

ORGANIZADOR: Rafael Castoldi

Conversando sobre

meio ambiente e saúde:

uma abordagem popular

Volume II

M
MÉRIDA
PUBLISHERS

ORGANIZADOR: Rafael Castoldi

Conversando sobre
**meio ambiente
e saúde:**
uma abordagem popular

VOLUME II

Canoas
2024



Conversando sobre meio ambiente e saúde: uma abordagem popular volume II

© 2024 Mérida Publishers

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2>

Organizador

Rafael Castoldi

Adaptação da capa e desenho gráfico

Luis Miguel Guzmán



Canoas - RS - Brasil

contact@meridapublishers.com

www.meridapublishers.com

Todos os direitos autorais pertencem a Mérida Publishers. A reprodução total ou parcial dos trabalhos publicados, é permitida desde que sejam atribuídos créditos aos autores.

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

C766 Conversando sobre meio ambiente e saúde [livro eletrônico] : uma abordagem popular: volume II / Organizador Rafael Castoldi. – Canoas, RS: Mérida Publishers, 2024.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-84548-28-2

1. Sustentabilidade. 2. Alimentação. 3. Saúde. I. Castoldi, Rafael.
CDD 363.7

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

Apresentação

O avanço da ciência é um dos maiores motores de transformação social. Contudo, para que essa força impacte a vida de todos, é essencial que o conhecimento seja compartilhado de forma compreensível e acessível. Este segundo volume surge com a proposta de traduzir conceitos sobre Meio Ambiente e Saúde em uma linguagem que inspire e informe, contribuindo para que a sociedade se torne protagonista no uso e na defesa do saber científico.

Autores

Isabela Ferreira Henrique

Bacharel em Bioquímica pela Universidade Estadual de Maringá e mestranda em Bioquímica Vegetal pelo Programa de Pós Graduação em Bioquímica da Universidade Estadual de Maringá.

Cinthia Martins Corbetta

Licenciada em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual do Paraná, mestranda em Ciências Biológicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Maringá.

Jeniffer dos Santos Domingues

Bacharel em Biomedicina pela Unifamma e mestranda pelo Programa de Pós graduação em Bioquímica pela Universidade Estadual de Maringá

Fernanda Cortez da Silva

Licenciada em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Maringá e mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica pela Universidade Estadual de Maringá.

Sarah de Oliveira Vicente

Bacharel em Bioquímica pela Universidade Estadual de Maringá. Mestranda em Bioquímica de Alimentos pelo Programa de Pós-graduação em Bioquímica pela Universidade Estadual de Maringá.

Francielle Cristina Nakamura Manicardi

Bacharel em Bioquímica pela Universidade Estadual de Maringá. Mestranda em Bioquímica pelo Programa de Pós-graduação em Bioquímica pela Universidade Estadual de Maringá.

Evelyn Silva Moreira

Graduada em Química pela Universidade do Oeste Paulista (Unoeste), mestre e doutoranda em Bioquímica pelo Programa de Pós-Graduação em Bioquímica.

Ana Beatriz Pereira de Souza

Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade Paulista - Mestranda em Bioquímica pelo Programa de Pós-Graduação em Bioquímica pela Universidade Estadual de Maringá.

Maria Eduarda Sanches Ferreira

Bacharel em Bioquímica pela Universidade Estadual de Maringá e Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas (Biologia Celular e Molecular) pela Universidade Estadual de Maringá- UEM

Isabella da Silva de Oliveira

Licenciada em Ciências Biológicas pela UEM. Atualmente faz mestrado no Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas (PBC).

Gabriel Arcanjo Viana Neto

Bacharel em Bioquímica pela Universidade Estadual de Maringá e mestrando pelo Programa de Pós graduação em Bioquímica pela Universidade Estadual de Maringá

Raquel Rodrigues dos Santos

Bacharel em Bioquímica e Mestranda no programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Maringá.

Isadora de Brito Hilario

Bacharel em bioquímica pela Universidade Estadual de Maringá. Mestranda em Bioquímica pelo programa de pós- graduação em bioquímica pela Universidade estadual de Maringá

Lívia Bracht

Professora do Departamento de Bioquímica da Universidade Estadual de Maringá. Graduada em Farmácia pela Universidade Estadual de Maringá, Mestre em Ciências-Bioquímica pela Universidade Federal do Paraná e Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá.

Índice

CAPÍTULO 1	9
A Bioquímica do Aquecimento Global: Perspectivas, Desafios e Soluções	
Isabela Ferreira Henrique	
CAPÍTULO 2	25
O papel vital das plantas: ecologia, inovação e agricultura	
Cinthia Martins Corbetta	
CAPÍTULO 3	34
Impacto do uso de fertilizantes nitrogenados	
Jeniffer dos Santos Domingues	
CAPÍTULO 4	50
Etanol de segunda geração: energia limpa para o futuro do planeta	
Fernanda Cortez da Silva	
CAPÍTULO 5	59
Biorremediação com fungos - um tratamento natural para poluição	
Sarah de Oliveira Vicente	
CAPÍTULO 6	69
A toxicidade dos bisfenóis e a utilização no Brasil	
Francielle Cristina Nakamura Manicardi	
CAPÍTULO 7	79
Ivermectina: Explorando sua História, Mecanismo de Ação e Uso em Tempos de COVID-19	
Evelyn Silva Moreira, Lívia Bracht	

CAPÍTULO 8	92
O uso do chá alucinógeno ayahuasca no tratamento da dor crônica	
Ana Beatriz Pereira de Souza	
CAPÍTULO 9	100
Antimicrobianos: o uso incorreto e as consequências para o futuro	
Maria Eduarda Sanches Ferreira	
CAPÍTULO 10	110
O uso inadequado de antibióticos: Resistência bacteriana	
Isabella da Silva de Oliveira	
CAPÍTULO 11	120
Homem e Máquina: Mãos Dadas na Descoberta de Fármacos Antiobesidade	
Gabriel Arcanjo Viana Neto	
CAPÍTULO 12	132
Interações do sistema imune e sua relação com o risco de abortamento	
Raquel Rodrigues dos Santos	
CAPÍTULO 13	142
Dermocosméticos e Filtros Solares: Ciência e Inovação na Saúde da Pele	
Isadora de Brito Hilario	

A Bioquímica do Aquecimento Global: Perspectivas, Desafios e Soluções

Isabela Ferreira Henrique

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2.c1>

Resumo

Neste capítulo, abordaremos um tema de grande relevância na atualidade, o aquecimento global. A partir de uma perspectiva histórica, científica e bioquímica, exploraremos o conceito de efeito estufa e os problemas associados aos seus principais gases, dióxido de carbono (CO_2), metano (CH_4) e óxidos de nitrogênio (NO_x). Também discutiremos a poluição resultante das atividades humanas e os ciclos ambientais que ela afeta, tendo como objetivo esclarecer alguns equívocos comuns sobre esses temas e destacar os processos bioquímicos que estão envolvidos, demonstrando como a bioquímica pode desempenhar um papel fundamental na mitigação dos impactos causados pelas alterações climáticas.

Palavras-chave: Aquecimento global, dióxido de carbono, metano, óxidos de nitrogênio, ciclos ambientais, bioquímica e o meio ambiente.

Abstract

In this chapter, we will address a topic of great relevance today: global warming. From a historical, scientific, and biochemical perspective, we will explore the concept of the greenhouse effect and the issues associated with its main gases, carbon dioxide (CO_2), methane (CH_4), and nitrogen oxides (NO_x). We will also discuss the pollution resulting from human activities and the environmental cycles it affects, with the goal of clarifying some common misconceptions about these topics and highlighting the biochemical processes involved. Furthermore, we will demonstrate how biochemistry can play a fundamental role in mitigating the impacts caused by climate change.

Keywords: Global warming, carbon dioxide, methane, nitrogen oxides, environmental cycles, biochemistry and the environment.

1. Preservação: Estamos no Caminho Certo?

As sociedades pré-industriais dependiam diretamente dos recursos naturais para obtenção de alimento, água e abrigo, logo, o lixo produzido era composto majoritariamente por matéria orgânica.¹ Com o avanço da revolução industrial e o foco voltado para o crescimento econômico e tecnológico da sociedade, o uso de matéria prima aumentou consideravelmente, ampliando a variedade de resíduos descartados no meio ambiente, ou seja, materiais como vidros, plásticos, isopor, borrachas, alumínio, entre outros, de difícil manipulação, foram incorporados ao descarte.

A falta de preparo para lidar com os efeitos negativos da industrialização sobre os recursos naturais do planeta, acendeu um alerta vermelho na comunidade científica que, através de alguns estudos, sugeriram uma potencial alteração climática derivada das práticas exploratórias, como o aquecimento global, decorrente da ação dos gases causados pelo efeito estufa. Tal fato fez com que em meados do século XX surgisse a necessidade de conscientização sobre os impactos negativos das atividades humanas no meio ambiente. A partir das décadas de 1960 e 1970, surgiram leis ambientais e regulamentações relacionadas à proteção do ar, da água e da vida selvagem.² Em 22 de Abril de 1970, ocorreu o primeiro “dia da terra”, onde 20 milhões de pessoas participaram de manifestações a favor da proteção ambiental, com o objetivo de implementar políticas públicas mais rigorosas. Já em 1972, houve a conferência das nações unidas sobre o meio ambiente humano (conferência de Estocolmo), onde representantes de 113 países se reuniram para discutir questões ambientais globais e desenvolver um plano de ação para enfrentá-las. Após a conferência, foram definidos 26 princípios sobre o meio ambiente e o desenvolvimento sustentável, entre eles, a proteção dos recursos naturais, a redução da poluição e a garantia de que o desenvolvimento econômico não se sobreporia à preservação ambiental.³

Mais adiante, em 1990, tornou-se necessário o entrelaçamento de políticas de preservação ambiental com a saúde humana. Sob liderança da Organização Mundial da Saúde, OMS, foi legitimada a “Saúde Ambiental” como um novo campo de saúde pública, abrangendo a avaliação e controle de fatores físicos, químicos e biológicos externos que podem afetar a saúde humana.⁴ Na

mesma década, o debate global sobre o aquecimento do planeta se intensificou, levando ao Protocolo de Kyoto em 1997, o primeiro grande acordo internacional para reduzir as emissões de gases do efeito estufa.⁵

Desde então, o aquecimento global tem sido um dos tópicos mais debatidos em fóruns internacionais, como as Conferências das Nações Unidas sobre Mudança do Clima (COP), resultando no Acordo de Paris em 2015, que visou limitar o aumento da temperatura global.⁶

No entanto, é possível dizer que estamos no caminho certo?

Cerca de 260 anos após o início da Revolução Industrial, fica evidente que as medidas adotadas para mitigar os impactos ambientais do desenvolvimento e da expansão desenfreada foram insuficientes e ineficazes. A quantidade de dióxido de carbono (CO₂), principal gás responsável pelo aquecimento global, aumentou em 40% na atmosfera.⁷ Agora, a humanidade enfrenta um cenário de “esgotamento planetário” alarmante. Em 1961, utilizava-se 73% dos recursos naturais que a Terra poderia renovar em um ano, a partir dos anos 2000, consumimos 160% da biocapacidade da Terra. É como se vivêssemos em um planeta e meio, embora só tenhamos um.⁸

Inúmeros acontecimentos consequentes das mudanças climáticas vêm sendo registrados pelo mundo afora, em 2024, o Brasil teve São Paulo declarada a cidade com o ar mais poluído do mundo, devido às queimadas na região.⁹ Na Grécia, mais de 100 toneladas de peixes morreram devido às flutuações climáticas extremas, levando o país a declarar estado de emergência.¹⁰ Segundo a Agência de Imprensa Saudita (SPA), o calor extremo vitimou mais de 1.000 pessoas durante a peregrinação do Hajj, na Arábia Saudita, onde as temperaturas atingiram 51,8°C. Enquanto isso, na China, inundações graves nas províncias de Henan e Chongqing destruíram cidades e desalojaram milhões.¹¹ Partes da Europa Central e Oriental que incluem Áustria, Alemanha, Polônia, República Tcheca e Eslováquia, também sofreram enchentes intensas.¹²

Convido o leitor a refletir sobre a urgência da situação atual, abandonando qualquer postura negacionista, para entender de maneira clara e científica como chegamos a esse ponto crítico. Há bioquímica por trás do aquecimento global e das mudanças climáticas, tomando conhecimento desse fato, podemos utilizar a

bioquímica a nosso favor, com intuito de reestruturar nosso sistema em torno de modelos sustentáveis que equilibrem o desenvolvimento econômico com a preservação ambiental.

2. Filtros naturais do planeta: O Efeito estufa e a Bioquímica do Ciclo do Carbono

Para entendermos o desequilíbrio climático que estamos enfrentando é essencial compreendermos o conceito de efeito estufa, muitas vezes mal interpretado como algo negativo. O efeito estufa é, na verdade, um processo natural que mantém a Terra aquecida, funcionando de maneira semelhante a uma estufa de plantas. Quando a radiação solar atinge a Terra, a luz ultravioleta passa pela atmosfera e aquece a superfície. Parte desse calor é refletida de volta em forma de radiação infravermelha, mas é parcialmente retida pelos gases de efeito estufa, que impedem que o calor escape totalmente para o espaço, aquecendo o planeta. Um bom exemplo para explicar esse fenômeno é, que no caso das estufas de plantas, ele permite que plantas tropicais floresçam dentro de uma estufa, mesmo durante o inverno. Sem esse efeito natural, a Terra seria muito fria para a existência de vida como conhecemos.¹³

No entanto, o aumento das emissões dos gases do efeito estufa, como dióxido de carbono (CO_2), metano (CH_4), óxido nitroso (N_2O) e gases fluorados, intensifica esse processo, elevando as temperaturas globais e causando o que chamamos de aquecimento global. Tal excesso ocorre principalmente devido à atividade humana, como a queima de combustíveis fósseis, o uso desenfreado de produtos químicos na agricultura e o desmatamento.¹⁴ Assim como o efeito estufa, o ciclo do carbono é um processo natural que permite a vida na Terra, uma vez que o carbono é um elemento essencial para a vida porque está presente em quase todos os compostos orgânicos. O ciclo começa com a absorção de CO_2 da atmosfera pelas plantas durante a fotossíntese, liberando oxigênio como subproduto. Quando os seres vivos se alimentam dessas plantas ou de animais que ingeriram as mesmas, o carbono é metabolizado e, eventualmente, liberado novamente na atmosfera via respiração celular. Organismos decompositores presentes no solo também devolvem o carbono à

atmosfera ao decomporem matéria orgânica morta. No entanto, em condições sem oxigênio, como no soterramento de organismos mortos, o carbono pode se transformar em combustíveis fósseis, petróleo e carvão, que, quando queimados, liberam o carbono acumulado de volta à atmosfera, aumentando ainda mais as concentrações de CO_2 .¹⁵

O desequilíbrio do ciclo do carbono gera um acúmulo excessivo de CO_2 na atmosfera e não só contribui para o aquecimento global, mas também para a acidificação dos oceanos, devido ao aumento do gás que provoca uma redução no pH da água, comprometendo a vida dos organismos marinhos.¹⁶ Já o desmatamento agrava ainda mais esse desequilíbrio. As florestas, especialmente grandes biomas como a Amazônia, funcionam como sumidouros de carbono, absorvendo bilhões de toneladas de CO_2 da atmosfera¹⁵, quando essas florestas são destruídas, essa capacidade de absorção é perdida, e o carbono armazenado nas árvores é liberado, intensificando a crise climática, e aqui conseguimos compreender a importância de um tema tão falado como a preservação das florestas, elas são os filtros naturais do planeta.

3. O perigo também está no solo: Ciclo do Nitrogênio

Como foi dito anteriormente, embora o dióxido de carbono (CO_2) seja o gás mais estudado por seu impacto na regulação do clima global, outros gases como o metano (CH_4) e o óxido nitroso (N_2O) também contribuem para o aquecimento global.

O nitrogênio (N_2), por sua vez, tem seu desempenho voltado para a formação de proteínas e DNA, essenciais para todos os seres vivos. O problema é que nós e outros organismos multicelulares não somos capazes de absorver o nitrogênio diretamente do ar em sua forma gasosa. Como alternativa, o mesmo é transformado em compostos que as plantas e animais possam metabolizar através de um processo que se inicia com a fixação do nitrogênio, realizada por bactérias encontradas no solo ou nas raízes de plantas leguminosas. Essas bactérias convertem o nitrogênio gasoso (N_2) em amônia (NH_3), que depois é convertida em nitrito (NO_2^-) e, em seguida, em nitrato (NO_3^-) através de um processo chamado nitrificação. As plantas absorvem esses nitratos pelas raízes,

e os animais obtêm o nitrogênio consumindo as plantas. Quando os animais e plantas morrem ou eliminam resíduos, como fezes, liberam compostos de nitrogênio no solo, que são decompostos por bactérias, dando continuidade ao ciclo. Parte desse nitrogênio é novamente transformada em gás e devolvida à atmosfera em um processo chamado desnitrificação, fechando o ciclo.¹⁷

Mas por que o perigo está no solo? As plantas dependem do solo para obter nitrogênio, que é necessário para a produção de clorofila, pigmento verde que permite que a fotossíntese ocorra. Sabendo disso, os produtores buscam melhorar suas culturas através do uso excessivo de fertilizantes nitrogenados, sendo a exploração excessiva desse sistema natural o verdadeiro perigo. Embora esses fertilizantes nitrogenados promovam o crescimento rápido das plantas, o excesso de nitrogênio pode resultar em uma maior liberação de óxido nítrico. Tal fato pode comprometer a saúde do solo, onde o acúmulo de nitrogênio altera a estrutura do mesmo, prejudicando a biodiversidade subterrânea, incluindo bactérias e fungos essenciais para a decomposição de matéria orgânica e o ciclo de nutrientes. Com o tempo, solos sobrecarregados de fertilizantes se tornam menos férteis, exigindo ainda mais insumos para manter a produtividade agrícola, gerando um ciclo vicioso que pode levar à degradação do solo, reduzindo a sua capacidade de sustentar plantações a longo prazo.¹⁸

4. O impacto do Enxofre e dos Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs)

Agora, abordando o tema de maneira mais aprofundada, podemos encontrar outro tipo de ciclo muito importante na natureza, o ciclo do enxofre. Assim como o carbono e o nitrogênio, o enxofre é um elemento essencial para a vida, desempenhando um papel importante na formação de proteínas e em várias outras funções bioquímicas vitais.

O ciclo do enxofre envolve a circulação desse elemento entre a atmosfera, o solo, os corpos d'água e os organismos vivos. No meio ambiente, o enxofre pode ser liberado por fontes naturais, como erupções vulcânicas, decomposição de matéria orgânica e a erosão de rochas. Após ser liberado, o enxofre é absorvido pelas plantas na forma de sulfato (SO_4^{2-}). Através de processos

bioquímicos, como a assimilação do sulfato, as plantas convertem essa substância em aminoácidos contendo enxofre, como a cisteína e a metionina, que são blocos de construção das proteínas.¹⁹ Dessa forma, o enxofre entra nas cadeias alimentares e, eventualmente, é devolvido ao solo e à atmosfera pela decomposição e respiração dos seres vivos.

