

Vieira, M. L. & Oliva, A.D. (org.), 2017. *Evolução, Cultura e Comportamento Humano*. Florianópolis: Edições do Bosque/Cfh/Ufsc. (Série Saúde e Sociedade).

Volpi, J. H., 2004. Particularidades sobre o temperamento, a personalidade e o caráter, segundo a psicologia corporal. In: Volpi, J.H. & Volpi, S. M. *Psicologia Corporal*. Revista Online. ISSN-1516-0688. Curitiba: Centro Reichiano.

Wheeler, P. E., 1984. The evolution of bipedality and loss of functional body hair in hominids. *Journal of Human Evolution*, v. 13, p. 91-98, 1984.

World Economic Forum, 2019. *Globalization 4.0: shaping a new global architecture in the age of the fourth industrial revolution*. Shaping a New Global Architecture in the Age of the Fourth Industrial Revolution. Genebra. Disponível em: [https://www3.weforum.org/docs/WEF\\_Globalization\\_4.0\\_Call\\_for\\_Engagement.pdf](https://www3.weforum.org/docs/WEF_Globalization_4.0_Call_for_Engagement.pdf). Acesso em: 10 mar. 2022.

Wrangham, R. W. & outros 4 coautores, 1999. The raw and the stolen: Cooking and the ecology of human origins. *Current Anthropology*. 40: 567-94.

Wrangham, R. W., 2010. *Pegando fogo: Por que cozinhar nos tornou humanos*. Rio de Janeiro, Jorge Zahar.

Xavier, J., 2017. Triagem neonatal permite detectar doenças raras antes que se manifestem. Artigo publicado por Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente - Fiocruz. Disponível em <https://portal.fiocruz.br/noticia/triagem-neonatal-permite-detectar-doencas-raras-antes-que-se-manifestem#:~:text=Triagem%20neonatal%20permite%20detectar%20doen%C3%A7as%20raras%20antes%20que%20se%20manifestem,-26%2F07%2F2017&text=Compartilhar%3A,80%25%20delas%20de%20origem%20gen%C3%A9tica>. Acesso em: 26 fev. 2022.

Zimmer, C., 1996. *O livro de Ouro da Evolução / tradução de Jorge Luís Calife – Rio de Janeiro: Ediouro*, 2003.

# PATOLOGIAS METABÓLICAS E A MEDICINA DE PRECISÃO: UMA ABORDAGEM INTEGRADA

*Data de aceite: 03/04/2023*

### **Benedito Rodrigues da Silva Neto**

Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás  
Goiânia – GO  
<http://lattes.cnpq.br/5082780010357040>

**RESUMO:** Os erros inatos do metabolismo representam um grupo de cerca de 500 doenças genéticas raras com uma incidência global estimada de 1/800-2500. A diversidade de vias metabólicas envolvidas explica as dificuldades em estabelecer seu diagnóstico. A Medicina de Precisão é uma abordagem emergente para tratamento e prevenção de doenças que leva em conta a variabilidade individual em genes, ambiente e estilo de vida. A investigação diagnóstica padrão dos erros inatos do metabolismo ocorrem primeiramente pela suspeita clínica da doença; detecção de biomarcadores presentes em amostras biológicas e a medição direta da atividade enzimática em estruturas celulares. Novas estratégias são necessárias para um diagnóstico mais efetivo das patologias metabólicas. Uma parte da resposta pode ser encontrada no novo campo da Medicina de Precisão que engloba o uso de ferramentas

avançadas de diagnóstico, como análises genômicas por meio do sequenciamento do exoma ou genoma; outras ômicas, como metabolômica e proteômica; informações de saúde pessoais e populacionais e análise de dados através do *big data*. Através de uma revisão bibliográfica integrada da literatura o presente estudo tem por objetivo descrever os avanços no diagnóstico de erros inatos do metabolismo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Patologias metabólicas. Medicina de precisão. Erros inatos do metabolismo. Diagnóstico.