Contudo, mais uma vez, a ação humana interfere significativamente nesse ciclo natural. A queima de combustíveis fósseis, libera compostos de enxofre, especialmente o dióxido de enxofre (SO₂), na atmosfera.²⁰

Esse gás, ao entrar em contato com a umidade do ar, sofre oxidação e se converte em ácido sulfúrico (H₂SO₄), contribuindo para a formação da chuva ácida, que tem efeitos prejudiciais sobre os ecossistemas terrestres e aquáticos. Nos ambientes terrestres, a chuva ácida acidifica os solos, removendo nutrientes importantes, como cálcio e magnésio, o que prejudica o crescimento das plantas. Além disso, a acidificação altera a microbiota do solo, impactando negativamente os ciclos de nutrientes e afetando o equilíbrio ecológico. Já nos ecossistemas aquáticos, a chuva ácida pode reduzir o pH da água a níveis críticos, prejudicando organismos aquáticos sensíveis e afetando toda a cadeia alimentar.²¹

Outro problema ambiental significativo está relacionado ao ciclo biogeoquímico dos poluentes orgânicos persistentes (POPs), que são um grupo de substâncias químicas que incluem pesticidas, plásticos e outros compostos sintéticos.²² Os POPs são altamente resistentes à degradação química e biológica, isso faz com que permaneçam no ambiente por muito tempo e se acumulem nos organismos vivos.²³

Esses poluentes entram nos ecossistemas principalmente por meio do uso de pesticidas na agricultura e pelo descarte inadequado de plásticos. Uma vez liberados no ambiente, os POPs são absorvidos pelos organismos e, devido à sua solubilidade em gordura, tendem a se acumular nos tecidos adiposos.²⁴ Esse processo de bioacumulação, no qual as concentrações de poluentes aumentam ao longo da cadeia alimentar, leva à biomagnificação, em que os níveis de POPs em predadores de topo, como aves de rapina, mamíferos

marinhos e humanos, são muito maiores do que em organismos que estão abaixo da cadeia alimentar.²⁵

A bioacumulação e biomagnificação de POPs têm efeitos devastadores sobre a saúde dos ecossistemas e dos seres humanos. Nos ambientes aquáticos, peixes e outros organismos que habitam águas contaminadas acumulam altas concentrações de POPs, comprometendo não só a saúde das espécies, mas também a de seus predadores, incluindo aves, mamíferos e, eventualmente, os seres humanos. Esses compostos causam problemas reprodutivos, imunológicos e de desenvolvimento nos organismos afetados.²⁶ Nos seres humanos, a exposição aos POPs, especialmente através do consumo de alimentos contaminados, está associada a uma série de problemas de saúde, incluindo distúrbios hormonais, malformações fetais, câncer e danos neurológicos. Esses compostos químicos podem atravessar a placenta e ser transmitidos pelo leite materno, afetando gerações futuras e representando um sério risco à saúde pública.²⁷ O aumento das emissões de dióxido de enxofre, que contribui para a formação de chuvas ácidas, e a disseminação de poluentes orgânicos persistentes reforçam a necessidade urgente de políticas globais que promovam a redução de poluentes e a adoção de práticas sustentáveis. Proteger os sistemas naturais não é apenas uma questão de preservar a biodiversidade, mas também de garantir a sobrevivência da humanidade diante dos desafios ambientais impostos pelo aquecimento global e pela degradação ambiental.

5. Sobrevivendo a mudanças climáticas: Como os ecossistemas e os organismos têm se adaptado bioquimicamente às mudanças climáticas.

Todos os eventos de poluição e mudanças climáticas impulsionadas pelo aquecimento global que foram citados até aqui, têm induzido adaptações bioquímicas em diversos ecossistemas e organismos. Essas adaptações ocorrem em resposta a fatores como aumento de temperatura, variações na disponibilidade de água e nutrientes, e alterações nos padrões de precipitação. Para sobreviver em um ambiente cada vez mais instável, muitas espécies estão desenvolvendo adaptações bioquímicas que permitem ajustes metabólicos, fisiológicos e comportamentais.²⁸

Nos ecossistemas terrestres, as plantas estão entre os organismos mais afetados pelas mudanças climáticas, já que são os principais fixadores de carbono e desempenham papel central no equilíbrio de gases atmosféricos.²⁹ Com o aumento da concentração de dióxido de carbono (CO₂), algumas espécies, especialmente plantas C3, que realizam fotossíntese pela via de Calvin, ou seja, utilizam o dióxido de carbono e água para transformar luz solar em energia, estão mostrando uma intensificação na atividade fotossintética, isso pode levar a um crescimento mais rápido e a uma maior absorção de carbono, ajudando a mitigar o aquecimento global.³⁰ No entanto, essa resposta é limitada, pois o aumento das temperaturas e a maior frequência de secas podem comprometer a disponibilidade de água e nutrientes no solo.

Mas as plantas também estão adaptando seus mecanismos de defesa bioquímicos para lidar com o estresse hídrico e térmico. Uma das respostas mais comuns é a produção de compostos osmoprotetores, como prolina, glicina-betaina e açúcares solúveis, que ajudam a manter o equilíbrio osmótico e protegem as células contra a desidratação. Em resposta a temperaturas elevadas, certas plantas ajustam seu metabolismo, aumentando a produção de enzimas que protegem contra o estresse térmico. Essas mudanças permitem que as plantas mantenham suas funções vitais mesmo em condições adversas.³¹ Algumas espécies desenvolvem adaptações morfológicas, como folhas mais espessas ou sistemas radiculares mais profundos, para reduzir a perda de água e aumentar a eficiência na absorção de nutrientes, garantindo sua sobrevivência em ambientes mais secos e quentes.

Em espécies animais, as mudanças na bioquímica do metabolismo energético são outra adaptação importante. Em resposta ao aumento das temperaturas, alguns animais estão alterando suas taxas metabólicas para economizar energia e regular a temperatura corporal. Isso inclui ajustes nos processos de glicólise e respiração celular, que permitem maior eficiência no uso de nutrientes em condições de estresse térmico. Espécies de sangue quente, como aves e mamíferos, ajustam sua fisiologia para manter a temperatura corporal em ambientes mais quentes. Por exemplo, algumas aves têm aumentado o tamanho de seus bicos para dissipar melhor o calor, em contrapartida, muitos animais alteram seus padrões de atividade, como migrar

para áreas mais frescas ou ajustar seus horários de alimentação, para evitar o estresse térmico e otimizar o consumo de energia.³²

Nos ecossistemas aquáticos, a acidificação dos oceanos, causada pela absorção de grandes quantidades de CO₂, está forçando muitas espécies a se adaptarem bioquimicamente para manter o equilíbrio ácido-base em seus corpos. Os corais, por exemplo, que dependem da calcificação para formar seus esqueletos, estão enfrentando sérios desafios. A redução do pH nos oceanos diminui a disponibilidade de carbonato de cálcio, essencial para a formação de suas estruturas.³³ Em resposta, algumas espécies de corais estão alterando a bioquímica de suas células, aumentando a concentração de íons bicarbonato para compensar a escassez de carbonato, embora essa adaptação tenha limites. Peixes e outros organismos marinhos também estão ajustando seus mecanismos de regulação de íons e ácidos, utilizando enzimas como a anidrase carbônica para controlar o equilíbrio ácido-base em seus fluidos corporais.³⁴ Essa enzima catalisa a conversão de CO₂ em bicarbonato, o que ajuda a neutralizar os efeitos da acidificação, mas essas respostas bioquímicas demandam muita energia do organismo e podem comprometer outras funções fisiológicas, como o crescimento e a reprodução.

Além disso, a elevação da temperatura dos oceanos está forçando a migração de muitas espécies devido ao aumento de temperatura nos oceanos para áreas mais frias, afetando suas interações bioquímicas com o ambiente.³⁵ A bioquímica das membranas celulares dos organismos aquáticos também está sendo alterada, com mudanças na composição de lipídios para manter a fluidez das membranas em temperaturas mais altas. Essas adaptações, que buscam manter a flexibilidade e o funcionamento adequado das células, permitem que as membranas celulares funcionem corretamente mesmo em condições de estresse térmico, garantindo a troca de gases e nutrientes através das células.

Os microrganismos desempenham um papel crucial na regulação dos ciclos bioquímicos globais, como o ciclo do carbono, do nitrogênio e do enxofre. À medida que as temperaturas aumentam, muitas populações microbianas estão se adaptando para resistir às novas condições ambientais. Em solos aquecidos, por exemplo, microrganismos decompositores estão aumentando a taxa de

degradação da matéria orgânica, o que pode acelerar a liberação de CO₂ e metano (CH₄), exacerbando o efeito estufa.³⁶

Além disso, alguns microrganismos que realizam a fixação de nitrogênio em simbiose com plantas estão alterando sua atividade enzimática para manter a eficiência nesse processo, mesmo sob condições de seca e altas temperaturas. Enzimas como a nitrogenase estão sendo ajustadas bioquimicamente para funcionar em ambientes com menor disponibilidade de água, garantindo que as plantas continuem a receber nitrogênio suficiente para o crescimento.³⁷

Embora muitas espécies estejam desenvolvendo adaptações bioquímicas em resposta às mudanças climáticas, essas respostas têm seus limites. Algumas adaptações bioquímicas são custosas em termos de energia e podem comprometer outras funções vitais, como a reprodução e o crescimento. Além disso, a capacidade adaptativa demanda tempo, que pode ser ultrapassado pela velocidade com a qual as mudanças climáticas vem ocorrendo, levando à extinção de organismos que não conseguem se ajustar rapidamente. Espécies mais adaptáveis podem proliferar, enquanto aquelas menos capazes de se ajustar podem declinar ou até mesmo desaparecer, levando a mudanças na biodiversidade e na estrutura dos ecossistemas. Enquanto isso, as mudanças no metabolismo de plantas e animais podem influenciar os ciclos de nutrientes, afetando a disponibilidade de recursos como nitrogênio e fósforo no solo e na água.³¹ Ecossistemas adaptados podem continuar a fornecer serviços essenciais, como purificação de água e sequestro de carbono, embora possivelmente de maneira menos eficiente, dependendo do grau de adaptação e das espécies envolvidas.

A perda de biodiversidade associada às mudanças climáticas também compromete a resiliência dos ecossistemas, já que muitas das adaptações bioquímicas dependem de interações complexas entre diferentes organismos. Por exemplo, plantas que ajustam sua bioquímica em resposta à seca podem depender de microrganismos no solo para a fixação de nutrientes, e esses microrganismos, por sua vez, também precisam se adaptar ao novo clima.

6. A Bioquímica pode salvar o planeta: soluções bioquímicas para mitigar os efeitos do aquecimento global.

A bioquímica, citada diversas vezes ao longo deste capítulo, estuda os processos químicos que ocorrem nos organismos vivos e pode oferecer soluções inovadoras para mitigar os efeitos do aquecimento global. Ao explorar as interações químicas e moleculares, os cientistas têm trabalhado incansavelmente para encontrar soluções a fim de criar um futuro sustentável para as próximas gerações.³⁸

Uma das formas mais promissoras de usar a bioquímica para combater o aquecimento global é a fixação biológica de carbono. Através da engenharia genética, cientistas podem desenvolver plantas que são mais eficientes na fotossíntese, e capturam maiores quantidades de CO₂.³⁹ Outra alternativa é o cultivo de microalgas, as mesmas podem ser utilizadas como um sumidouro de CO₂, combinando com o tratamento simultâneo de águas residuais, valorização de resíduos e produção sustentável de biocombustíveis, auxiliando a reduzir as concentrações do CO₂ atmosférico. Ao fermentar biomassa vegetal com microrganismos é possível produzir biocombustíveis como o etanol e o biodiesel. Ao contrário dos combustíveis fósseis, os biocombustíveis são renováveis e, em muitos casos, produzem menos emissões de gases de efeito estufa.⁴⁰ A bioquímica permite a otimização desses processos, tornando-os mais eficientes e economicamente viáveis.

A biorremediação também pode ser eficaz para a remoção e neutralização de poluentes do ambiente, para isso são utilizados organismos vivos como microrganismos ou plantas.⁴¹ Alguns microrganismos, como as bactérias metanotróficas, podem metabolizar o metano e convertê-lo em dióxido de carbono e água. Essas bactérias podem ser usadas em aterros e áreas agrícolas para capturar e degradar metano antes que o mesmo chegue à atmosfera, além disso, podem ser imaginados como catalisadores microbianos que podem substituir o metano por açúcares como matéria-prima de carbono.⁴² Já no processo de fitorremediação, certas plantas têm a capacidade de absorver poluentes do solo, como metais pesados, bioacumulando-os nas raízes, caules e folhas, ajudando a restaurar a saúde do solo e a evitar a contaminação de ecossistemas aquáticos.⁴³

A substituição de plásticos derivados de petróleo por bioplásticos biodegradáveis é outra estratégia importante para reduzir os impactos ambientais e reduzir as emissões de gases de efeito estufa. Através da bioquímica, materiais plásticos podem ser produzidos a partir de fontes renováveis, como plantas e resíduos agrícolas, que são biodegradáveis e geram menos poluição. O uso de bioplásticos também contribui para a redução de resíduos plásticos que se acumulam em ecossistemas e liberam gases de efeito estufa ao se degradar lentamente.⁴⁴ A química verde, que envolve a busca por processos químicos mais seguros e sustentáveis, também está avançando, utilizando catalisadores biológicos como enzimas, que promovem reações em condições mais brandas, diminuindo o consumo de energia e reduzindo a liberação de poluentes.⁴⁵

Como podemos observar ao longo do capítulo, compreendendo a bioquímica por trás das causas do aquecimento global, podemos utilizar os seus princípios para mitigar os efeitos causados por esse evento climático, oferecendo soluções que podem ajudar a reduzir emissões de poluentes e restaurar o equilíbrio planetário. Um dos principais focos bioquímicos envolve o desenvolvimento de biotecnologias que favoreçam processos naturais, capturando e utilizando os gases do efeito estufa, além do restabelecimento de áreas já contaminadas. No entanto, esses avanços biotecnológicos só serão efetivos se unidos à políticas públicas sustentáveis, sendo cruciais para combater o aquecimento global e promover um futuro no qual haja qualidade de vida para todos os seres vivos.

7. Referências

1. QUALMAN, Darrin. **Civilização crítica: energia, comida, natureza e o futuro**. Fernwood Publishing, 2019.
2. COGLIANESE, Cary. Social movements, law, and society: The institutionalization of the environmental movement. **University of Pennsylvania Law Review**, v. 150, n. 1, p. 85-118, 2001.
3. SOHN, Louis B. Stockholm declaration on the human environment, the. **Harvard International Law Journal**, v. 14, p. 423, 1973.
4. VEIGA, José Eli da. Saúde e sustentabilidade. **Estudos avançados**, v. 34, n. 99, p. 303-310, 2020.

5. VICTOR, David G. **The collapse of the Kyoto Protocol and the struggle to slow global warming**. 2011.
6. DEPLEDGE, Joanna. The Paris Agreement: A significant landmark on the road to a climatically safe world. **Chinese Journal of Urban and Environmental Studies**, v. 4, n. 1, p. 1650011, 2016.
7. PRENTICE, Iain Colin et al. The carbon cycle and atmospheric carbon dioxide. In: **Climate change 2001: the scientific basis**. Intergovernmental panel on climate change, 2001.
8. WACKERNAGEL, Mathis et al. Tracking the ecological overshoot of the human economy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 14, p. 9266-9271, 2002. DOI: 10.1073/pnas.142033699
9. IQAir. **World Air Quality Report: 2024 Ranking of World's Most Polluted Cities**. IQAir, 2024.
10. Associated Press. A climate-related mass die-off leaves over 100 tons of dead fish collecting at a Greek port. **Associated Press**, Aug. 29, 2024.
11. McCARTHY, Simone; JIANG, Joyce. Summer of devastating floods shows steep challenge for China as it grapples with extreme weather. **CNN**, Jul. 22, 2024.
12. MICULITA, Emmanuel et al. At least 8 dead as heaviest rain in decades hits parts of central and eastern Europe. **CNN**, Sep. 16, 2024.
13. KWEKU, Darkwah Williams et al. Greenhouse effect: greenhouse gases and their impact on global warming. **Journal of Scientific Research and Reports**, v. 17, n. 6, p. 1-9, 2018.
14. TIAN, Hanqin et al. Global methane and nitrous oxide emissions from terrestrial ecosystems due to multiple environmental changes. **Ecosystem Health and Sustainability**, v. 1, n. 1, p. 1-20, 2015.
15. MANABE, Syukuro. Dióxido de carbono e mudanças climáticas. **Advances in Geophysics**, v. 25, p. 39-82, 1983.
16. CALDEIRA, Ken; WICKETT, Michael E. Anthropogenic carbon and ocean pH. **Nature**, 2003.
17. "The Nitrogen Cycle: Processes, Players, and Human Impact". **Nature Education Knowledge**.
18. AHMED, Moddassir et al. Excessive use of nitrogenous fertilizers: an unawareness causing serious threats to environment and human health. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 24, p. 26983-26987, 2017.
19. STEVENSON, Frank J.; COLE, Michael A. **Cycles of soils: carbon, nitrogen, phosphorus, sulfur, micronutrients**. John Wiley & Sons, 1999.

20. KOMARNISKY, Lioudmila A.; CHRISTOPHERSON, Robert J.; BASU, Tapan K. Sulfur: its clinical and toxicologic aspects. **Nutrition**, v. 19, n. 1, p. 54-61, 2003.
21. SIX, Katharina et al. Aquecimento global amplificado por fluxos reduzidos de enxofre como resultado da acidificação dos oceanos. **Nature Climate Change**, v. 3, p. 975-978, 2013. DOI: 10.1038/nclimate1981.
22. UNEP. Diretrizes técnicas gerais para o gerenciamento ambientalmente saudável de resíduos que consistem em, contêm ou estão contaminados com poluentes orgânicos persistentes (POPs). **Série de convenções de Basiléia**, SBC Nr.2005/1, 2005.
23. JONES, Kevin C. Persistent organic pollutants (POPs) and related chemicals in the global environment: some personal reflections. **Environmental Science & Technology**, v. 55, n. 14, p. 9400-9412, 2021.
24. MA, Jianmin; HUNG, Hayley; BLANCHARD, Pierrette. How do climate fluctuations affect persistent organic pollutant distribution in North America? **Environmental Science & Technology**, v. 38, n. 9, p. 2538-2543, 2004.
25. COUSINS, Ian T. et al. Mudanças climáticas e POPs: prevendo os impactos. **Relatório do Grupo de Peritos do PNUMA/AMAP**, p. 21-28, 2010.
26. HARMON, S. Michele. The toxicity of persistent organic pollutants to aquatic organisms. In: ZENG, Eddy Y. (Ed.). **Comprehensive Analytical Chemistry**. Elsevier, 2015. v. 67, p. 587-613.
27. LI, Qing et al. Poluentes orgânicos persistentes e efeitos adversos à saúde em humanos. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, Parte A, v. 69, n. 21, p. 1987-2005, 2006. DOI: 10.1080/15287390600751447.
28. VITOUSEK, Peter M. Beyond global warming: ecology and global change. **Ecology**, v. 75, n. 7, p. 1861-1876, 1994.
29. FORTIER, J. de S. et al. Meta-analysis of the responses of Brazilian trees and herbs to elevated CO₂. 2023. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2604847/v1.
30. TUBIELLO, Francesco N. et al. Efeitos das mudanças climáticas e do CO₂ elevado em sistemas de cultivo: previsões de modelos em duas localidades italianas. **European Journal of Agronomy**, v. 13, p. 179-189, 2000.
31. WALTER, L. C.; ROSA, H. T.; STRECK, N. A. Mecanismos de aclimação das plantas com elevada concentração de CO₂. **Ciência Rural**, v. 9, p. 1564-1571, 2015.
32. RYDING, Sara et al. Shape-shifting: changing animal morphologies as a response to climatic warming. **Trends in Ecology & Evolution**, v. 36, n. 11, p. 1036-1048, 2021.
33. "Ocean Acidification and Coral Calcification". **Science**. DOI: 10.1126/science.1192286.