**ABSTRACT:** Inborn errors of metabolism represent a group of about 500 rare genetic diseases with an estimated global incidence of 1/800-2500. The diversity of metabolic pathways involved explains the difficulties in establishing its diagnosis. Precision Medicine is an emerging approach to disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment and lifestyle. The standard diagnostic investigation of inborn errors of metabolism occurs primarily due to clinical suspicion of the disease; detection of biomarkers present in biological samples and the direct measurement of enzymatic activity in cellular structures. New strategies

are needed for a more effective diagnosis of metabolic pathologies. Part of the answer can be found in the new field of Precision Medicine, which encompasses the use of advanced diagnostic tools, such as genomic analysis through exome or genome sequencing; other omics, such as metabolomics and proteomics; personal and population health information and data analysis through big data. Through an integrated literature review, this study aims to describe advances in the diagnosis of inborn errors of metabolism.

**KEYWORDS:** Metabolic pathologies. Precision medicine. Inborn errors of metabolism. Diagnosis.

## INTRODUÇÃO

Desde o ano de 2015 o termo Medicina de Precisão (MP) passou a ser amplamente utilizado a partir de um programa nos Estados Unidos denominado Iniciativa de Medicina de Precisão (IMP)<sup>1</sup>. Trata-se de um esforço de pesquisa financiado pelos Institutos Nacionais de Saúde (INS) com o objetivo de entender como a variabilidade individual em genes, as exposições ambientais e o estilo de vida podem determinar a melhor abordagem para prevenir ou tratar doenças<sup>2</sup>.

Sabe-se que através de uma identificação das características genéticas do paciente será, em um futuro próximo, possível oferecer o medicamento preciso, na dose certa e no momento exato, tornando assim, a medicina mais eficiente e diminuindo os custos de assistência médica. Essa abordagem permite que médicos e pesquisadores estabeleçam com maior precisão quais estratégias de tratamento e prevenção funcionarão para uma determinada doença e um determinado grupo de pessoas<sup>3</sup>.

Isso contrasta com a atuação médica tradicional, a qual se caracteriza pelo enfoque no tratamento da doença somente após o aparecimento dos sintomas, com métodos de diagnóstico, prevenção e tratamento baseados em médias populacionais, também denominadas modelo único, sem levar em conta as diferenças entre os indivíduos<sup>4</sup>.

A ciência passou por um grande avanço em relação às pesquisas, após a conclusão do Projeto Genoma Humano principalmente na área da biologia molecular, o que possibilitou o sequenciamento completo do genoma humano. Entretanto, apenas o conhecimento do mapeamento genético e sua identificação dos genes (genômica estrutural) não eram suficientes para desvendar, de maneira definitiva, as causas das doenças e suas formas de prevenção<sup>5</sup>.

A Era Pós Genômica se iniciou há duas décadas e, a partir de então, o sequenciamento genômico expandiu consideravelmente. Com o lançamento do sequenciamento de nova geração (*Next Generation Sequencing*, NGS), foi possível produzir e processar um enorme volume de dados, de maneira cada vez mais rápida e precisa, permitindo a compreensão da doença a nível molecular, aumentando a efetividade do diagnóstico e o tratamento de diversas doenças. Esta tecnologia, associada à ênfase pós-genômica em novas áreas como proteômica e metabolômica, tem contribuído para o aumento na identificação de

marcadores biológicos e o desenvolvimento de medicações alvo<sup>6</sup>.

Conhecer a etiologia da doença para condições previamente não diagnosticáveis, identificar variantes de genes que impactam na compreensão da fisiopatologia de muitas doenças, pode contribuir em muitas áreas da saúde, como por exemplo o diagnóstico clínico e até mesmo o tratamento das patologias metabólicas, exemplificadas aqui pelos Erros Inatos do Metabolismo (EIM)

## MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa trata-se de uma revisão integrativa, método este que tem como finalidade sintetizar e incorporar a busca da melhor e mais recente evidência e resultados obtidos em pesquisas sobre um tema ou questão, de maneira sistemática e abrangente.

Para a localização dos materiais foram acessadas as seguintes bases de dados: Google acadêmico, *Scielo*, *PubMed*, plataforma Minha Biblioteca, *NCBI (National Center for Biotechnology Information)*, *Wiley Online Library*. Os critérios de seleção, foram baseados no conteúdo voltado para patologia molecular, utilizando-se de palavras chave tais como erros inatos do metabolismo, medicina personalizada e diagnóstico. Após uma leitura seletiva e objetiva, foram selecionados os artigos e livros, tomando-se o cuidado com o ano de publicação, local publicado, bem como, resultados e conclusões.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Cerca de 8 milhões de bebês ao redor do mundo nascem com defeitos congênitos de origem genética ou parcialmente genética<sup>7</sup>. Doenças hereditárias, especialmente doenças congênitas presentes ao nascimento, são alterações genéticas causadas por uma ou mais anormalidades no genoma. Essas doenças incluem várias patologias, dentre elas os erros inatos do metabolismo (EIM). Temos o entendimento que os EIM compreendem doenças genéticas heterogêneas e raras com uma variedade de fenótipos clínicos sobrepostos ou inespecíficos.

Os EIM são distúrbios de herança autossômica, geralmente recessiva, resultantes de defeitos em uma determinada via bioquímica devido à deficiência ou anormalidade de uma enzima, seu cofator ou um transportador, levando ao acúmulo de um substrato ou à falta do produto. A diversidade de vias metabólicas envolvidas explica as dificuldades no estabelecimento de um diagnóstico. Há atualmente mais de 500 desordens (10% de todas as doenças genéticas) com incidência de 1/800-2500 nascidos vivos e, dentre as quais, 6% dessas desordens conseguem ser diagnosticadas, o que representa uma causa significativa de morbidade e mortalidade infantil global. A investigação diagnóstica padrão dos EIM ocorre primeiramente pela suspeita clínica da doença; detecção de biomarcadores presentes em amostras biológicas e a medição direta da atividade enzimática em estruturas

celulares<sup>8</sup>.

De acordo com Saudubray & Garcia-Cazorla pode-se classificar dos erros inatos do metabolismo com base na sua fisiopatologia: (1) distúrbios intermediários que culminam em intoxicação aguda ou crônica devido ao acúmulo de moléculas (defeitos no metabolismo de carboidratos e aminoácidos, acidemias orgânicas, e outros); (2) distúrbios do metabolismo energético, com deficiência na produção ou utilização de energia (defeitos mitocondriais e citoplasmáticos) e (3) desordens que envolvem moléculas complexas, causadas por danos em organelas celulares e doenças que perturbam as vias metabólicas de moléculas complexas (distúrbios do armazenamento lisossomal, distúrbios peroxissomais, deficiência de alfa-1-antitripsina e distúrbios congênitos da glicosilação)<sup>9</sup>.

Os métodos enzimáticos tem sido considerados o diagnóstico padrão ouro para EIM. No entanto, essa abordagem é lenta, diversificada, possui baixo rendimento e requisitos de amostragem. Os testes genéticos são utilizados geralmente para confirmar ou documentar o diagnóstico bioquímico, mas dependendo da doença, pode ser a única abordagem diagnóstica disponível.<sup>10</sup>

Alguns EIM são doenças genéticas complexas, por exemplo, um gene pode estar associado a diferentes fenótipos e, assim, fenótipos semelhantes podem ser causados por mutações em diferentes genes. Além disso, os padrões de herança de algumas dessas doenças nem sempre são completamente caracterizados. Para uma triagem e diagnóstico de EIM mais rápidos e eficazes, é urgentemente necessária uma mudança nas estratégias de investigação. Uma parte da resposta pode ser encontrada no novo campo da medicina de precisão<sup>11</sup>.

Sanger na década de 70 desenvolveu uma metodologia de sequenciamento de DNA por terminação de cadeia e fragmentação, também chamados de sequenciamento “convencional” ou “tradicional”. Essa metodologia proposta por Sanger prevaleceu durante os próximos 30 anos, pelo menor custo e facilidade de automatização, sendo ainda hoje utilizada, como quando a sequência de um gene específico está sendo testada<sup>13</sup>. No caso dos EIM, ele pode ser solicitado quando o paciente possui um fenótipo específico, com achados bioquímicos sugestivos; quando há alguma limitação na realização do NGS, devido à região gênica afetada e casos nos quais há variantes familiares conhecidas.

A MP engloba o uso de ferramentas avançadas de diagnóstico, como análises genômicas por meio do sequenciamento do exoma (WES) ou genoma (WGS); outras ômicas, como metabolômica e proteômica; imagem avançada; informações de saúde pessoais e populacionais e análise de dados através do big data<sup>12</sup>.