34. "Ion Regulation in Fish and the Role of Carbonic Anhydrase". **Journal of Comparative Physiology B**. DOI: 10.1007/s00360-019-01224-3.
 35. "Climate Change and the Distribution of Marine Species". **Global Change Biology**. DOI: 10.1111/gcb.12454.
 36. "Soil Microbial Decomposition and Greenhouse Gas Emissions". **Nature**. DOI: 10.1038/nature11869.
 37. "Nitrogenase Regulation and Adaptation to Water Limitation". **Journal of Bacteriology**. DOI: 10.1128/jb.00548-21.
 38. BRADU, Pragya et al. Recent advances in green technology and Industrial Revolution 4.0 for a sustainable future. **Environmental Science and Pollution Research International**, p. 1, 2022.
 39. MANN, Charles C. Genetic engineers aim to soup up crop photosynthesis. **Science**, v. 314, p. 314-316, 1999.
 40. COLLOTTA, M. et al. Águas residuais e CO₂ residual para biocombustíveis sustentáveis de microalgas. **Algal Research**, v. 29, p. 12-21, 2018. DOI: 10.1016/j.algal.2017.11.013.
 41. "Bioremediation of Polluted Environments: An Overview". **Current Opinion in Biotechnology**. DOI: 10.1016/j.copbio.2021.08.002.
 42. KALYUZHNYAYA, Marina G.; PURI, Aaron W.; LIDSTROM, Mary E. Metabolic engineering in methanotrophic bacteria. **Metabolic Engineering**, v. 29, p. 142-152, 2015.
 43. GAVRILESCU, Maria. Enhancing phytoremediation of soils polluted with heavy metals. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 74, p. 21-31, 2022.
 44. SHAMSUDDIN, Ibrahim Muhammad et al. Bioplastics as better alternative to petroplastics and their role in national sustainability: a review. *Adv. Biosci. Bioeng*, v. 5, p. 63, 2017.
- "Bioplastics and Their Role in Environmental Sustainability"Fonte: **Green Chemistry**.DOI: 10.1039/C9GC01496K.

Autores

Isabela Ferreira Henrique

Programa de Pós Graduação em Bioquímica, Universidade Estadual de Maringá.

O papel vital das plantas: ecologia, inovação e agricultura

Cinthia Martins Corbetta

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2.c2>

Resumo

As plantas são essenciais para a vida na Terra, desempenhando papéis cruciais na manutenção dos ecossistemas e no progresso humano em áreas como alimentação e medicina. A alelopatia é a ação das plantas liberarem substâncias químicas para influenciar outras espécies, pode favorecer ou prejudicar plantas vizinhas, destacando-se como uma estratégia natural de competição. Com o crescimento populacional, a agricultura enfrenta o desafio de garantir segurança alimentar e sustentabilidade. A intensificação da produção agrícola por meio de tecnologias avançadas como melhoramento genético e uso de pesticidas, tornou-se essencial. Sendo assim, a inovação em herbicidas menos tóxicos e mais eficientes é crucial para minimizar os danos ambientais e aumentar a produtividade. Além disso, a agricultura familiar e a produção orgânica emergem como alternativas sustentáveis, promovendo um equilíbrio entre produtividade, preservação ambiental e benefícios sociais.

Palavras-chave: plantas; população; herbicidas; agricultura

Abstract

Plants are essential for life on Earth, playing crucial roles in maintaining ecosystems and advancing human progress in areas such as food and medicine. Allelopathy, the process by which plants release chemicals to influence other species, can either benefit or harm neighboring plants, serving as a natural competition strategy. With population growth, agriculture faces the challenge of ensuring food security and sustainability. The intensification of agricultural production through advanced technologies such as genetic improvement and pesticide use has become essential. Thus, innovation in less toxic and more efficient herbicides is crucial for minimizing environmental damage and increasing productivity. Additionally, family farming and organic production emerge as sustainable alternatives, promoting a balance between productivity, environmental preservation, and social benefits.

Keywords: plants; population; herbicides; agriculture

1. Introdução

As plantas são os pilares da vida na Terra, desempenhando funções cruciais para a manutenção dos ecossistemas e a sobrevivência das espécies. Sua importância transcende o papel ecológico, influenciando diretamente a saúde do planeta e o progresso humano em áreas como alimentação, medicina e tecnologia. A alelopatia é um fenômeno biológico fascinante que revela como as plantas interagem entre si por meio da liberação de substâncias químicas conhecidas como aleloquímicos. Esse processo, que pode influenciar positiva ou negativamente o crescimento, desenvolvimento e reprodução de plantas vizinhas, é uma estratégia natural utilizada para garantir vantagens competitivas no ambiente.

O crescimento acelerado da população mundial tem imposto desafios significativos ao setor agrícola, pressionando-o a encontrar formas inovadoras de garantir a segurança alimentar e a sustentabilidade ambiental. Com a previsão de que a população global chegue a 9,7 bilhões até 2050, a demanda por alimentos aumenta de forma exponencial, exigindo que a agricultura evolua rapidamente. Para atender a essa demanda crescente, a intensificação da produção agrícola tornou-se uma prioridade, utilizando tecnologias avançadas como o melhoramento genético, fertilizantes e pesticidas.

A inovação no desenvolvimento de herbicidas menos tóxicos e mais eficazes representa um avanço crucial para a sustentabilidade agrícola. Plantas daninhas, ao competir com culturas agrícolas por nutrientes, luz e água, podem reduzir significativamente a produtividade das lavouras. Nesse contexto, a criação de herbicidas de baixa toxicidade, formulados para minimizar os impactos sobre organismos não-alvo e se degradar rapidamente no ambiente, surge como uma solução promissora. A agricultura familiar e a produção de alimentos orgânicos têm se destacado como alternativas sustentáveis no cenário agrícola global. Esses modelos complementares oferecem benefícios não apenas ambientais, mas também sociais e econômicos, promovendo um equilíbrio entre produção e preservação.

2. Plantas: o universo verde

As plantas desempenham um papel essencial na vida como um todo, sendo fundamentais para a manutenção da biodiversidade, regulação do clima e fornecimento de matéria prima para inúmeras áreas. Além de seu valor ecológico, sua importância se estende à alimentação, medicina e cada vez mais, ao desenvolvimento de pesquisas científicas. Em termos ecológicos, as plantas são a base das cadeias alimentares, realizando a fotossíntese, processo que converte energia solar em alimento e oxigênio, substâncias essenciais à vida. Elas regulam o clima, absorvendo o gás carbônico e controlando o ciclo da água, reduzindo o impacto de enchentes e contribuindo para a estabilidade do solo¹.



Figura 1. Mata Atlântica. Fonte: Filipe Frazão

No desenvolvimento de pesquisas, as plantas têm um papel central em diversas áreas. No campo da medicina, várias substâncias naturais de plantas são usadas na produção de medicamentos, onde diversas partes das plantas são utilizadas². Na agricultura as plantas são exploradas para aumentar a produtividade e a resiliência frente às mudanças climáticas. Pesquisas voltadas para o melhoramento genético têm colaborado para o desenvolvimento de culturas resistentes a pragas e condições extremas. As plantas transgênicas, aquelas modificadas geneticamente são uma grande novidade no campo,

apresentando maior eficiência no cultivo³. De fato, as plantas não só são vitais para o equilíbrio ecológico e a manutenção da vida, mas também estão no centro de inovações científicas que buscam soluções para os problemas. Elas são recursos naturais indispensáveis, tanto para o presente quanto para o futuro do planeta.

3. Interação alelopática

Alelopatia é o fenômeno pelo qual uma planta libera substâncias químicas no ambiente que afetam o crescimento, desenvolvimento ou reprodução de outras plantas ao seu redor. Essas substâncias chamadas de aleloquímicos, podem ser liberadas pelas raízes, folhas, flores ou até mesmo quando as plantas se decompõem no solo.

Esses compostos podem ter efeitos positivos ou negativos. Por exemplo, algumas plantas liberam substâncias que inibem o crescimento de outras espécies competidoras, ajudando a garantir seu território, nutrientes e luz solar. Até mesmo em alguns casos, essas substâncias podem estimular o crescimento de plantas vizinhas, criando um ambiente mais favorável⁴. Um exemplo clássico de alelopatia negativa é da Magueira (pé de Manga), que inibe o crescimento das gramíneas ao seu redor. No lado positivo algumas plantas de cobertura como o Crotalária, são usadas em práticas agrícolas justamente porque liberam compostos que ajudam a controlar plantas daninhas⁵. A alelopatia é importante para entender o sistema dos vegetais na natureza e pode ser aplicada na agricultura sustentável, ajudando no controle de pragas e plantas daninhas de forma simples e sustentável.

4. Expansão populacional e impacto na agricultura

A expansão populacional tem impulsionado o setor agrícola, criando desafios complexos e exigindo soluções inovadoras para garantir a segurança alimentar e a sustentabilidade ambiental. Com a estimativa de que a população mundial alcance cerca de 9,7 bilhões até 2050, a demanda por alimentos está crescendo de forma exponencial, pressionando a produção agrícola a aumentar e evoluir para atender a essas necessidades⁶. À medida que a população cresce,

a necessidade de aumentar a produção de alimentos se torna mais urgente. Isso leva à intensificação da agricultura, que busca maximizar a produtividade das culturas e melhorar a eficiência dos recursos utilizados.

Técnicas avançadas, como o melhoramento genético das plantas, o uso de fertilizantes e pesticidas, e a implementação de tecnologias de cultivo, são empregadas para aumentar a produção. No entanto, essa intensificação frequentemente resulta na expansão das áreas cultiváveis, o que implica a conversão de terras naturais, como florestas e zonas úmidas, em áreas agrícolas. Esse processo de expansão pode levar à degradação ambiental, incluindo o desmatamento, a perda de biodiversidade e alterações nos ciclos hidrológicos⁷.

Diante desses desafios, surgem oportunidades para melhorar a situação. A inovação tecnológica desempenha um papel crucial na resposta à expansão populacional. Tecnologias no desenvolvimento de culturas geneticamente modificadas para resistir a pragas e condições adversas oferecem soluções para aumentar a produtividade e a sustentabilidade. Além disso, adotar práticas agrícolas sustentáveis, como a rotação de culturas, o cultivo de plantas de cobertura e a conservação do solo pode ajudar a manter a saúde do solo e reduzir o impacto ambiental da agricultura. A agricultura orgânica e a agroecologia também oferecem abordagens que buscam equilibrar a produção de alimentos com a preservação ambiental⁸.

5. Inovação no desenvolvimento de herbicidas

A inovação no desenvolvimento de herbicidas menos tóxicos para o meio ambiente e mais eficazes contra plantas daninhas é um tema importante na agricultura, demonstrando a necessidade de métodos sustentáveis e eficazes para o controle de vegetações indesejadas. Plantas daninhas por sua capacidade de competir com culturas agrícolas por recursos essenciais podem reduzir a produtividade e a qualidade das colheitas. Portanto, a busca por herbicidas que sejam ao mesmo tempo eficazes contra essas plantas e menos prejudiciais ao meio ambiente é fundamental para a sustentabilidade agrícola⁹. Tradicionalmente muitos herbicidas eliminam plantas daninhas, mas apresentam

altos níveis de toxicidade para o meio ambiente e para a saúde humana. A aplicação desses produtos pode levar à contaminação do solo e da água, afetar a biodiversidade e causar resistência em plantas daninhas. Além disso, os efeitos adversos sobre organismos não-alvo, como insetos benéficos e microorganismos do solo, têm levado a uma demanda crescente por alternativas mais seguras e eficientes¹⁰.

Herbicidas de Baixa Toxicidade são uma das principais inovações, esses produtos são criados para terem efeitos mínimos sobre a fauna e a flora que não são o alvo do tratamento. Inovações incluem a utilização de substâncias naturais ou biodegradáveis que se degradam rapidamente no ambiente, reduzindo o risco de contaminação e herbicidas que atuam de maneira específica contra tipos de plantas daninhas sem afetar as culturas desejadas tem sido uma área de grande desenvolvimento¹¹.

Biopesticidas derivados de organismos vivos e produtos naturais estão ganhando popularidade como alternativas aos herbicidas químicos tradicionais. Esses produtos podem ser menos tóxicos, o desenvolvimento de biopesticidas baseados em extratos de plantas e microorganismos se apresenta de forma promissora¹². As inovações no desenvolvimento de herbicidas menos tóxicos e mais eficazes proporcionam vários benefícios:

- **Redução do Impacto Ambiental:** menor toxicidade e menor persistência no ambiente ajudam a proteger a biodiversidade e a saúde dos ecossistemas.
- **Aumento da Segurança Alimentar:** herbicidas mais específicos e menos prejudiciais contribuem para a produção de alimentos mais seguros e sustentáveis.
- **Eficiência no Controle de Plantas Daninhas:** tecnologias avançadas permitem um controle mais eficaz das plantas daninhas, o que pode resultar em maior produtividade e menor necessidade de aplicação repetida. Agroquímicos menos prejudiciais ao meio ambiente é fundamental para a sustentabilidade agrícola¹³.

6. Agricultura familiar e produtos orgânicos

A agricultura familiar e a produção de alimentos orgânicos têm ganhado destaque como alternativas sustentáveis no cenário agrícola. Esses modelos se complementam ao oferecer benefícios ambientais, sociais e econômicos ao mesmo tempo¹⁴.

A agricultura familiar é caracterizada por pequenas propriedades administradas por famílias que dependem da produção agrícola para sua subsistência. Esse tipo de agricultura é fundamental para a segurança alimentar especialmente em países em desenvolvimento, pois contribui diretamente para o abastecimento local de alimentos frescos e diversificados¹⁵. A principal vantagem da agricultura familiar está em sua relação com a sustentabilidade. Pelo fato da produção ser em menor escala, os agricultores familiares praticam um manejo mais cuidadoso dos recursos naturais, como água e solo, evitando o uso excessivo de agrotóxicos e adotando técnicas tradicionais de cultivo.

Além disso, essa prática é importante na preservação da biodiversidade, uma vez que agricultores familiares frequentemente plantam diversas culturas, promovendo a rotação de espécies e o uso de variedades locais¹⁶. Os produtos orgânicos são cultivados sem o uso de agrotóxicos sintéticos, fertilizantes químicos e organismos geneticamente modificados (OGMs), o que resulta em alimentos mais saudáveis e menos nocivos ao meio ambiente. A produção orgânica prioriza o respeito aos ciclos naturais, promovendo a fertilidade do solo por meio de técnicas como compostagem e adubação verde¹⁷.

A crescente demanda por alimentos orgânicos está associada à conscientização dos consumidores sobre os impactos negativos da agricultura convencional, como a degradação do solo, a poluição da água e os riscos à saúde provocados por resíduos químicos. Há uma forte correlação entre a agricultura familiar e a produção orgânica, já que muitos agricultores familiares adotam o modelo orgânico, pois ele se alinha às práticas tradicionais que preservam os recursos naturais e são economicamente viáveis em pequena escala¹⁸.



Figura 3. Canteiro de agricultura familiar. Fonte: autor.

6. Referências

1. RAVEN, Peter H.; EVERT, Ray F.; EICHHORN, Susan E. *Biologia das plantas*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
2. GORDALIZA, M. Plant-derived anticancer agents: A review. *Pharmacognosy Reviews*, v. 1, n. 2, p. 173-183, 2007.
3. CROPLIFE BRASIL. *Plantas transgênicas: uma introdução sobre essa importante tecnologia*.
4. RIZVI, S. J.; RIZVI, V. *Allelopathy: A physiological process with ecological implications*, 2006.
5. PEREIRA, A. S.; NUNES, R. D. *Crotalária: potencial de uso em sistemas de cultivo sustentável*. Brasília: Embrapa, 2018.
6. NAÇÕES UNIDAS. *População mundial deve aumentar para 9,7 bilhões em 2050*.
7. PEREIRA, Juliana de Jesus. Desafios da agricultura em virtude do crescimento populacional brasileiro. *Ciências Sociais Aplicadas*, v. 28, n. 134, p. 31-45, maio 2024.
8. EMBRAPA. *Agroecologia e Produção Orgânica*.
9. GARRIDO, Raphael Mota; KOLB, Rosana Marta. Sustentabilidade na agricultura: a busca por novos herbicidas. *Aprendendo Ciência (ISSN 2237-8766)*, 2021.

10. BELCHIOR, Diana Cléssia Vieira; SARAIVA, Althiéris de Souza; LÓPEZ, Ana Maria Córdova; SCHEIDT, Gessiel Newton. Impactos de agrotóxicos sobre o meio ambiente e a saúde humana. *Cadernos de Ciência & Tecnologia*, v. 34, p. 123-145, 2017.
11. ROMAN, Erivelton Scherer; VARGAS, Leandro; RIZZARDI, Mauro Antonio; HALL, Linda; BECKIE, Hugh; WOLF, Thomas M. Como funcionam os herbicidas: da biologia à aplicação. 21. ed. Passo Fundo: Gráfica Editora Berthier, 2005.
12. CAPALBO, Deise M. F.; MORAES, Iracema O.; ARRUDA, Regina O. M.; MORAES, Rodrigo O. Aplicação da engenharia a processos biotecnológicos: o caso dos biopesticidas. *Revista Cobenge*, 2001.
13. GARRIDO, Raphael Mota; KOLB, Rosana Marta. Sustentabilidade na agricultura: a busca por novos herbicidas. *Aprendendo Ciência (ISSN 2237-8766)*, 2021.
14. MORAES, Murilo Didonet de; OLIVEIRA, Nilton Aparecido Marques de. Produção orgânica e agricultura familiar: obstáculos e oportunidades. *Desenvolvimento Socioeconômico em Debate*, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 19–37, 2017.
15. ALTAFIN, Iara. Reflexões sobre o conceito de agricultura familiar. Brasília: CDS/UnB, p. 1-23, 2007.
16. DE CASTRO NETO, Nelson et al. Produção orgânica: uma potencialidade estratégica para a agricultura familiar. *Revista Percurso-NEMO Maringá*, v. 2, n. 2, p. 73-95, 2010.
17. CAUMO, Alessandra Juliana; STADUTO, Jefferson Andronio Ramundo. Produção orgânica: uma alternativa na agricultura familiar. *Revista Capital Científico-Eletrônica (RCC-e)-ISSN 2177-4153*, v. 12, n. 2, p. 45-64, 2014.
18. LIMA, Sandra Kitakawa et al. Produção e consumo de produtos orgânicos no mundo e no Brasil. *Texto para discussão*, 2020.