Dentre os avanços tecnológicos da MP, os métodos de sequenciamento de nova geração (NGS) têm o maior efeito no diagnóstico de EIM, pois são capazes de gerar informações maiores, mais baratas e em menor tempo do que o sequenciamento de Sanger. As aplicações do NGS incluem o sequenciamento de um conjunto de regiões genômicas específicas (painel NGS direcionado), WES e WGS. O NGS utiliza o sequenciamento de

múltiplos fragmentos de DNA, sendo apropriado para diagnosticar distúrbios genéticos suspeitos quando é improvável que o sequenciamento de um único gene forneça um diagnóstico<sup>14</sup>.

Essas tecnologias são abordagens poderosas para superar a ampla heterogeneidade clínica e genética dos EIM, permitindo a triagem simultânea de vários genes, identificando alterações genômicas clinicamente relevantes e auxiliando no diagnóstico mais rápido e preciso dessas condições. No painel direcionado ao NGS, os genes investigados estão relacionados ao fenótipo do paciente. Esse método é dependente de uma hipótese diagnóstica que determina qual conjunto de genes será analisado para cada paciente, o que se mostra desvantajoso quando são analisados pacientes com fenótipos mais leves ou atípicos. Nesse caso, um painel genético abrangente traria maiores benefícios, permitindo a expansão do espectro fenotípico desses distúrbios<sup>10</sup>.

O sequenciamento de exomas inteiros (WES) é um procedimento de diagnóstico padrão em muitos lugares e, da mesma forma, é usado para encontrar novos genes associados a condições raras. Além disso, vários EIM permanecem sem diagnóstico após extensas investigações genéticas e bioquímicas devido a um amplo espectro fenotípico de manifestações inespecíficas ou falta de testes clínicos disponíveis, de modo que o WES pode ser usado para identificar pacientes não diagnosticados<sup>10</sup>. Esse método possui algumas limitações, pois não identifica regiões não codificantes, alterações estruturais como inversões e translocações.

A WGS ainda não faça parte de um diagnóstico clínico de rotina, todavia tem sido frequentemente utilizada em contexto de pesquisa para auxiliar na caracterização de alterações complexas. Entretanto, seu custo é mais alto e necessita de técnicas mais avançadas para sua realização. É notável também que os aspectos éticos são um dos desafios do WES e WGS devido à possibilidade de identificar variantes em genes não relacionados ao fenótipo principal<sup>15</sup>.

O conteúdo desses painéis normalmente inclui amplas versões das condições e genes listados nas recomendações do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG) para o relato de achados secundários no exoma clínico e no sequenciamento do genoma<sup>14</sup>.

No ano de 2013, o *ClinGen*, recurso financiado pelo *National Institutes of Health* (NIH), foi criado com a proposta de ser dedicado à construção de um recurso central que define a relevância clínica de genes e variantes para uso em medicina de precisão e pesquisa em diversas áreas, dentre elas, os EIM. Trata-se de um esforço colaborativo crescente, envolvendo três bolsas, sete pesquisadores principais e mais de 1.800 colaboradores de mais de 45 países<sup>16</sup>.

As classificações genéticas de doenças estão agora bem estabelecidas, devido às modernas ferramentas genômicas que podem fornecer informações ricas sobre grandes números de pacientes. Entretanto, outras abordagens altamente complementares baseadas

em informações proteicas e metabólicas podem ajudar os pesquisadores a contextualizar bioquimicamente ou fisiologicamente a informação genética subjacente, ajudando assim a se aproximar do fenótipo e permitindo a estratificação do paciente<sup>17</sup>.

A nova era denominada ômica representa uma oportunidade para fornecer novas ferramentas inovadoras para o diagnóstico rápido de EIM. Além disso, abordagens metabolômicas são relevantes para EIM porque sua fisiopatologia básica está intimamente relacionada ao metabolismo. Essas doenças apresentam sintomas clínicos inespecíficos e exames laboratoriais apropriados são cruciais para o diagnóstico. No entanto, os procedimentos convencionais de diagnóstico biológico são baseados em uma série de testes bioquímicos sequenciais e segmentados em várias plataformas analíticas separadas. Essa abordagem é lenta, demorada e complexa, enquanto o gerenciamento ideal do paciente requer maior velocidade dos testes bioquímicos para permitir o diagnóstico precoce e melhor monitoramento do EIM. Para atender a essa necessidade de estratégias mais rápidas de triagem e diagnóstico, o perfil metabólico é um candidato promissor. Assim, a metabolômica é uma das tecnologias “ômicas” baseadas nas caracterizações bioquímicas e moleculares do metaboloma e nas mudanças nos metabólitos relacionadas a fatores genéticos, ambientais, medicamentosos ou dietéticos, entre outros<sup>18</sup>.