Autores

Cinthia Martins Corbetta

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Maringá.

Impacto do uso de fertilizantes nitrogenados

Jeniffer dos Santos Domingues

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2.c3>

Resumo

Neste capítulo, exploramos a jornada dos fertilizantes nitrogenados, desde sua importância vital para a agricultura até os desafios ambientais e de saúde que eles podem acarretar. Começamos destacando como esses fertilizantes, como a ureia e o nitrato de amônio, são essenciais para o crescimento das plantas, ajudando a aumentar a produtividade das colheitas. No entanto, a história não para por aí. À medida que esses fertilizantes são usados, eles entram no ciclo do nitrogênio, passando por processos como fixação e nitrificação, e eventualmente, podem causar problemas significativos. O excesso de nitrogênio pode levar à poluição da água e à emissão de gases de efeito estufa, afetando o meio ambiente. Além disso, o uso inadequado pode impactar a saúde humana, através da contaminação alimentar e exposição ocupacional. Para enfrentar esses desafios, discutimos técnicas de manejo, como fertilizantes de liberação lenta e práticas de agricultura de conservação. E por fim, abordamos as regulamentações e políticas públicas que buscam equilibrar o uso dos fertilizantes com a proteção ambiental e a saúde, e a necessidade de inovação para garantir uma agricultura mais sustentável no futuro.

Palavras chave: fertilizantes nitrogenados, agricultura, sustentabilidade, meio ambiente, saúde.

Abstract

In this chapter, we explore the journey of nitrogen fertilizers, from their vital importance for agriculture to the environmental and health challenges they can bring. We begin by highlighting how these fertilizers, such as urea and ammonium nitrate, are essential for plant growth, boosting crop productivity. However, the story does not end there. As these fertilizers are used, they enter the nitrogen cycle, undergoing processes such as fixation and nitrification, and can eventually lead to significant problems. Excess nitrogen can result in water pollution and greenhouse gas emissions, impacting the environment. Moreover, improper use can affect human health through food contamination and occupational exposure. To address these challenges, we discuss management techniques such as slow-release fertilizers and conservation agriculture practices. Finally, we review the regulations and public policies aimed at balancing fertilizer use with environmental and health protection, and the need for innovation to ensure more sustainable agriculture in the future.

Keywords: nitrogen fertilizers, agriculture, sustainability, environment, health.

"Na natureza nada se cria, nada se perde, tudo se transforma."

Antoine-Laurent de Lavoisier

1. Introdução

O uso de fertilizantes nitrogenados é uma prática essencial na agricultura moderna, promovendo o crescimento das plantas ao fornecer nitrogênio, um nutriente vital. A demanda crescente por alimentos, impulsionada pelo aumento populacional, tem levado à intensificação do uso desses fertilizantes. Eles desempenham um papel fundamental na produção agrícola, garantindo colheitas mais abundantes e seguras. No entanto, essa prática também levanta preocupações ambientais e de saúde, à medida que o nitrogênio em excesso no solo e na água pode causar sérios desequilíbrios ecológicos e afetar diretamente a saúde humana.

Dados de pesquisas apontam que China, Índia, Estados Unidos e Brasil somam 58% do consumo total de fertilizantes minerais. Dentre os fertilizantes nitrogenados, a ureia é o mais consumido, com valores que ultrapassaram 50 milhões de toneladas em 2018 e 2019. Os maiores produtores de fertilizantes nitrogenados são China, Índia, Estados Unidos e Rússia. E como resposta a necessidade, em 2018 e 2019 a produção mundial de ureia foi superior a 170 milhões de toneladas e a de nitrato de amônio em torno de 15 milhões de toneladas¹².

Dentre os impactos negativos, estão a poluição do solo, a liberação de gases de efeito estufa, e o risco de contaminação das fontes de água potável. Problemas como a eutrofização (processo de multiplicação excessiva de algas) de rios e lagos e a contribuição para as mudanças climáticas são alguns dos efeitos mais evidentes. Além disso, a exposição a níveis elevados de nitratos pode resultar em sérias consequências à saúde, como doenças respiratórias e condições que afetam o transporte de oxigênio no sangue. Por isso, discutir o impacto do uso de fertilizantes nitrogenados é crucial para promover um equilíbrio entre a produtividade agrícola e a proteção do meio ambiente e da saúde pública.

2. Fertilizantes nitrogenados: tipos e funções

Os fertilizantes nitrogenados desempenham um papel vital na agricultura, fornecendo nitrogênio essencial para o crescimento das plantas. Existem diversos tipos de fertilizantes nitrogenados, cada um com diferentes características e formas de atuação no solo, o que permite uma aplicação mais eficiente de acordo com as necessidades específicas de cada cultura e ambiente.

Entre os principais tipos, estão a ureia, o nitrato de amônio e o sulfato de amônio. A ureia é o fertilizante nitrogenado mais utilizado globalmente, devido à sua alta concentração de nitrogênio (cerca de 46%) e ao custo relativamente baixo¹⁵. Uma vez aplicada no solo, a ureia passa por um processo de transformação em amônia, que é convertida em nitrato, uma forma de nitrogênio facilmente absorvida pelas plantas. No entanto, esse processo também pode levar à perda de nitrogênio por volatilização (processo no qual uma substância passa do estado líquido ou sólido para o estado gasoso) e lixiviação (processo natural que envolve a remoção de nutrientes e outros elementos químicos do solo), o que aumenta o risco de poluição ambiental¹⁴.

O nitrato de amônio, por sua vez, combina formas de nitrogênio amoniacal e nítrica, o que permite uma rápida absorção pelas plantas. No entanto, seu uso requer cautela devido ao potencial explosivo e ao risco de contaminação das águas subterrâneas. Já o sulfato de amônio que contém cerca de 21% de nitrogênio é amplamente utilizado em solos que apresentam deficiência de enxofre, pois além de fornecer nitrogênio, também disponibiliza enxofre, essencial para diversas funções metabólicas das plantas¹⁰.

Cada um desses fertilizantes tem propriedades que atendem a diferentes necessidades das plantas e condições de solo, exigindo um planejamento cuidadoso para garantir a eficiência na produção agrícola e evitar danos ambientais. Esses fertilizantes são utilizados com o objetivo de maximizar a produtividade agrícola, aumentando o teor de nitrogênio no solo, o que impulsiona a fotossíntese e a produção de biomassa. Contudo, o uso inadequado ou excessivo desses insumos pode acarretar sérios problemas ambientais. Portanto, a escolha do tipo adequado e a aplicação controlada dos fertilizantes são fundamentais para minimizar seus impactos negativos.

2.1. Funções dos fertilizantes nitrogenados

A principal função dos fertilizantes nitrogenados é fornecer o nitrogênio necessário para o crescimento saudável das plantas. O nitrogênio é um dos três macronutrientes primários, ao lado do fósforo e do potássio, e desempenha um papel crucial na fotossíntese, processo pelo qual as plantas convertem luz solar em energia. Ele é um componente essencial da clorofila, a substância responsável pela cor verde das plantas e pela captura de luz solar¹⁰.

Além disso, o nitrogênio é um elemento fundamental na formação de aminoácidos, que são os blocos construtores das proteínas. As proteínas são essenciais para a construção de novas células e tecidos vegetais, influenciando diretamente o crescimento e o rendimento das colheitas. O nitrogênio também faz parte do DNA e do RNA das plantas, estruturas que controlam o crescimento e a replicação celular. Sem uma quantidade adequada de nitrogênio, as plantas podem apresentar crescimento atrofiado, folhas amareladas e baixa produtividade⁶.

Outro papel importante dos fertilizantes nitrogenados é estimular o desenvolvimento de raízes mais fortes e saudáveis, o que melhora a capacidade das plantas de absorver água e nutrientes do solo. O resultado é um crescimento mais robusto e uma maior resistência a pragas e doenças. Esse efeito é particularmente visível em culturas como o milho, o trigo e o arroz, que são altamente dependentes de nitrogênio para atingir altos rendimentos. Esse impacto pode ser mostrado por exemplo por espigas de milho apresentadas por um agricultor da Nigéria (Figura 1)¹⁰.

No entanto, o uso excessivo de fertilizantes nitrogenados pode resultar em problemas, como a lixiviação de nitratos, que polui lençóis freáticos e cursos d'água, e a emissão de óxido nitroso (N_2O), um potente gás de efeito estufa. Por isso, a função dos fertilizantes nitrogenados deve ser equilibrada com práticas de manejo sustentável, como o uso controlado, a rotação de culturas e a aplicação de tecnologias que otimizam a absorção de nutrientes, minimizando desperdícios e impactos ambientais.



Figura 1. Um agricultor africano no encontro das Nações Unidas em Nova York, mostrando o impacto do fertilizante na produtividade do milho, 24 de abril de 2000 (Harold Reetz).

3. Ciclo do nitrogênio no solo

O ciclo do nitrogênio é um processo fundamental para a fertilidade do solo e a produtividade agrícola. Ele envolve a transformação e o transporte do nitrogênio através de diferentes formas químicas, que são essenciais para o crescimento das plantas e a manutenção dos ecossistemas. O ciclo inclui várias etapas, como fixação, mineralização, nitrificação, e desnitrificação, cada uma desempenhando um papel crucial na disponibilidade de nitrogênio para as plantas e no impacto ambiental⁶ (Figura 2).

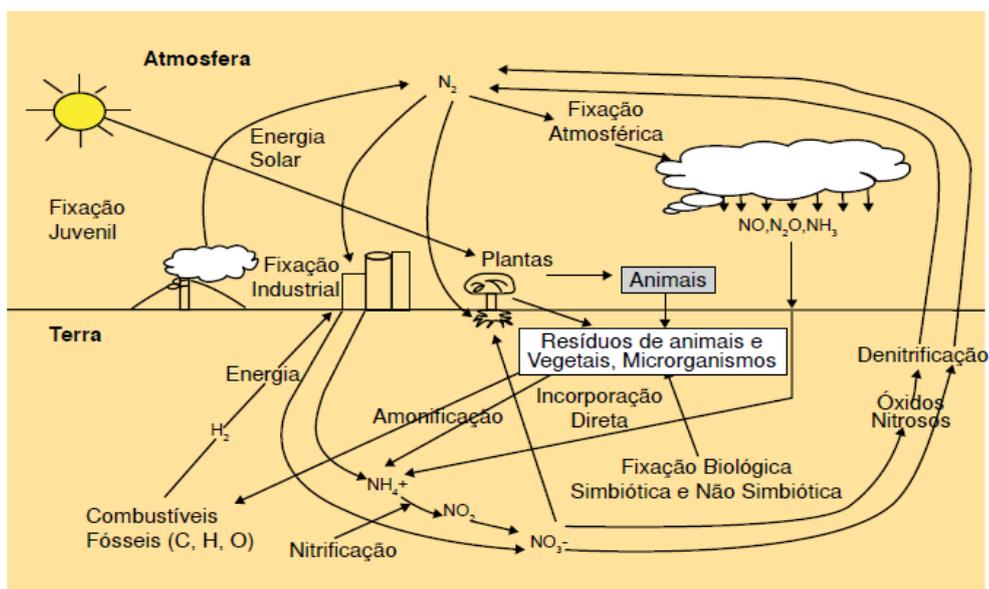


Figura 2. Ciclo do nitrogênio. Fonte: Gomes et al. (2000).

3.1. Fixação do Nitrogênio

A fixação do nitrogênio é o início do ciclo do nitrogênio e pode ocorrer de forma biológica ou industrial.

- **Fixação Biológica:** Bactérias, como as do gênero *Rhizobium*, associam-se às raízes de leguminosas (feijão, soja) e convertem o nitrogênio atmosférico (N_2) em amônia (NH_3), que as plantas utilizam para crescer. Esse processo é natural e reduz a necessidade de uso de fertilizantes químicos.
- **Fixação Industrial:** Processos como o Haber-Bosch transformam nitrogênio em amônia para a produção de fertilizantes em larga escala, essencial para a agricultura moderna, mas com impactos ambientais, como poluição do solo e da água⁶.

3.2. Mineralização

A mineralização é o processo no qual microrganismos decompõem compostos orgânicos, como restos de plantas e animais, liberando nitrogênio na forma de amônia (NH_3). Esse nitrogênio pode ser utilizado pelas plantas ou convertido em nitrato. O processo é fundamental para o ciclo do nitrogênio e para manter a fertilidade do solo, sendo influenciado por fatores como temperatura, umidade e matéria orgânica disponível⁶.

3.3. Nitrificação

A nitrificação é o processo em que a amônia (NH_3) é convertida em nitrato (NO_3^-), uma forma de nitrogênio absorvível pelas plantas. Ocorre em duas etapas: a amônia é transformada em nitrito (NO_2^-) e depois em nitrato por bactérias. Embora essencial para a fertilidade do solo, o nitrato pode ser lixiviado, contaminando águas e causando poluição ambiental⁶.

3.4. Desnitrificação

A desnitrificação é o processo em que nitratos e nitritos são convertidos em nitrogênio gasoso (N_2), liberado na atmosfera por microrganismos

anaeróbicos. Esse processo ocorre em solos com baixa oxigenação e é essencial para regular o nitrogênio. No entanto, também emite óxido nitroso (N_2O), um gás de efeito estufa que contribui para o aquecimento global⁶.

Os processos biogeoquímicos do ciclo do nitrogênio envolvem a interação entre organismos vivos e o ambiente, afetando a transformação e o transporte de nitrogênio no solo. Entender esses processos e suas interações é essencial para o manejo sustentável do nitrogênio. Práticas como a adubação verde, que envolve o cultivo de plantas que fixam nitrogênio e sua incorporação ao solo, e a rotação de culturas, ajudam a manter o equilíbrio do ciclo do nitrogênio. A aplicação de tecnologias para otimizar o uso de fertilizantes também pode minimizar as perdas e os impactos ambientais, promovendo uma agricultura mais sustentável e eficiente.

4. Efeitos do uso de fertilizantes nitrogenados no meio ambiente

O uso de fertilizantes nitrogenados é um componente fundamental da agricultura moderna, essencial para promover o crescimento das plantas e aumentar a produtividade das culturas. No entanto, seu uso inadequado pode ter uma série de impactos ambientais adversos. A seguir, são discutidos os principais efeitos do uso de fertilizantes nitrogenados no meio ambiente, incluindo a poluição da água, a emissão de gases de efeito estufa, a acidificação do solo, o impacto na biodiversidade e a contaminação do ar.

4.1. Poluição da Água

- **Lixiviação de Nitratos:** Quando fertilizantes nitrogenados são aplicados em excesso, os nitratos (NO_3^-) podem infiltrar-se no solo e contaminar as águas subterrâneas. Isso é particularmente perigoso para fontes de água potável, já que o consumo de água contaminada pode causar problemas graves de saúde.
- **Eutrofização:** Os nitratos também podem ser levados para corpos d'água superficiais (rios, lagos) por meio de escoamento superficial, especialmente após chuvas fortes. Isso contribui para a eutrofização, que é o crescimento excessivo de algas devido ao excesso de nutrientes. A

decomposição dessas algas consome oxigênio da água, levando à hipoxia (falta de oxigênio), o que pode resultar na morte de peixes e outros organismos aquáticos^{11,14}.

4.2. Emissão de Gases de Efeito Estufa

- Óxido Nitroso (N_2O): Durante o processo de desnitrificação no solo, o nitrato é convertido em nitrogênio gasoso (N_2), e parte desse processo libera óxido nitroso (N_2O), um gás de efeito estufa extremamente potente. O N_2O tem um potencial de aquecimento global aproximadamente 265 vezes maior que o dióxido de carbono (CO_2), contribuindo diretamente para as mudanças climáticas. A quantidade de N_2O emitida depende de fatores como o tipo de fertilizante, a quantidade aplicada e as condições do solo. Tecnologias como inibidores de nitrificação e fertilizantes de liberação lenta ajudam a minimizar essas emissões^{11,14}.

4.3. Acidificação do Solo

- Impacto no Solo: O uso de fertilizantes nitrogenados, especialmente aqueles à base de amônio, como o sulfato de amônio e o nitrato de amônio, pode acidificar o solo. Esses fertilizantes liberam ácidos à medida que se decompõem no solo, o que pode reduzir o pH do solo, tornando-o mais ácido. Solos ácidos prejudicam a saúde das plantas, limitando a disponibilidade de nutrientes essenciais e aumentando a toxicidade de metais pesados, como alumínio. Isso afeta negativamente o crescimento das plantas e a atividade microbiana benéfica no solo. Para corrigir a acidificação, a aplicação de calcário pode neutralizar a acidez e restaurar a qualidade do solo^{11,14}.

4.4. Impacto na Biodiversidade

- Aquática e Terrestre: O excesso de nutrientes provenientes de fertilizantes nitrogenados não afeta apenas a qualidade da água, mas também pode prejudicar a biodiversidade. No ambiente aquático, a

eutrofização altera a estrutura das comunidades biológicas, com o crescimento excessivo de algas sufocando outras espécies e levando à perda de biodiversidade. Espécies invasoras, que se adaptam melhor às condições ricas em nutrientes, podem suplantam as espécies nativas, desestabilizando os ecossistemas.

- Em Ambientes Terrestres: No solo, a acidificação e o excesso de nutrientes podem alterar a composição das plantas. A perda de espécies vegetais nativas afeta a fauna que depende dessas plantas, reduzindo a biodiversidade e comprometendo serviços ecossistêmicos importantes, como a polinização e a regulação climática^{11,14}.

4.5. Contaminação do Ar

- Volatilização de Amônia: Parte do nitrogênio dos fertilizantes pode ser perdido para a atmosfera na forma de amônia (NH_3) durante o processo de volatilização. Isso acontece quando fertilizantes nitrogenados, como a ureia, não são adequadamente incorporados ao solo. A amônia no ar pode formar partículas finas que afetam a qualidade do ar, causando problemas respiratórios em humanos. Além disso, a amônia pode se combinar com outros poluentes atmosféricos, como o ácido sulfúrico, contribuindo para a formação de aerossóis e chuva ácida, o que prejudica ecossistemas aquáticos e terrestres^{11,14}.

5. Impacto do Uso de Fertilizantes Nitrogenados na Saúde Humana

O uso de fertilizantes nitrogenados aumenta a produtividade agrícola, mas pode afetar a saúde humana por meio de contaminação alimentar e exposição ocupacional.

5.1. Contaminação de Alimentos

- Acúmulo de Nitratos em Alimentos: Fertilizantes nitrogenados podem levar à acumulação de nitratos (NO_3^-) nas partes comestíveis de vegetais, especialmente em folhas verdes, como espinafre e alface.

- **Conversão em Nitritos e Riscos à Saúde:** Após a ingestão, nitratos são convertidos em nitritos (NO_2^-), que podem causar metemoglobinemia, comprometendo a oxigenação sanguínea. A ingestão prolongada de nitratos pode aumentar o risco de câncer gastrointestinal devido à formação de nitrosaminas.
- **Redução do Valor Nutricional:** Altos níveis de nitrato podem diminuir a concentração de vitaminas e minerais nas plantas, afetando a qualidade nutricional dos alimentos^{19,20}.

5.2. Exposição Ocupacional

- **Riscos Respiratórios:** Trabalhadores expostos a compostos nitrogenados durante a aplicação ou manuseio de fertilizantes podem sofrer irritação respiratória, com sintomas como tosse e falta de ar, e, em casos graves, desenvolver doenças respiratórias crônicas, como asma.
- **Irritações Dérmicas e Oculares:** Contato direto com fertilizantes pode causar irritações na pele e nos olhos, como erupções cutâneas e conjuntivite.
- **Impactos a Longo Prazo:** Exposição crônica a fertilizantes nitrogenados pode aumentar o risco de doenças renais e hepáticas. Medidas de segurança como uso de EPIs e ventilação adequada são essenciais para minimizar esses riscos^{19,20}.

6. Técnicas de manejo para reduzir o impacto dos fertilizantes nitrogenados

A gestão adequada dos fertilizantes nitrogenados é crucial para minimizar seus impactos ambientais e de saúde. Diversas técnicas e práticas podem ser implementadas para reduzir esses efeitos, melhorando a eficiência do uso do nitrogênio e promovendo a sustentabilidade agrícola. A seguir, exploramos algumas das principais técnicas de manejo.

6.1. Uso de Fertilizantes de Liberação Lenta

- Definição e Benefícios: Fertilizantes de liberação lenta disponibilizam nitrogênio gradualmente, melhorando a eficiência e reduzindo riscos de lixiviação e volatilização.
- Tipos: Ureia revestida e fertilizantes à base de polímeros, que fornecem nitrogênio em etapas, evitando picos de concentração de nitratos.
- Vantagens: Menor necessidade de reaplicações frequentes e redução do uso total de fertilizantes⁸.

6.2. Adoção de Práticas de Agricultura de Conservação

- Rotação de Culturas: Alternar culturas melhora a saúde do solo e reduz a necessidade de fertilizantes, com leguminosas fixando nitrogênio no solo.
- Plantio Direto: Evita a aragem, melhora a estrutura do solo, reduz a erosão e aumenta a retenção de água, diminuindo a necessidade de fertilizantes.
- Cobertura do Solo: Protege o solo da erosão, melhora a retenção de água e reduz a lixiviação e a necessidade de fertilizantes¹⁰.

6.3. Alternativas ao Uso de Fertilizantes Nitrogenados

- Adubação Verde: Leguminosas fixam nitrogênio atmosférico, melhorando a fertilidade do solo sem fertilizantes sintéticos.
- Biofertilizantes: Microrganismos vivos aumentam a disponibilidade de nutrientes, complementando ou substituindo fertilizantes químicos.
- Manejo Integrado de Nutrientes (MIN): Combina fertilizantes sintéticos e orgânicos com práticas culturais, otimizando o uso de nitrogênio e minimizando impactos ambientais⁹.

Implementar essas técnicas e práticas pode ajudar a reduzir significativamente os impactos negativos dos fertilizantes nitrogenados, promovendo uma agricultura mais sustentável e responsável. A integração de métodos modernos e tradicionais de manejo de nutrientes é essencial para alcançar um equilíbrio entre a produtividade agrícola e a preservação ambiental.

7. Regulamentação e Políticas Públicas Relacionadas ao Uso de Fertilizantes Nitrogenados

A regulamentação e as políticas públicas desempenham um papel essencial no gerenciamento do uso de fertilizantes nitrogenados, buscando equilibrar a produtividade agrícola com a proteção ambiental e a saúde pública. Diversas abordagens foram adotadas globalmente para mitigar os impactos negativos desses fertilizantes^{16,17}.

7.1. Regulamentações sobre Aplicação de Fertilizantes

- **Limitação de Quantidade:** Estabelece limites à quantidade de nitrogênio aplicada por área com base em análises de solo e necessidades das culturas para reduzir lixiviação e poluição da água.
- **Diretrizes de Aplicação:** Exige práticas como incorporação de fertilizantes ao solo e define períodos de aplicação para evitar volatilização de amônia e escoamento.
- **Registro e Certificação:** Fertilizantes precisam ser registrados e certificados para garantir qualidade, segurança e menor impacto ambiental²¹.

7.2. Políticas de Incentivo e Subsídios

- **Subsídios para Fertilizantes de Liberação Lenta:** Promovem fertilizantes que minimizam lixiviação e volatilização de nitrogênio.
- **Incentivos para Agricultura Sustentável:** Recompensam práticas como rotação de culturas e cobertura do solo para reduzir o uso de fertilizantes.
- **Programas de Educação e Treinamento:** Oferecem orientação sobre práticas eficientes e manejo adequado de fertilizantes²¹.

7.3. Políticas de Monitoramento e Fiscalização

- **Monitoramento da Qualidade da Água:** Avalia a concentração de nitratos em corpos d'água para identificar fontes de poluição.
- **Fiscalização de Práticas Agrícolas:** Inspeções garantem o cumprimento das regulamentações.
- **Avaliação de Políticas:** Revisão periódica para incorporar novos conhecimentos científicos e ajustes necessários²¹.

7.4. Iniciativas Internacionais

Iniciativas como a Convenção de Estocolmo e o Acordo de Paris abordam a gestão de fertilizantes como parte dos esforços para reduzir a poluição e as emissões de gases de efeito estufa.

8. Desafios e perspectivas futuras

O uso de fertilizantes nitrogenados enfrenta uma série de desafios significativos, que vão desde a gestão ambiental até a saúde pública. À medida que a demanda por alimentos cresce e os impactos ambientais e de saúde se tornam mais evidentes, a necessidade de pesquisa e inovação para enfrentar esses desafios torna-se crucial.

8.1. Necessidade de pesquisa e inovação

A pesquisa e a inovação são essenciais para superar os desafios associados ao uso de fertilizantes nitrogenados e melhorar a sustentabilidade agrícola. Existem várias áreas chave onde o avanço científico e tecnológico pode contribuir significativamente:

- **Desenvolvimento de Novos Tipos de Fertilizantes:** Foco na criação de fertilizantes mais eficientes e menos prejudiciais, como os de liberação controlada, com potencial para reduzir perdas de nitrogênio.
- **Tecnologias de Aplicação Melhoradas:** Inovações como sensores de solo e sistemas de aplicação de precisão para aumentar a eficiência e reduzir impactos ambientais.
- **Integração de Práticas de Manejo Sustentável:** Pesquisa em rotação de culturas e uso de culturas de cobertura para melhorar a saúde do solo e reduzir o uso de fertilizantes nitrogenados.
- **Acompanhamento e Modelagem Ambiental:** Desenvolvimento de modelos para simular e gerenciar impactos dos fertilizantes nitrogenados, ajudando na tomada de decisões.

- **Impactos na Saúde Humana:** Investigação sobre os efeitos na saúde, incluindo contaminação alimentar e exposição ocupacional, para mitigar riscos.
- **Educação e Formação:** Capacitação de agricultores e profissionais para adotar novas tecnologias e práticas de manejo sustentável.
- **Políticas e Regulações:** Adaptação de políticas com base em avanços científicos para garantir a sustentabilidade e eficiência no uso de fertilizantes nitrogenados.

O avanço da pesquisa e inovação traz uma visão otimista para a melhoria da gestão de fertilizantes nitrogenados, combinando novas tecnologias e práticas sustentáveis. Colaboração entre pesquisadores, agricultores e legisladores será essencial para implementar inovações e equilibrar produtividade agrícola com a proteção ambiental e da saúde humana. A continuidade da pesquisa e adaptação a novas descobertas serão fundamentais para alcançar soluções sustentáveis.

8.2. Qual será o nosso futuro?

Finalizo este capítulo com uma pergunta que pode ter várias respostas, mas, o importante é nos dedicarmos ao hoje, cuidando para que seja possível ter um futuro.

6. Referências

1. ME TRENKEL, Trenkel. **Slow-and controlled-release and Stabilized Fertilizers: an option for enhancing nutrient use efficiency in agriculture.** International Fertilizer Industry Association (IFA), 2021.
2. COSKUN, Devrim et al. Nitrogen transformations in modern agriculture and the role of biological nitrification inhibition. **Nature plants**, v. 3, n. 6, p. 1-10, 2017.
3. PAHALVI, Heena Nisar et al. Chemical fertilizers and their impact on soil health. **Microbiota and Biofertilizers, Vol 2: Ecofriendly tools for reclamation of degraded soil environs**, p. 1-20, 2021.

4. CASSIM, Bruno Maia Abdo Rahmen et al. Nitrogen fertilizers technologies for corn in two yield environments in South Brazil. **Plants**, v. 11, n. 14, p. 1890, 2022.
5. SERÔDIO, Gonçalo Alexandre Setúbal et al. **Nitritos e nitratos nos alimentos e possíveis riscos para a saúde**. 2022. Tese de Doutorado.
6. VIEIRA, Rosana Faria. Ciclo do nitrogênio em sistemas agrícolas. 2017.
7. MINATO, Evandro Antonio et al. Controlled-release nitrogen fertilizers: characterization, ammonia volatilization, and effects on second-season corn. **Revista Brasileira de Ciência do Solo**, v. 44, p. e0190108, 2020.
8. GUELFY, Douglas. Fertilizantes nitrogenados estabilizados, de liberação lenta ou controlada. **Piracicaba: IPNI**, 2017.
9. MOTA, Murilo Renan et al. Fontes estabilizadas de nitrogênio como alternativa para aumentar o rendimento de grãos ea eficiência de uso do nitrogênio pelo milho. **Revista Brasileira de Ciência do Solo**, v. 39, n. 2, p. 512-522, 2015.
10. REETZ, Harold F. Fertilizantes e seu uso eficiente. **São Paulo: ANDA**, 2017.
11. LOMBO CELIS, Lady Johanna et al. Análisis de los Impactos ambientales ocasionados por el uso de los fertilizantes nitrogenados, en el cultivo de papa en el Municipio de Zipaquirá. 2021.
12. FERNANDES, MARIANA CS et al. Avaliação do consumo, produção, mercado mundial e impactos ambientais na indústria de fertilizantes nitrogenados. In: **Congresso Brasileiro de sistemas particulados**. 2022.
13. SOUZA, Taylor Lima de et al. Ammonia and carbon dioxide emissions by stabilized conventional nitrogen fertilizers and controlled release in corn crop. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 41, n. 5, p. 494-510, 2017.
14. MAHMUD, Kishan et al. Nitrogen losses and potential mitigation strategies for a sustainable agroecosystem. **Sustainability**, v. 13, n. 4, p. 2400, 2021.
15. CAVALINI, R. M. et al. Determinação do teor de nitrogênio em fertilizantes nitrogenados utilizando dois métodos. 2013.
16. GALLOWAY, James N. et al. The nitrogen cascade. **Bioscience**, v. 53, n. 4, p. 341-356, 2003.
17. MARTÍNEZ-DALMAU, Javier; BERBEL, Julio; ORDÓÑEZ-FERNÁNDEZ, Rafaela. Nitrogen fertilization. A review of the risks associated with the inefficiency of its use and policy responses. **Sustainability**, v. 13, n. 10, p. 5625, 2021.

18. KANTER, David R. et al. Nitrogen pollution policy beyond the farm. **Nature Food**, v. 1, n. 1, p. 27-32, 2020.
19. DE VRIES, Wim. Impacts of nitrogen emissions on ecosystems and human health: A mini review. **Current Opinion in Environmental Science & Health**, v. 21, p. 100249, 2021.
20. TOWNSEND, Alan R. et al. Human health effects of a changing global nitrogen cycle. **Frontiers in Ecology and the Environment**, v. 1, n. 5, p. 240-246, 2003.
21. CALIGARIS, Bruno Santos Abreu et al. A importância do Plano Nacional de Fertilizantes para o futuro do agronegócio e do Brasil. 2022.
22. GOMES, M. A. F.; SOUZA, M. D. de; BOEIRA, R. C.; TOLEDO, L. G. de. **Nutrientes vegetais no meio ambiente: ciclos biogeoquímicos, fertilizantes e corretivos**. Jaguariúna: Embrapa Meio Ambiente, 2000. 50p. (Embrapa Meio Ambiente. Documentos, 18).

Autores

Jeniffer dos Santos Domingues

Programa de Pós graduação em Bioquímica, Universidade Estadual de Maringá

Etanol de segunda geração: energia limpa para o futuro do planeta

Fernanda Cortez da Silva

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2.c4>

Resumo

Os biocombustíveis oferecem uma alternativa energética limpa e econômica para mitigar o efeito estufa e o aquecimento global. O bioetanol, derivado de plantas como a cana-de-açúcar, pode ser obtido de duas maneiras: a partir de sacarose e amido (etanol de primeira geração) ou de biomassa lignocelulósica (etanol de segunda geração). A biomassa lignocelulósica é composta estruturalmente por celulose, hemicelulose e lignina, que conferem rigidez e resistência às plantas. Essa resistência, chamada de recalcitrância, das paredes celulares dificulta a conversão em bioetanol. Soluções biotecnológicas encontradas incluem plantas modificadas geneticamente para criar lignocelulose menos recalcitrante e microrganismos que produzem coquetéis enzimáticos para facilitar a sua degradação. Reduzir a lignina aumenta a sacarificação, mas diminuir a produtividade da biomassa. Outra abordagem interessante, sem utilizar engenharia genética, é o uso de inibidores químicos que bloqueiam as enzimas envolvidas na via de formação da lignina. Pesquisas apontam que esses inibidores podem alterar a composição de lignina, favorecendo a sacarificação. Em um futuro próximo, a aplicação desses compostos em campo pode reduzir a quantidade de enzimas necessárias e os custos na produção do etanol de segunda geração, além de outros produtos de biorrefinaria.

Palavras-chave: biocombustíveis; sacarificação; energias renováveis.

Abstract

Biofuels offer a clean and economical energy alternative to mitigate the greenhouse effect and global warming. Bioethanol, derived from plants such as sugarcane, can be obtained in two ways: from sucrose and starch (first-generation ethanol) or from lignocellulosic biomass (second-generation ethanol). Lignocellulosic biomass is structurally composed of cellulose, hemicellulose and lignin, which give plants rigidity and resistance. This resistance, called recalcitrance, of the cell walls makes conversion to bioethanol difficult. Biotechnological solutions have been found to include genetically modified plants to create less recalcitrant lignocellulose and microorganisms that produce enzyme cocktails to facilitate its degradation. Reducing lignin increases saccharification but decreases biomass productivity. Another interesting approach, without using genetic engineering, is the use of chemical inhibitors that block the enzymes involved in the lignin formation pathway. Research indicates that these inhibitors can alter the composition of lignin, favoring saccharification. In the near future, the application of these compounds in the field may reduce the amount of enzymes needed and the costs in the production of second-generation ethanol, as well as other biorefinery products.

Keywords: biofuels; saccharification; renewable energy.

1. Introdução

O aumento acelerado das emissões globais de gases do efeito estufa estão sendo cada vez mais frequentemente abordados nos noticiários e no dia-a-dia, de modo que as discussões acerca desses temas se tornem cada vez mais necessárias e inadiáveis. A Conferência das Nações Unidas sobre Mudanças Climáticas (COP28), realizada em 2023, firmou um acordo que “sinaliza o ‘início do fim’ da era dos combustíveis fósseis, estabelecendo as bases para uma transição rápida, justa e equitativa, sustentada por cortes profundos de emissões e financiamento ampliado.”¹

Sendo assim, com o objetivo abrangente de manter o limite da temperatura global de 1,5°C ao alcance, além de outras metas discutidas na COP28, o debate acerca das energias renováveis e transição dos combustíveis fósseis ganha cada vez mais força. Embora a geração de eletricidade renovável possa ser alcançada usando energia solar, nuclear, eólica, geotérmica e hidrelétrica, esses recursos não biológicos não nos fornecem substitutos sustentáveis para o petróleo. O petróleo serve como principal matéria-prima para a produção de combustíveis líquidos para transporte global, bem como produtos químicos e manufatura.²

A maioria dos biocombustíveis é atualmente produzida pela fermentação de sacarose ou amido derivados de plantas, ou pela transesterificação de óleos vegetais. Porém, a crescente demanda global por alimentos e as limitações da expansão agrícola desencoraja o aumento da produção desses biocombustíveis de “primeira geração”, ou seja, ocorre através da fermentação de culturas energéticas como o milho, soja e cana-de-açúcar. Uma importante alternativa biotecnológica é a utilização de biocombustíveis mais sustentáveis com base em biomassa vegetal lenhosa (lignocelulósica) não alimentar, também conhecido como biocombustível de “segunda geração”. O maior desafio está na extração de açúcares fermentáveis da biomassa lignocelulósica de forma barata o suficiente para permitir a produção de biocombustível com custo competitivo.²

A produção de biocombustíveis de segunda geração com biomassa lignocelulósica não comestível pode reduzir as preocupações enfrentadas pelos biocombustíveis convencionais e fornecer alternativas limpas e econômicas a

longo prazo.³ Até 2050, estima-se que o uso de bioenergia deve aumentar pelo menos quatro vezes para reduzir as emissões mundiais de CO₂ em 50%.¹²

A biomassa lignocelulósica engloba cascas de coco, resíduos de algodão, bagaço de cana-de-açúcar, trigo, arroz, palha de milho, resíduos de madeira florestal e papéis usados. A produção de bioetanol por meio dessas matérias-primas pode ser um substituto atraente para a queima de restolho desses resíduos.³

Desta forma, muitos laboratórios ao redor do mundo estão se esforçando para encontrar o próximo grande avanço na utilização de recursos naturais, visando a exploração da biomassa como uma alternativa sustentável.³ O presente artigo busca explicar em detalhes a estratégia promissora para adaptar a lignina em culturas de bioenergia, permitindo uma produção mais econômica de biocombustíveis a partir da biomassa lignocelulósica, favorecendo a transição dos combustíveis fósseis e mantendo o controle das metas climáticas globais para os próximos anos.

2. Adaptações das Plantas

As plantas são organismos vivos autótrofos, ou seja, são capazes de fazer suas próprias moléculas carregadas em energia a partir de moléculas inorgânicas simples. Os autótrofos considerados mais bem-sucedidos foram aqueles nos quais se desenvolveu um sistema que utiliza a energia solar direta, processo conhecido como fotossíntese, e que alterou a atmosfera do planeta, o que levou à evolução da vida.⁴

Os primeiros organismos fotossintetizantes do planeta eram células microscópicas, flutuando abaixo da superfície das águas iluminadas pela luz solar. Ao longo do tempo e em respostas às pressões evolutivas, esses organismos fotossintetizantes, as plantas, foram desenvolvendo características importantes que permitiram com que colonizassem a terra firme e possibilitaram sua vida na Terra.⁴

Essas características podem ser anatômicas, como exemplo a epiderme, parede celular resistente, estômatos (no qual ocorrem as trocas gasosas), sistema condutor constituído por xilema e floema (transporte de água, minerais

e produtos da fotossíntese), crescimento primário (aumento em comprimento) e secundário (aumento em espessura)⁴; ou fisiológicas, onde as plantas desenvolveram uma série de vias metabólicas especializadas que as ajudaram a lidar com os novos estresses.