O Projeto Metaboloma Humano, lançado em 2006, teve como objetivo de identificar conexões entre genes, doenças e metabólitos para auxiliar a investigação de metabólitos associados a erros inatos do metabolismo que são relatados no banco de dados do metaboloma humano (HMDB). O HMDB é atualmente o maior banco de dados de metabolômica e pode ser usado para esclarecer qual via metabólica é perturbada para cada distúrbio, permitindo a identificação e estudo de metabólitos-chave<sup>19</sup>. A metabolômica direcionada compreende a análise de metabólitos específicos que geralmente são quantificados e comparados, levando ao estabelecimento de intervalos de referência. Essa abordagem baseada em painel pode reduzir o tempo de diagnóstico de vários distúrbios; já a abordagem não direcionada consiste em analisar todos os metabólitos detectáveis, conhecidos ou não, em qualquer forma de amostra biológica para elucidar se há alguma anormalidade que possa ser correlacionada com distúrbios. Metabolômica não direcionada pode aprofundar a compreensão dos mecanismos da doença, permitindo descobertas de melhores biomarcadores, novas opções de tratamento e terapias personalizadas, podendo ajudar a decidir qual tratamento é mais adequado para cada paciente<sup>20</sup>.

Em relação às ômicas baseadas em EIM, ainda há grandes desafios em relação à sua ampla utilização no ambiente clínico. Para metabolômica, a grande desvantagem ainda é a identificação de metabólitos, particularmente para abordagens não direcionadas<sup>20</sup>. Além disso, diferentemente do genoma, a utilização do metaboloma sofre grande influência do ambiente, como uso de fármacos, dieta e horário em que a coleta foi obtida no paciente.

A precisão do teste NGS é melhor quando a variante considerada em um determinado gene foi previamente associada à condição do paciente e quando um teste funcional

conclusivo revelou as anormalidades da função do gene. Além disso, poucos estudos funcionais estão disponíveis sobre o efeito biológico de variantes individuais. Isso impede em grande parte a interpretação eficaz e abrangente dos dados do NGS. Nesse sentido, a MP combinando informações moleculares multicamadas e fenótipos clínicos específicos para um determinado paciente pode ser uma resposta a esse limite.<sup>21</sup>

## CONCLUSÕES

A Medicina de precisão ou personalizada tem buscado utilizar o conhecimento biológico e as informações de saúde para prever o risco de doenças, entender sua fisiopatologia, identificar subcategorias de patologias, melhorar diagnósticos e fornecer estratégias de tratamento personalizadas para alcançar os melhores resultados possíveis. No campo dos estudos das patologias metabólicas, embora a MP tenha o potencial de melhorar profundamente o manejo, os avanços necessários levarão algum tempo para se tornarem rotineiros. Por exemplo, a coleta e análise de dados de pacientes serão de grande importância para que a MP atinja seu potencial neste campo. Laboratórios clínicos e de pesquisa costumam criar biorepositórios, cujo poder depende do número e dos tipos de amostras. É um grande desafio desenvolver biorepositórios para EIM, pois há um número limitado de indivíduos relatados devido à raridade ou subdiagnósticos. No entanto, esse desafio pode ser superado por esforços colaborativos nacionais e internacionais e compartilhamento de dados multicêntricos, padronização de coleta de dados e educação do paciente sobre os benefícios do compartilhamento de experiências e amostras.

Avanços recentes em ômicas já estão sendo utilizados e têm sido fundamentais para direcionar a tomada de decisão clínica. É possível que o futuro do diagnóstico de EIM possa ser encontrado na área em desenvolvimento da metabolômica, fazendo perfis metabólicos quantitativos simultâneos de muitos metabólitos em fluidos biológicos.