O metabolismo vegetal, portanto, é dividido em metabolismo primário, constituído por processos como a fotossíntese, respiração, biossíntese de carboidratos, lipídios e proteínas, assimilação de nutrientes, entre outros que são necessários para o crescimento, reprodução e sobrevivência das plantas. Já o metabolismo secundário é constituído por processos como a via dos fenilpropanóides, antocianinas, alcalóides, terpenos, taninos, flavonóides e isoflavonóides, entre outros, os quais geram compostos secundários que exercem funções ecológicas relevantes como protetores contra ataques de herbívoros e patógenos, atrai espécies polinizadoras, ajuda na dispersão das sementes e também na interação planta-planta.⁵

Estima-se que existam cerca de 450.000 compostos secundários distribuídos amplamente no reino vegetal, onde cerca de 200.000 são conhecidos e agrupados de acordo com suas semelhanças. Os compostos fenólicos incluem flavonóides, cumarinas e ácidos fenólicos simples.⁵

Em geral, o termo composto fenólico abrange uma gama de substâncias que possuem em comum um anel aromático (compostos orgânicos cíclicos e planares que possuem ligações duplas alternadas) ligado a uma ou mais moléculas de hidroxila (formado por um átomo de hidrogênio e um átomo de oxigênio). Essas substâncias tendem a ser solúveis em água e é comumente associada a açúcares.⁶

Uma das funções mais relevantes dos chamados compostos fenólicos é desempenhada nos processos de comunicação entre as plantas. As plantas se comunicam de forma notável com outras plantas e também com outros organismos. Esses compostos são conhecidos como compostos alelopáticos (ou aleloquímicos), e podem ser exsudados, lixiviados, exalados ou também liberados pela degradação de raízes, folhas e caules. Os compostos fenólicos podem estimular ou inibir o crescimento de plantas vizinhas, favorecendo o crescimento de espécies simbióticas e inibindo o crescimento de plantas

concorrentes. Podem atuar nas plantas atraindo bactérias simbióticas, micorrizas e inibindo patógenos e predadores.⁵

A lignina é um polímero (molécula composta de várias unidades repetíveis, os monômeros) complexo formada por vários compostos fenólicos simples e que confere alta resistência mecânica à parede celular vegetal.⁵ Depois da celulose, a lignina é o segundo biopolímero mais abundante do planeta, e essa capacidade de síntese da lignina tem sido fundamental para a adaptação evolutiva das plantas no ambiente terrestre.^{7,8}

A deposição de lignina na parede celular proporcionou às primeiras plantas terrestres a rigidez necessária para ficar em pé, fortaleceu as células responsáveis pelo transporte de água de longa distância e permitiu que essas plantas aumentassem consideravelmente seu tamanho em comparação ao seu grupo irmão, as briófitas. Além disso, a aleatoriedade das ligações na lignina a tornam um dos biopolímeros mais difíceis de degradar, o que contribui para uma barreira defensiva forte contra patógenos e herbívoros que logo coevoluiriam com as plantas vasculares.^{7,8}

Por ser uma molécula difícil de ser degradada, esse processo acontece lentamente, o que ocasionou grandes quantidades de carbono atmosférico fixados pelas plantas terrestres pioneiras, resultando na queda significativa dos níveis de CO₂ atmosférico e aumento correspondente nos níveis de O₂. A biomassa rica em lignina enterrada em pântanos e turfeiras há milhões de anos atrás fossilizou-se para se tornar carvão (período Carbonífero), a reserva de combustível fóssil mais amplamente distribuída e que impulsionou muito a industrialização humana.⁸ A lignificação é um importante reservatório de carbono nas plantas, o que representa até 30% da biomassa total produzida na atmosfera.⁷

A parede celular, onde há a deposição de lignina nas plantas, é composta também em sua maioria por açúcares, os polissacarídeos (>90%), conhecidos como celulose, hemicelulose e pectinas, além de outros compostos em menor quantidade. A celulose é um carboidrato insolúvel em água, cuja estrutura fibrosa permite a manutenção da integridade estrutural. As pectinas possuem papel na expansão, resistência, porosidade, adesão e sinalização intercelular.⁹ Devido à estrutura da parede celular vegetal, onde há a presença de uma matriz de lignina

e os polissacarídeos estão imersos, é o principal obstáculo na desconstrução da parede e utilização dos açúcares para a produção de biocombustíveis.¹⁰

3. O Avanço das Pesquisas

Durante anos, as pesquisas foram dedicadas a clonar os genes envolvidos na biossíntese dos principais monômeros que compõem a lignina, com o propósito de reduzir a produção ou modificar seu equilíbrio, a fim de facilitar a deslignificação. Entretanto, essa diminuição da lignina no processo de desenvolvimento da planta pode resultar em crescimento alterado, menor resistência a pragas e outros problemas ambientais.¹⁰

A ligação entre a lignina e os polissacarídeos na parede celular reduz fortemente o acesso das enzimas que degradam os açúcares da parede celular, esse fenômeno é conhecido como recalitrância.³ Sendo assim, a via metabólica responsável pela biossíntese da lignina é um alvo importante a ser estudado para diminuir os problemas causados por essa recalitrância.¹¹

A composição química da biomassa lignocelulósica é em sua maioria 35–50% de celulose, 20–35% de hemicelulose e 10–25% de lignina. Os açúcares estruturais compreendem cerca de 75% da lignocelulose e podem ser convertidos em açúcares fermentáveis em uma plataforma de etanol de segunda geração¹¹. A eficiência da extração em etanol de segunda geração é determinada pela degradação dos açúcares complexos (processo conhecido como sacarificação) e a lignina em monômeros simples.³

Para que o processo de sacarificação seja eficiente, são necessários pré-tratamento eficazes para remover a lignina, seguida da digestão enzimática e fermentação da levedura para a produção do etanol.¹² Uma variedade de métodos de pré-tratamento foi aplicada para a produção de bioetanol a partir da biomassa que, em geral, se enquadram em processos físicos, químicos, físico-químicos e biológicos.³ Porém, são processos considerados caros. Portanto, duas abordagens são avaliadas: a primeira consiste em perturbar a via de biossíntese da lignina e a segunda consiste em redesenhar estruturalmente a molécula da lignina.¹¹

Pesquisas extensas foram realizadas para capturar o máximo de açúcares fermentáveis, com o objetivo de reduzir o consumo de produtos químicos e energia caros, produzir subprodutos valiosos e diminuir o custo de produção e purificação do processo de produção do bioetanol.³ Assim como as refinarias de petróleo que separam as frações do petróleo para obter diferentes combustíveis e produtos químicos, as futuras biorrefinarias, para serem economicamente viáveis, devem superar a recalcitrância da lignocelulose e separar seus diferentes constituintes (celulose, hemiceluloses, lignina e outros componentes menores) para obter diferentes produtos de valor agregado. A celulose tem um grande mercado na fabricação de papel, e seu futuro também incluirá a produção de outros produtos químicos além do etanol.¹⁰

Um grupo de pesquisas vêm desenvolvendo uma abordagem alelopática, ou seja, a utilização de compostos naturais não tóxicos ou compostos sintéticos altamente biodegradáveis, que são capazes de modificar a biossíntese de lignina e melhorar a sacarificação de culturas de bioenergia, forragem ou resíduos de culturas. Esse método possui maior vantagem com relação às culturas geneticamente modificadas, pois aproveita a fisiologia natural da planta para promover alterações desejadas. A aplicação desses compostos pode melhorar a sacarificação sem introduzir riscos ecológicos ou alimentares.¹¹

Algumas formas de utilização desses compostos alelopáticos de enzimas envolvidas na via de formação da lignina foram testadas. Dentre elas, a investigação do mecanismo de ação de compostos que são capazes de inibir as enzimas que participam da via de formação da lignina, sem alterar o crescimento da planta. Além disso, novas técnicas estão sendo utilizadas para descobrir novos inibidores, como abordagens computacionais, bioquímicas e fisiológicas.¹³

Estudos realizados com os inibidores mostram que, quando pulverizados em estágios iniciais de desenvolvimento em plantas jovens, melhoram a sacarificação da biomassa, porém sem afetar o desenvolvimento na fase madura, ou seja, sem diminuir a produtividade das plantas.¹³ Estudos estão sendo realizados tanto *in vitro*, em plantas de laboratório, como em campo, e essas descobertas sugerem uma nova abordagem biotecnológica para aumentar

e melhorar a sacarificação, com o objetivo de enfrentar os desafios no campo emergentes da agroenergia.¹¹

As tecnologias que estão sendo estudadas apresentam várias vantagens, no entanto há uma necessidade de desenvolver um processo ecologicamente correto e economicamente viável para a digestão de polímeros complexos em açúcares simples, seguido pela fermentação em um único reator.³ Sendo assim, uma visão científica clara sobre como controlar as propriedades da biomassa lignocelulósica para a produção de bioetanol ainda é distante. No entanto, com os investimentos e o avanço cada vez mais amplo das pesquisas logo resultará em tecnologias que serão importantes para o progresso no campo do bioetanol de segunda geração, além de outros produtos de biorrefinaria.¹¹

4. Referências

1. UNFCCC. First Global Stocktake. United Nations, 2023.
2. MARRIOTT, P. E. *et al.* Unlocking the potential of lignocellulosic biomass through plant science. **New Phytologist**, [S.L.], v. 209, n. 4, p. 1366-1381, 7 out. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/nph.13684>.
3. MACHINENI, L. Lignocellulosic biofuel production: review of alternatives. **Biomass Conversion And Biorefinery**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 779-791, 3 jun. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13399-019-00445-x>.
4. Raven | Biologia vegetal / Ray F. Evert e Susan E. Eichhorn; revisão técnica Jane Elizabeth Kraus; tradução Ana Claudia M. Vieira... [et.al.]. – 8. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
5. MARCHIOSI, R. *et al.* Biosynthesis and metabolic actions of simple phenolic acids in plants. **Phytochemistry Reviews**. Springer Science+Business Media B.V., , 1 ago. 2020.
6. HARBORNE, J. B.. Phenolic Compounds. **Phytochemical Methods**, [S.L.], p. 33-88, 1973. Springer Netherlands. http://dx.doi.org/10.1007/978-94-009-5921-7_2.
7. BOERJAN, W. *et al.* Lignin Biosynthesis. **Annual Review Of Plant Biology**, v. 54, n. 1, p. 519-546, jun. 2003.
8. WENG, J. K.; CHAPPLE, C. The origin and evolution of lignin biosynthesis. **New Phytologist**, v. 187, n. 2, p. 273–285, 1 jul. 2010.

9. HOUSTON, K. *et al.* The Plant Cell Wall: a complex and dynamic structure as revealed by the responses of genes under stress conditions. *Frontiers In Plant Science*, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-18, 10 ago. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpls.2016.00984>.
10. MARTÍNEZ, Ángel T *et al.* Enzymatic delignification of plant cell wall: from nature to mill. **Current Opinion In Biotechnology**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 348-357, jun. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2009.05.002>.
11. MARTARELLO, D. C. I. *et al.* The known unknowns in lignin biosynthesis and its engineering to improve lignocellulosic saccharification efficiency. **Biomass Conversion And Biorefinery**, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 2497-2515, 21 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13399-021-01291-6>.
12. WANG, Yanting *et al.* Genetic modification of plant cell walls to enhance biomass yield and biofuel production in bioenergy crops. **Biotechnology Advances**, [S.L.], v. 34, n. 5, p. 997-1017, set. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.06.001>.
13. DOS SANTOS, W. D. *et al.* Natural lignin modulators improve lignocellulose saccharification of field-grown sugarcane, soybean, and brachiaria. **Biomass and Bioenergy**, v. 168, p. 106684, 2023.

Autores

Fernanda Cortez da Silva

Programa de Pós graduação em Bioquímica, Universidade Estadual de Maringá

Biorremediação com fungos - um tratamento natural para poluição

Sarah de Oliveira Vicente

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2.c5>

Resumo

A biorremediação é uma alternativa limpa e eficiente para o tratamento de áreas poluídas (solos, águas, efluentes) podendo ser feita tanto in situ (no próprio local) quanto ex situ (fora do local). Para realizar a biorremediação, pode-se usar plantas, bactérias e também fungos. Esses organismos irão metabolizar os poluentes com seu aparato enzimático e transformar, atenuar ou até mesmo eliminar os contaminantes presentes. Porém nem sempre isso é possível, como no caso de metais pesados, onde eles são removidos, mas não conseguem ser transformados. Devido a crescente poluição causada por diversas indústrias, mineração, defensivos e fertilizantes químicos, fármacos, aterros sanitários, entre outros contaminantes é necessário fazer o tratamento das áreas afetadas, pois a contaminação influencia nos ecossistemas, já que graças a poluição, pode haver diminuição e até extinção de diversas espécies importantes para o equilíbrio ambiental. Por conta disso, usar fungos para descontaminação é uma ótima alternativa, pois eles são, na grande maioria, altamente toleráveis a contaminantes, graças às enzimas como as peroxidases, lacases, ligninases e celulases, que possuem estruturas químicas que conseguem ligar-se aos contaminantes e transformá-los em outros componentes que podem ser menos tóxicos ou ainda degradá-los completamente. Além disso, usar fungos para a biorremediação é economicamente viável.

Palavras- chaves: Biorremediação, contaminantes, fungos, enzimas.

Abstract

Bioremediation is a clean and efficient alternative for the treatment of polluted areas (soil, waters, wastewater) and it can be done in situ (in the place) or ex situ (outside the place). The process of bioremediation can be done with plants, bacteria and fungi, where these organisms will metabolize the pollutants with their enzymatic apparatus and transform, attenuate or even eliminate the present contaminants. But this isn't always possible, as in the case of heavy metals, they are removed, but can't be transformed. Due the growing pollution caused by industries, mineration, chemical pesticides and fertilizers, pharmaceuticals, landfills, dyes, and others contaminants the treatment of the affected areas is necessary because the contamination influences the ecosystem, once due the pollution can lead to the diminution or even the extinction of several important species to the environmental balance. Thus, using fungi, to do the decontamination it's a great alternative, because the vast majority of the fungi are highly tolerable to contaminants, due the peroxidases, laccases, ligninases, and cellulases enzymes that have chemical structures that can bind to the contaminants and transform them in other compounds that can be less toxic or even degrade them entirely. In addition, using fungi to do the bioremediation is economically viable.

Key words: Bioremediation, contaminants, fungi, enzymes.

1. Introdução

A busca pelo desenvolvimento é algo que move o ser humano desde o começo da civilização, porém este desenvolvimento com o passar dos anos foi se tornando cada vez mais acelerado e acarretou alguns problemas perceptíveis nos dias atuais. A grande demanda humana por diversos recursos e a exploração acelerada de fontes não renováveis de energia gerou muita poluição tanto em solos, quanto nas águas (rios, mares e efluentes) e isso foi causado por diversos xenobióticos (xeno= estranho, biótico= vida, ou seja, qualquer composto estranho a um sistema biológico) como os metais pesados residuais de diversos tipos de indústrias e da mineração, petróleo e seus derivados, corantes, pesticidas, produtos químicos como fertilizantes, defensivos agrícolas e solventes, fármacos, produtos cosméticos, resíduos plásticos, esgoto doméstico e industrial, entre outros. Esses xenobióticos trazem diversos malefícios para o ecossistema, já que muitas vezes ocorre acúmulo dos mesmos em lugares indevidos, sem descarte correto e sem tratamento. Com isso, pode haver um desequilíbrio no ecossistema, pois compromete a interação das espécies, podendo levar a perda de biodiversidade. A perda de biodiversidade reduz a resiliência dos ecossistemas e compromete sua capacidade de fornecer serviços ecológicos essenciais¹.

Considerando este problema, busca-se uma forma de solucioná-lo ou diminuí-lo de alguma forma. Existem muitas abordagens para realizar o tratamento de áreas afetadas, porém estes métodos nem sempre são efetivos e limpos, ecologicamente falando. A partir disso, entra em ação a biorremediação, um processo que organismos vivos, plantas ou microrganismos são utilizados tecnologicamente para remover ou remediar poluentes no ambiente² e também a fitorremediação (fito= planta, remediação= correção) envolve o emprego de plantas, sua microbiota associada e de amenizantes do solo³. Quase todas as plantas são capazes de absorver, sequestrar e/ou degradar contaminantes⁴ do solo, água e sedimentos através da sua fisiologia. De forma similar, os microrganismos também podem auxiliar na biorremediação, atuando como biodegradadores dos contaminantes. Os biodegradadores podem pertencer a diferentes grupos taxonômicos como, algas, bactérias, fungos e protozoários^{5 6}. E existem diversos microrganismos que apresentam potencial metabólico⁷.

para serem utilizados nos processos de biorremediação, dentre eles, gêneros de bactérias como *Azospirillum*, *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Bacillus*, *Arthrobacter*, *Streptomyces*, *Nocardia* e de fungos como *Mucor*, *Fusarium*, *Chaetomium*, *Phanerochaete* e *Trametes*⁸.

2. Tipos de biorremediação

Como citado, existem diversas formas de fazer a biorremediação e a figura 1 ilustra isso. Essa tecnologia não é algo novo, por séculos civilizações têm usado biorremediação natural no tratamento de efluentes, mas o uso intencional para a redução de resíduos perigosos é um desenvolvimento mais recente⁹. A primeira biorremediação propriamente dita foi feita pelo engenheiro de petróleo George M. Robinson em 1960 no estado da Califórnia, Estados Unidos. Ele usou microrganismos para mitigar (suavizar) os efeitos causados por um vazamento de petróleo comercial. A biorremediação apresenta diversos benefícios, é ecologicamente correta, efetiva e essa degradação ocorre ainda a um custo baixo e é menos complexa que outras formas de descontaminação, como incineração e lavagem de solo¹⁰. Para uma biorremediação ser efetiva, deve-se considerar a molécula que será degradada, o microrganismo utilizado deve conseguir metabolizar o xenobiótico em um produto seguro, atóxico e deve apresentar bom custo benefício. Parâmetros como pH, temperatura, nutrientes e oxigênio disponível também são importantes para haver uma boa biorremediação e irão mudar de acordo com o microrganismo utilizado e por conta disso, é necessário realizar a bioprospecção.

A bioprospecção consiste na identificação, avaliação e exploração sistemática da diversidade de vida existente em determinado local e tem por objetivo a busca de recursos genéticos para fins comerciais. Se tratando de microrganismos, engloba, principalmente, estratégias para exploração da fração cultivável e da fração não-cultivável da biodiversidade microbiana¹¹. E este processo é importante, pois através dele pode-se entender o comportamento do microrganismo estudado e desta forma direcioná-lo para o melhor tipo de biorremediação ou então o descarte da possibilidade de usá-lo.

A biorremediação pode ser feita de duas maneiras, *in situ* e *ex situ*. Quando realizada *in situ*, ela será feita na área que foi contaminada e pode usar os microrganismos do próprio local e quando realizada *ex situ*, será realizado o tratamento fora da área contaminada, em um laboratório, por exemplo.

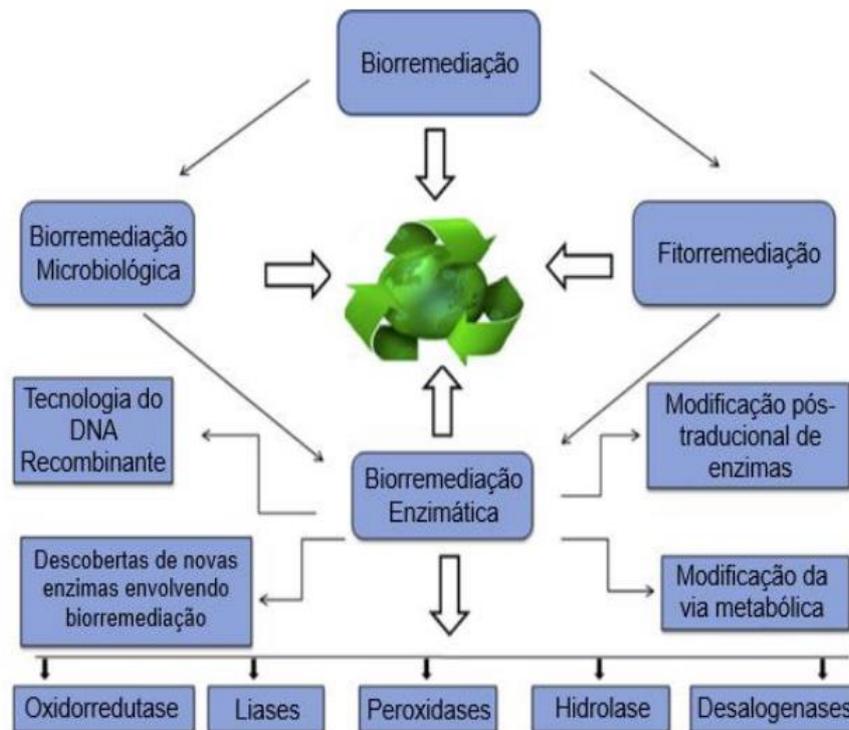


Figura 1. Esquema de metodologias usadas para biorremediação. Fonte: Adaptado de SHARMA, DANGI & SHUKLA (2018)¹².

Os principais tipos de biorremediação são: Fitorremediação, bioestimulação (estimulação do crescimento dos microrganismos naturais da área afetada para uma performance mais rápida e mais eficiente), bioaumentação (aplicação dos microrganismos na área afetada), landfarming (inserção do resíduo oleoso que contém o carbono orgânico concentrado na superfície do solo contaminado para promover a sua biodegradação), biorreatores (transformam materiais com o auxílio de microrganismos), além de bioventilação (introdução de ar diretamente no solo), biopilhas (empilhamento de solos contaminados, onde haverá a simulação da atividade microbiana aeróbia acelerando a degradação do poluente através de aeração, adição de nutrientes e correção de umidade), compostagem (reciclagem de material orgânico) e

biorremediação passiva (atuação normal dos microrganismos, portanto lenta), porém estas três últimas técnicas geralmente são menos empregadas. Foi separado algumas dessas técnicas em *ex situ* e *in situ* na figura abaixo.



Figura 2. Alguns tipos de biorremediação. Fonte: A autora.

Em todas essas técnicas podem ser empregados os fungos, para serem agentes biorremediadores e quando isso é feito, a técnica é denominada micorremediação (mico= fungo, remediação=correção).

3. Micorremediação, a biorremediação com fungos.

Os fungos são microrganismos muito estudados em diversas áreas, principalmente na biorremediação, pois eles possuem diversas características as quais os cientistas conseguem avaliar seu potencial como agentes biorremediadores. Eles fazem parte do reino Fungi, um reino pertencente ao domínio dos eucariotos, como apresentado na figura 3. Os principais filos são: Ascomiceto, Basidiomiceto, Glomeromiceto, Quitridiomiceto e Zigomiceto. O número de espécies de fungos descritas é de apenas aproximadamente 1 milhão¹³, mas o número total de espécies de fungos é estimado entre 2 a 4 milhões¹⁴.

Eles desempenham um importante papel como degradadores de diversos tipos de matéria orgânica na natureza, desempenhando um papel principal na reciclagem de energia e nutrientes, influenciando a composição da comunidade de plantas através de relações simbióticas¹⁵. Essa degradação é uma forma dos fungos se alimentarem e crescerem, assim eles conseguem realizar a transformação desses materiais orgânicos complexos em água e CO₂ (dióxido

de carbono). Além disso, os fungos conseguem crescer em condições e ambientes adversos, como em déficit de nutrientes, diferentes temperaturas e presença de poluentes, conferindo maior resistência quando estão em ambientes contaminados.

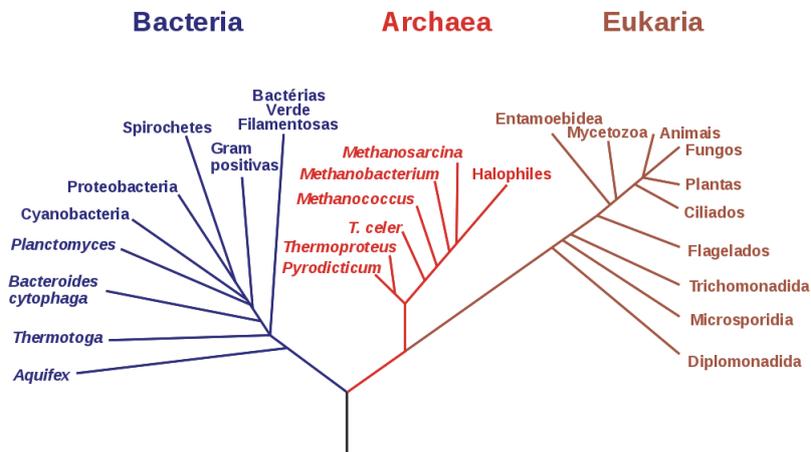


Figura 3. Árvore filogenética. Fonte: Eric Gaba, 2008.

Um dos principais motivos pelo qual os fungos são ótimos degradadores, é por conta de seu metabolismo, que é bem complexo e possui diversos tipos de enzimas, como as enzimas extracelulares lignina-peroxidase, manganês-peroxidase e lacase. Essas enzimas são lignolíticas, ou seja, conseguem degradar a lignina, um composto complexo e graças ao seu maquinário enzimático intra e extracelular e sua habilidade de excretar ácidos, os fungos são capazes de atacar e metabolizar uma grande gama de classes de compostos poluentes inorgânicos e orgânicos^{16 17 18}. Enzimas de fungos normalmente são caracterizadas por baixa especificidade do substrato¹⁹. E contra intuitivamente, isso dá uma vantagem, porque as enzimas não-específicas catalisam uma grande gama de reações possibilitando os fungos a usarem uma vasta gama de compostos como carbono e fonte de energia²⁰. Assim, eles conseguem degradar completamente ou realizar a biotransformação dos poluentes em compostos menos tóxicos. Para obter uma otimização do processo usando as enzimas, é possível realizar a imobilização das mesmas por diversas técnicas como: confinamento, encapsulação, adsorção (via troca iônica), ligação covalente e reticulação. A fim de aumentar a estabilidade operacional e atividade destas

enzimas, de forma que suportem as condições de operação mais severas, utiliza-se a estratégia de imobilização²¹.

Os fungos possuem uma estrutura chamada hifa, importante para a sua fixação ao solo, absorção dos nutrientes e graças a elas, pode haver a frutificação dos fungos (formação dos cogumelos). Além disso, ela traz mais benefícios para os fungos, pois por conta da presença das hifas há uma área superficial maior, facilitando a absorção e a degradação dos poluentes no solo ou água.

As principais espécies utilizadas em micorremediação no geral são os descritos na tabela:

Tabela 1. Espécies, filo e função dos fungos mais utilizados em micorremediação.

Espécies de fungos mais usados em micorremediação	Filo e função
<i>Phanerochaete chrysosporium</i>	Basidiomiceto. Degrada lignina e celulose. Decompõe dioxinas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs)
<i>Trametes versicolor</i>	Basidiomiceto. Degrada diversos poluentes como HAPs e pesticidas.
<i>Aspergillus niger</i>	Ascomiceto. Degrada* metais pesados e também compostos orgânicos
<i>Fusarium solani</i>	Ascomiceto. Degrada pesticidas e contaminantes orgânicos.
<i>Penicillium chrysogenum</i>	Ascomiceto. Degrada poluentes orgânicos, tóxicos e compostos fenólicos.
<i>Pleurotus ostreatus</i>	Basidiomiceto. Degrada HAPs, pesticidas e alguns metais pesados.
<i>Cladosporium cladosporioides</i>	Ascomiceto. Degrada petroquímicos e pesticidas.

*O termo *biorremediação*, no caso dos metais pesados, pode parecer *inapropriado*, já que *nenhum processo pode degradar ou eliminar elementos inorgânicos*, no entanto, em alguns casos sua *imobilização mediada pelos microorganismos pode ser a única forma praticável para proteger águas subterrâneas e a cadeia alimentar de uma contaminação*²². Fonte: a autora.

Os fungos dos gêneros *Candida* e *Trichophyton*, têm se destacado em estudos de biorremediação. Muitas espécies de levedura da *Candida spp.* produzem biossurfactantes, sendo aplicados para micorremediar petróleo, óleo motor, metais tóxicos e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs)^{23 24}. Algumas espécies do fungo filamentosos *Trichophyton spp* se mostraram eficientes na biorremediação de corantes azo têxteis e pentaclorofenol²⁵.

4. Conclusão

Como apresentado, a micorremediação apresenta diversos pontos positivos, principalmente do ponto de vista ecológico, já que os fungos naturalmente são recicladores de matéria orgânica e graças ao seu metabolismo complexo são ótimos degradadores de moléculas de difícil degradação. Sendo desta forma, uma alternativa mais limpa e também eficaz aos métodos químicos e físicos de remediação de áreas contaminadas. Porém, esta abordagem promissora é relativamente nova e com isso é necessário que haja mais estudos nesta área, para que assim os resultados obtidos sejam cada vez mais satisfatórios, o custo de operação diminua e as abordagens sejam mais acessíveis.

5. Referências

1. NAIMAN, R.J. Socio-ecological complexity and the restoration of river ecosystems. *Inland Waters*, v.3, n.4, p.391-410,2013.
2. GAYLARDE, Christine Claire; BELLINASSO, M. D. L.; MANFIO, Gilson Paulo. Biorremediação. *Biotechnologia Ciência & Desenvolvimento*, v. 34, p. 36-43, 2005.
3. ACCIOLY, A. M. A.; SIQUEIRA, J. O. Contaminação química e biorremediação do solo. In: NOVAIS, R. F.; ALVAREZ V.; V. H.; SCHAEFER, C. E. G. R. Tópicos em ciência do solo Viçosa: Sociedade Brasileira de Ciência do Solo, 2000. v. 1. p. 299-352.
4. CUNNINGHAM, S. D.; ANDERSON, T. A.; SCHWAB, A. P. Phytoremediation of soils contaminated with organic pollutants. *Adv. Agron.*, v. 56, p. 55-114, 1996.
5. GHIORSE, W. C.; WILSON, J. L. Microbial ecology of the terrestrial subsurface. *Advances in Applied Microbiology*, San Diego, v. 33, p. 107-172, 1988.

6. MELO, I.S.; AZEVEDO, J.L. *Microbiologia Ambiental*. Embrapa-CNPMA, 1997, 246p.
7. RÉGIS, G. Tratamento eletrolítico das águas residuárias de uma indústria produtora de antioxidante de borracha visando sua biodegradação. 117f. Tese de Mestrado, Universidade Estadual Paulista, 2000.
8. MOREIRA, F. M. S.; SIQUEIRA, J.O. Xenobióticos do solo. *Microbiologia e Bioquímica do Solo*. Cap. 6. p.263-311, 2006.
9. ADAMS, Godleads Omokhagbor; FUFYIN, Prekeyi Tawari; OKORO, Samson Eruke; EHINOMEN, Igelenyah. Bioremediation, biostimulation and bioaugmentation: a review. *International Journal of Environmental Bioremediation & Biodegradation*. v. 3, n. 1, p. 28-39, 2015.
10. MANTZAVINOS, D.; PSILLAKIS, E. Enhancement of biodegradability of industrial wastewaters by chemical oxidation pre-treatment. *J. Chem. Technol. Biotechnol*, v. 79 (5), p. 431–454, 2004.
11. DE ALMEIDA, J. R. M.; COLLARES, D. G.; BARBOSA, PFD. Bioprospecção microbiana. 2015.
12. SHARMA, Babita; DANGI, Arun K.; SHUKLA, P. Contemporary enzyme-based technologies for bioremediation: A review. *Journal of Environmental Management*, v.210, p.10-22.2018.
13. WU, Bing et al. Current insights into fungal species diversity and perspective on naming the environmental DNA sequences of fungi. *Mycology*, v. 10, n. 3, p. 127-140, 2019.
14. HAWKSWORTH, David L.; LÜCKING, Robert. Fungal diversity revisited: 2.2 to 3.8 million species. *Microbiology spectrum*, v. 5, n. 4, p. 10.1128/microbiolspec. funk-0052-2016, 2017.
15. DIGHTON, John. *Fungi in ecosystem processes*. CRC press, 2018.
16. DASHTBAN, Mehdi et al. Fungal biodegradation and enzymatic modification of lignin. *International journal of biochemistry and molecular biology*, v. 1, n. 1, p. 36, 2010.
17. HARMS, Hauke; SCHLOSSER, Dietmar; WICK, Lukas Y. Untapped potential: exploiting fungi in bioremediation of hazardous chemicals. *Nature Reviews Microbiology*, v. 9, n. 3, p. 177-192, 2011.
18. DESHMUKH, Radhika; KHARDENAVIS, Anshuman A.; PUROHIT, Hemant J. Diverse metabolic capacities of fungi for bioremediation. *Indian journal of microbiology*, v. 56, p. 247-264, 2016.
19. EL-GENDI, Hamada et al. A comprehensive insight into fungal enzymes: Structure, classification, and their role in mankind's challenges. *Journal of Fungi*, v. 8, n. 1, p. 23, 2021.

20. HARMS, Hauke; SCHLOSSER, Dietmar; WICK, Lukas Y. Untapped potential: exploiting fungi in bioremediation of hazardous chemicals. *Nature Reviews Microbiology*, v. 9, n. 3, p. 177-192, 2011.
21. TALEKAR, S. et al. Parameters in preparation and characterization of cross linked enzyme aggregates (CLEAs). *RSC Advances*, v. 3, n. 31, p. 12485-12511, 2013.
22. SPROCATI, Anna Rosa et al. Investigating heavy metal resistance, bioaccumulation and metabolic profile of a metallophile microbial consortium native to an abandoned mine. *Science of the total environment*, v. 366, n. 2-3, p. 649-658, 2006.
23. SOARES, I. A. et al. Fungos na biorremediação de áreas degradadas. *Arquivos do Instituto Biológico*, v. 78, n. 2, p. 341-350, 2011.
24. DURVAL, Italo José Batista. Estudo de um biossurfactante produzido por espécies de *Bacillus* isoladas de água do mar e seu potencial para biorremediação de derramamento de petróleo. 2017. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.
25. SANTOS, Gabrielly Karla Silva et al. Isolamento de fungos filamentosos em sistema aberto de tratamento do soro do leite por microalgas. 2023.

Autores

Sarah de Oliveira Vicente

Programa de Pós graduação em Bioquímica, Universidade Estadual de Maringá

A toxicidade dos bisfenóis e a utilização no Brasil

Francielle Cristina Nakamura Manicardi

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2.c6>

Resumo

Os bisfenóis são compostos químicos com dois grupos fenólicos. Um exemplo bem conhecido é o Bisfenol A (BPA), que é sintetizado pela condensação de acetona com dois equivalentes de fenol. Existem outras variantes de bisfenóis, como BPB, BPF, BPE, BPS, BPAF e BPZ. Embora essas moléculas compartilhem uma estrutura básica semelhante, elas diferem em alguns aspectos específicos de sua composição. As pessoas podem ser expostas a esses compostos por meio da pele, ingestão ou inalação. O BPA é responsável por conferir rigidez aos produtos, sendo amplamente utilizado na fabricação de plásticos, lentes de óculos, vernizes epóxi, dispositivos eletrônicos, papéis térmicos, além de instrumentos médicos e odontológicos. Para se proteger de uma possível intoxicação, o organismo realiza um processo chamado glucuronidação. Esse mecanismo ajuda a eliminar toxinas, medicamentos e hormônios através da urina ou bile, contribuindo para o equilíbrio e bom funcionamento do corpo. A exposição ao BPA pode causar anomalias no sistema reprodutor humano, incluindo infertilidade e o desenvolvimento de câncer em órgãos reprodutivos. Devido aos efeitos adversos do BPA na saúde, a legislação tem se tornado cada vez mais restritiva quanto ao seu uso, resultando na substituição gradual do BPA por outros bisfenóis, como o BPF e o BPS.

Palavras-chave: Bisfenóis; Composto químico; Toxicidade.

Abstract

Bisphenols are chemical compounds with two phenolic groups. A well-known example is Bisphenol A (BPA), which is synthesized by the condensation of acetone with two equivalents of phenol. There are other variants of bisphenols, such as BPB, BPF, BPE, BPS, BPAF, and BPZ. Although these molecules share a similar basic structure, they differ in some specific aspects of their composition. People can be exposed to these compounds through the skin, ingestion, or inhalation. BPA is responsible for providing rigidity to products and is widely used in the manufacture of plastics, eyeglass lenses, epoxy varnishes, electronic devices, thermal papers, as well as medical and dental instruments. To protect against possible intoxication, the body performs a process called glucuronidation. This mechanism helps eliminate toxins, medications, and hormones through urine or bile, contributing to the body's balance and proper functioning. Exposure to BPA can cause abnormalities in the human reproductive system, including infertility and the development of cancer in reproductive organs. Due to the adverse effects of BPA on health, legislation has become increasingly restrictive regarding its use, resulting in the gradual replacement of BPA by other bisphenols, such as BPF and BPS.

Keywords: Bisphenols; Chemical compound; Toxicity.

1. Tópicos

1.1. O que é bisfenol

Os bisfenóis são compostos químicos muito utilizados pelas indústrias na fabricação de embalagens plásticas, enlatados, plásticos de policarbonato, resinas epóxi, entre outros produtos^[1]. Os bisfenóis podem ser classificados em uma grande variedade de estruturas, como, por exemplo: bisfenol A (BPA), bisfenol B (BPB), bisfenol F (BPF), bisfenol E (BPE), bisfenol S (BPS), bisfenol AF (BPAF) e bisfenol Z (BPZ). O que significa que o composto químico é uma substância formada pela combinação de dois ou mais elementos químicos diferentes, unidos por ligação química. A estrutura básica do bisfenol é composta por dois equivalentes de fenol, sintetizada por condensação de acetona, como mostra a Figura 1. No caso da molécula bisfenol A, esta foi a primeira a ser sintetizada pelo químico Alexander Dianin em 1891^[2].