A atualização dos conjuntos de habilidades dos médicos, tanto no lado clínico quanto no laboratorial, é necessária para atingir todo o potencial da medicina sistêmica. Essas habilidades integram biologia, computação e análise de dados para desenvolver canais de comunicação comuns para interações médicas mais eficazes. Essa alta digitalização contínua das informações biológicas e clínicas individuais oferece uma grande oportunidade para incorporar totalmente a era promissora da MP.

## REFERÊNCIAS

1 Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372:793-5 DOI: 10.1056/NEJMp1500523

2 Pinto, E.V.F.; Lazaridis, K.N. Individualized medicine comes to the liver clinic. *J. Hepatol.* 2019, 70, 1057–1059

3 Instituto Nacional de Saúde. O que é medicina de precisão? <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/definition>. Acesso em 29 de agosto de 2022

4 Iriart JAB. Precision medicine/personalized medicine: a critical analysis of movements in the transformation of biomedicine in the early 21st century. *Cad Saude Publica*. 2019;35(3):e00153118. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00153118>

5 Lopes, Jr LC. The era of precision medicine and its impact on nursing: paradigm shifts? *Rev Bras Enferm*. 2021;74(5): e 740501. <https://doi.org/10.1590/0034-7167.2021740501>

6 De Negri, Fernanda; Uziel, Daniela (2020): O que é medicina de precisão e como ela pode impactar o setor de saúde? Texto para Discussão, No. 2557, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), Brasília

7 Christianson A, Howson CP, Modell B. March of Dimes. Global report on birth defects: the hidden toll of dying and disabled children. New York, 2006

8 Ghosh, A. Diagnosing childhood-onset inborn errors of metabolism by next-generation sequencing. *Archives of Disease in Childhood*, v. 102, p. 1019-1029, 2017

9 Saudubray, J.M.; Garcia-Cazorla, A. Clinical Approach to Inborn Errors of Metabolism in Pediatrics. *Inborn Metabolic Diseases*, 6th. p. 3–70, Springer, 2016

10 Pinto e Vairo, F.; Rojas Málaga, D.; Kubaski, F.; Fischinger Moura de Souza, C.; de Oliveira Poswar, F.; Baldo, G.; Giugliani, R. Medicina de Precisão para Distúrbios Lisossomais. *Biomoléculas* 2020, 10, 1110. <https://doi.org/10.3390/biom10081110>

11 Ombrone D, Gicaliere E, Forni G, Malvagia S, la Marca G. Triagem neonatal expandida por espectrometria de massa: Novos testes, perspectivas futuras. *Espectro de Massa Rev*. 2016; 35:71-84

12 Hou, Y.C.; Yu, H.C.; Martin, R.; Cirulli, E.T.; Schenker-Ahmed, N.M.; Hicks, M.; Cohen, I.V.; Jönsson, T.J.; Heister, R.; Napier, L.; et al. Precision medicine integrating whole-genome sequencing, comprehensive metabolomics, and advanced imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2020, 117, 3053–3062

13 VII Botânica no Inverno 2017 / Org. Carlos Eduardo Valério Raymundo [et al.]. – São Paulo: Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, Departamento de Botânica, 2017. p332

14 Moura, B B C; Guimarães, B C S; Latorre F G; Nascimento I N; Fagundes L M, Moraes L R S; Souza J H K; Diagnosis: A future field of medical activity. Vol.26,n.3,pp.103-108 (Mar – Mai 2019) *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*

15 Ashton-Prolla, P.; Goldim, JR; Vairo, FP; da Silveira Matte, U.; Sequeiros, J. Análise genômica na clínica: benefícios e desafios para profissionais de saúde e pacientes no Brasil. *J. Comunidade Genet*.2015, 6, 275-283. [CrossRef]

16 Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano. <https://clinicalgenome.org> Parte superior do formulário Gene Parte inferior do formulário

17 Nicholson, JK; Holmes, E.; Kinross, JM; Darzi, AW; Takats, Z.; Lindon, JC Fenotipagem metabólica em ambientes clínicos e cirúrgicos. *Natureza* 2012, 491, 384-392

18 Tebani, A.; Abily-Donval, L.; Afonso, C.; Marret, S.; Bekri, S. Clinical Metabolomics: The New Metabolic Window for Inborn Errors of Metabolism Investigations in the Post-Genomic Era. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1167. <https://doi.org/10.3390/ijms17071167>

19 Mandal, R.; Chamot, D.; Wishart, D.S. The role of the Human Metabolome Database in inborn errors of metabolism. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2018, 41, 329–336

20 Vinaixa, M.; Schymanski, E.L.; Neumann, S.; Navarro, M.; Salek, R.M.; Yanes, O. Mass spectral databases for LC/MS- and GC/MS-based metabolomics: State of the field and future prospects. *TrAC Trends Anal. Chem.* 2016, 78, 23–35

21 Tebani, A.; Afonso, C.; Marret, S.; Bekri, S. Omics-Based Strategies in Precision Medicine: Toward a Paradigm Shift in Inborn Errors of Metabolism Investigations. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1555. <https://doi.org/10.3390/ijms17091555>

**BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO** - Possui graduação em Ciências Biológicas com especialização na modalidade Médica em Análises Clínicas/Microbiologia pela Universidade do Estado de Mato Grosso e Universidade Candido Mendes – RJ, respectivamente. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás (UFG). Tem Pós-Doutorado em Genética Molecular com habilitação em Genética Médica e Aconselhamento Genético. O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas à Produtos para a Saúde da UEG (2015), com concentração em Genômica, Proteômica e Bioinformática e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Possui ampla experiência nas áreas de Genética médica, humana e molecular, atuando principalmente com os seguintes temas: Genética Médica, Engenharia Genética, Micologia Médica e interação Patogeno-Hospedeiro. O Dr. Neto é Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente desde 2016 no centro-oeste do país, além de atuar como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atualmente participa de dois conselhos editoriais e como revisor de cinco revistas científicas com abrangência internacional. Na linha da educação e formação de recursos humanos, em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão, atuando como Professor Doutor de Habilidades Profissionais: Bioestatística Médica e Metodologia de Pesquisa e Tutoria: Abrangência das Ações de Saúde (SUS e Epidemiologia), Mecanismos de Agressão e Defesa (Patologia, Imunologia, Microbiologia e Parasitologia), Funções Biológicas (Fisiologia Humana), Metabolismo (Bioquímica Médica), Concepção e Formação do Ser Humano (Embriologia Clínica), Introdução ao Estudo da Medicina na Faculdade de Medicina Alfredo Nasser; além das disciplinas de Saúde Coletiva, Biotecnologia, Genética, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nas Faculdades Padrão e Araguaia. Como docente junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da UFG desenvolve pesquisas aprovadas junto ao CNPq. Na Pós-graduação Lato Senso implementou e foi coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos, e atualmente coordena a especialização em Genética Médica, diagnóstico clínico e prescrição assim como a especialização em Medicina Personalizada aplicada à estética, performance esportiva e emagrecimento no Instituto de Ensino em Saúde e Educação. Na área clínica o doutor tem atuado no campo da Medicina personalizada e aconselhamento genético, desenvolvendo estudos relativos à área com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

**A**

Antifúngicos 1, 2, 3, 4

**B**

*Bertholletia excelsa* 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20

**D**

Diagnóstico 5, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59

Diversidade genética 8, 9, 19, 20, 35

**E**

Erros inatos do metabolismo 53, 55, 56, 58

Evolução humana 21, 23, 25

**G**

Genética 1, 7, 8, 9, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 44, 47, 49, 51, 55, 57, 58

Genética comportamental 21, 22, 36, 38, 44

Genômica 1, 37, 51, 54, 57, 60

**H**

Herdabilidade 17, 21, 35, 36, 37

**L**

Limbo 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18

**M**

Medicina de precisão 53, 57, 59, 60

**P**

Patologia 1, 55, 62

Patologias metabólicas 53, 55, 59

**R**

RDA 1, 2, 4, 5

**T**

Tratamento 1, 2, 3, 5, 13, 32, 53, 54, 55, 58, 59

O conhecimento atual e

# OS AVANÇOS DA GENÉTICA

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 

 **Atena**  
Editora  
Ano 2023

O conhecimento atual e

# OS AVANÇOS DA GENÉTICA

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 

 **Atena**  
Editora  
Ano 2023