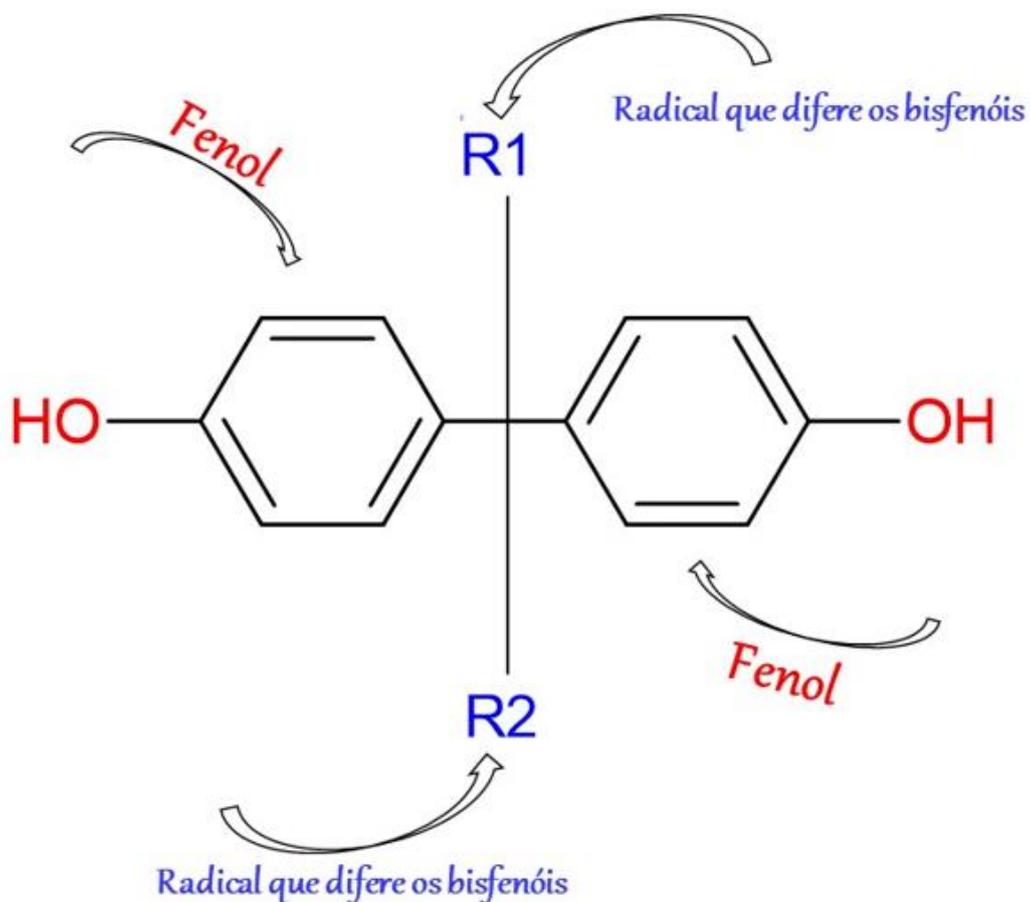


Figura 1. Estrutura Geral dos bisfenóis. Fonte: Este trabalho.

Após a criação do BPA, foram criados os outros bisfenóis, como os BPB, BPE, BPZ, BPS, BPF e BPAF, com propriedades físico-químicas parecidas [3]. Essas propriedades físico-químicas consistem em propriedades físicas como: ponto de fusão, que é a temperatura em que a substância passa do estado sólido para o estado líquido; ponto de ebulição, que é a temperatura em que a substância passa do estado líquido para o gasoso; solubilidade, que é a capacidade da substância se dissolver em um solvente que é formada por uma solução homogênea; cor; e, viscosidade, que é a resistência de um fluido ao escoamento a uma determinada temperatura.

As propriedades químicas dos bisfenóis incluem características como: inflamabilidade, que é a capacidade de uma substância de entrar em combustão; reatividade com ácidos, que descreve como uma substância reage ao entrar em contato com esses compostos; corrosão, que envolve o desgaste gradual de uma substância por meio de uma reação química; e, a efervescência, que ocorre quando há a liberação de gás durante uma reação química. Essas propriedades são essenciais para que a ciência e a indústria possam identificar essas moléculas e utilizá-las de maneira eficaz.

1.2. O que é toxicidade

A toxicidade de uma substância pode ser definida pela sua capacidade de causar danos a um organismo vivo. Vários fatores influenciam essa toxicidade, como a quantidade de determinada substância à qual o organismo é exposto, o tempo de exposição, que pode ser de curto ou longo prazo, e as vias de exposição, que podem ser orais, respiratórias ou dérmicas, cada uma podendo levar à intoxicação.

Estudos demonstram que o BPA tem uma toxicidade aguda moderada, no qual sua Dose Letal 50 (DL50) 6500 mg/kg de peso corporal por ingestão oral em mamíferos^[4]. Dependendo da quantidade de BPA circulante no organismo, podem ocorrer algumas alterações, como, por exemplo, a desregulação endócrina, devido a capacidade do BPA conseguir imitar parcialmente uma das hormonas estrogênicas, a 17 β -Estradiol^[5,6]. Essas hormonas estrogênicas são responsáveis pelo desenvolvimento e também pela regulação do sistema

reprodutivo feminino. E, ainda, são responsáveis pelo desenvolvimento das mamas e distribuição de gorduras corporais, no caso da 17β -Estradiol, que é importante no período gestacional, pois auxilia no crescimento do útero e das mamas e também regula o desenvolvimento do feto.

O BPA é considerado um xenobiótico fraco, esse termo refere-se ao nível de interação que essa molécula tem com o receptor, como pode ser observado na Figura 2 abaixo. E estudos apontam que o BPS também é considerado um xenobiótico fraco, e a atividade estrogênica do BPF é mais forte que o BPA^[7]. Em relação à toxicidade reprodutiva e ao desenvolvimento, foram relatados que o BPA é capaz de atravessar a placenta e chegar ao feto, e pelo fato do feto em desenvolvimento possuir baixos níveis da enzima uridina 5`-difosfoglucuronosiltransferase (UGT), essa enzima é essencial na eliminação de várias substâncias do corpo, incluindo drogas, toxinas e produtos metabólicos^[8].

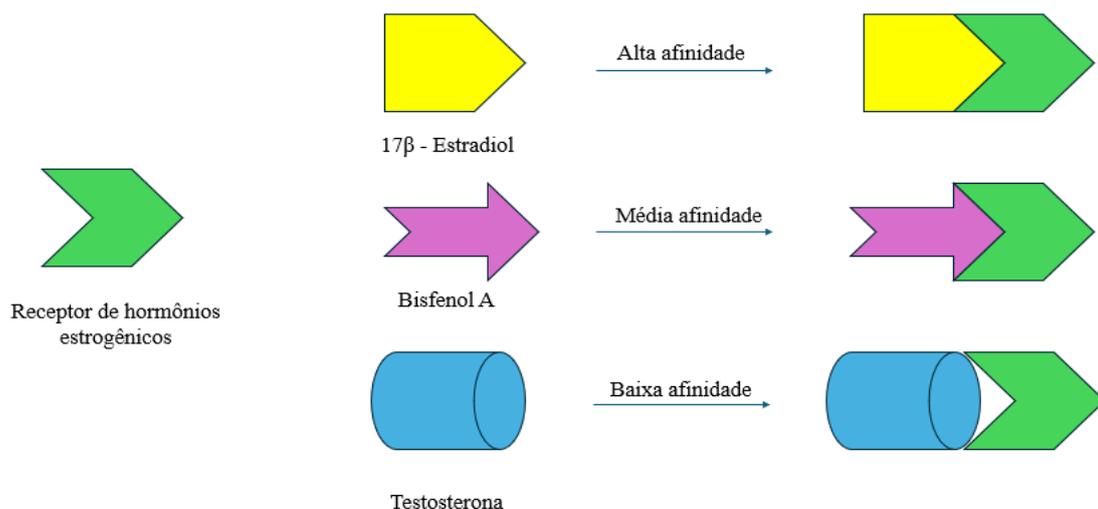


Figura 2. Ilustração da intensidade da interação entre moléculas e receptor de hormônios estrogênicos. Os receptores de hormônios estrogênicos, dependem do hormônio que irá se ligar com alta afinidade, ou seja, se ligam de maneira perfeita para que possa sinalizar e o organismo responda ao sinal enviado, o bisfenol A apresenta-se de maneira parecida com o hormônio 17β -Estradiol, conseguindo se encaixar no sítio ativo do receptor, enganando e sinalizando para que resultem em uma resposta da célula alvo, já a testosterona um outro hormônio, não consegue se encaixar direito no sítio ativo do receptor, demonstrando em uma baixa afinidade, não gerando sinais adequados como os de alta afinidade.

Em relação ao sistema reprodutor masculino, o BPA faz com que haja uma diminuição na produção de testosterona que, conseqüentemente, faz com que haja uma diminuição na contagem de espermatozoides^[9]. Outro problema que o BPA pode causar nos homens é a hiperplasia da próstata, que é caracterizada com o aumento não cancerígenas da próstata^[10].

Uma vez que o feto é exposto ao BPA, tal exposição pode causar sensibilização alérgica e inflamação brônquica em bebês^[11]. No que se refere à neurotoxicidade, a exposição de seres humanos ao BPA, pode causar a redução da capacidade de memorização^[12], e, também, ansiedade, depressão, hiperatividade e agressividade^[13].

1.3. Onde é utilizado o bisfenol

Os bisfenóis são muito utilizados na fabricação de produtos nas indústrias. Os exemplos mais comuns são: recipientes que armazenam alimentos, como, por exemplo, as garrafas plásticas e potes de plásticos conhecidos como plásticos de policarbonato^[14]; revestimentos internos de latas de conservas e em alguns tipos de embalagens de alimentos (resinas epóxi); alguns brinquedos podem conter bisfenóis; e, papéis térmicos, por exemplo, tickets de compras e bilhetes^[14]; como mostra a Figura 3. E, indústrias petroquímicas podem usar bisfenóis para acelerar determinadas reações químicas.

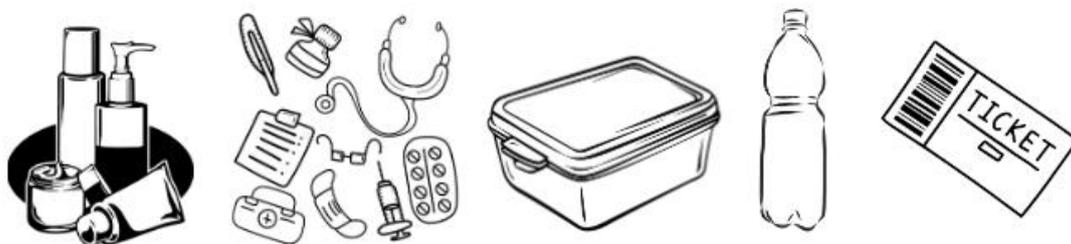


Figura 3. Imagens de produtos fabricados com BPA.

1.4. A importância da pesquisa

A pesquisa desempenha um papel crucial em nosso entendimento do mundo, abrindo portas para novas descobertas em diversas áreas. No contexto dos bisfenóis, a pesquisa é essencial para a produção e o desenvolvimento de produtos que tornam nossas vidas mais práticas. No entanto, é fundamental reconhecer que, enquanto novos materiais e tecnologias podem facilitar nosso dia a dia, também podem representar riscos à saúde humana e ao meio ambiente.

Assim, é vital que a pesquisa não se restrinja à inovação, mas também examine os impactos que esses novos materiais podem ter em nossas vidas e no planeta. Ao estudarmos as propriedades dos bisfenóis, conseguimos identificar tanto os benefícios que eles proporcionam quanto os possíveis perigos que podem trazer. Essa abordagem equilibrada nos permite perceber que a tecnologia deve ser desenvolvida com responsabilidade. Compreender melhor substâncias como o BPA nos ajuda a tomar decisões mais conscientes, garantindo que o progresso realmente melhore nossas vidas sem comprometer a saúde das pessoas e a integridade da natureza.

Embora a pesquisa busque frequentemente promover o bem-estar, ela também pode revelar aspectos preocupantes que estavam ocultos. Um exemplo é o BPA, que, embora tenha sido fundamental na indústria devido à sua capacidade de endurecer plásticos, libera substâncias nocivas quando aquecido. Essa exposição pode ocorrer através do contato com a pele ou pela inalação, resultando em possíveis danos ao organismo, dependendo da quantidade absorvida. O BPA exemplifica como substâncias podem ser metabolizadas no fígado, que é responsável por processar carboidratos, lipídios e proteínas, além de desintoxicar o corpo e armazenar nutrientes, como é visto na Figura 4 abaixo. Esse órgão desempenha funções essenciais para manter a estabilidade do corpo, um processo conhecido como homeostase.



Figura 4. Principais funções metabólicas do fígado

Uma das áreas mais importantes de estudo são as mitocôndrias, que são as principais responsáveis pela produção de energia nas células, gerando ATP (adenosina trifosfato). O ATP é conhecido como a 'moeda energética' das células, pois é ele que armazena e transporta a energia necessária para que ocorram diversas reações metabólicas. No entanto, a exposição a altas doses de BPA pode ser prejudicial às mitocôndrias, comprometendo sua função essencial e, conseqüentemente, afetando a produção de energia celular^[15].

Para que a mitocôndria produza esses ATPs, é necessário um processo com várias etapas, e esse processo é conhecido como respiração celular, no qual envolve etapas como a quebra de uma molécula de glicose e transforma em duas moléculas de piruvato, conhecida como glicólise; tem o Ciclo de Krebs, onde as mitocôndrias pegam a molécula que ela quebrou na glicólise (piruvato) e converte em outra chamada de Acetil-CoA, e essa Acetil-CoA é levada ao ciclo de Krebs que produz elétrons que são transportados pelos transportadores de elétrons NADH e FADH₂. Já na Cadeia transportadora de elétrons, esses NADH

e FADH_2 que transportavam os elétrons irão passar por vários complexos proteicos na membrana interna da mitocôndria^[16].

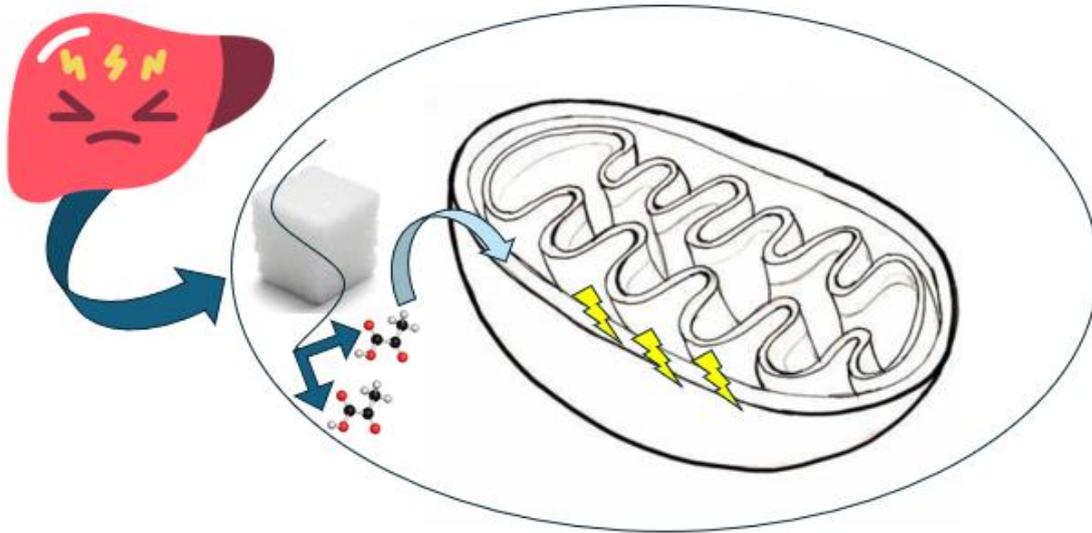


Figura 5. Geração de energia, através do consumo de açúcares que são absorvidos pelo fígado, que entram na célula e são quebradas em moléculas menores gerando energia através da mitocôndria.

Em resumo, os bisfenóis, especialmente o BPA, desempenham um papel importante em nosso cotidiano, presentes em muitos produtos que usamos diariamente. No entanto, suas propriedades e a capacidade de imitar hormônios podem trazer riscos à nossa saúde e ao meio ambiente, algo que não podemos ignorar. A pesquisa é crucial para entender esses impactos, permitindo que conheçamos tanto os benefícios quanto os perigos associados a essas substâncias. É fundamental que a ciência e a indústria colaborem para criar alternativas mais seguras, garantindo que o avanço tecnológico não comprometa a saúde das pessoas e do nosso planeta. Afinal, ao buscar inovação, devemos sempre priorizar o bem-estar de todos.

2. Referências

1. Wolstenholme, J.T., Rissman E.F., and Connelly J.J., The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav*, 2011, 59(3): p. 296- 305.

2. Dianin, A., Condensation products of ketones and phenols. *Journal of the Russian Physical Chemistry Society*, 1891, 4(6): p. 488–517, 523–546, 601–611.
3. Eladak, S., Grisin, T., Moison, D., et al., A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertility and Sterility*, 2015, 103(1): p. 11-21.
4. Richter, C.A., Birnbaum, L.S., Farabollini, F., et al., In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol (Elmsford, N.Y.)*, 2007, 24(2): p. 199- 224.
5. Durham, N.C., *Endocrine Disruptors*. National Institute of Environmental Health Sciences, 2017. <https://www.niehs.nih.gov/research/supported/exposure/endocrine/index.cfm>.
6. Manikkam, M., Tracey, R., Guerrero-Bosagna, C., et al., Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations, 2013, 8(1): p. e55387.
7. Alonso-Magdalena, P., Ropero, A.B., Soriano, S., et al., Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 355(2): p. 201-7.
8. Nishikawa, M., Iwano, H., Yanagisawa, R., et al., Placental transfer of conjugated bisphenol A and subsequent reactivation in the rat fetus. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(9): p. 1196-203.
9. Rochester, J.R., Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol*, 2013, 42: p. 132-55. 43. Richter, C.A., Taylor, J.A., Ruhlen, R.L., et al., Estradiol and Bisphenol A Stimulate Androgen Receptor and Estrogen Receptor Gene Expression in Fetal Mouse Prostate Mesenchyme Cells. *Environ Health Perspect*, 2007, 115(6): p. 902-908.
10. Midoro-Horiuti, T., Tiwari, R., Watson, C.S., et al., Maternal bisphenol a exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(2): p. 273-7.
11. Wolstenholme, J.T., Rissman E.F., and Connelly J.J., The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav*, 2011, 59(3): p. 296- 305.
12. Ejaredar, M., Lee, Y., Roberts, D.J., et al., Bisphenol A exposure and children/s behavior: A systematic review. *J Expos Sci Environ Epidemiol*, 2017, 27(2): p. 175-183.

13. Björnsdotter, M.K., Boer, J., Ballesteros-Gómez, A., Bisphenol A and replacements in thermal paper: A review. *Chemosphere*, 2017, 182: p. 691-706.
14. Polycarbonate Resins. *Chemical Economics Handbook*. Polycarbonate Resins - Chemical Economics Handbook (CEH) | S&P Global (spglobal.com)
15. Khan, S., Beigh, S., Chaudhari, B. P., et al., Mitochondrial Dysfunction Induced by Bisphenol A is a Factor of its Hepatotoxicity in Rats. *Environ Toxicol.* 2016 Dec;31(12):1922-1934. doi: 10.1002/tox.22193. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26450347.
16. LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de Bioquímica*. 7. ed. São Paulo: Editora Artmed, 2018.

Autores

Francielle Cristina Nakamura Manicardi

Programa de Pós graduação em Bioquímica, Universidade Estadual de Maringá

Ivermectina: Explorando sua História, Mecanismo de Ação e Uso em Tempos de COVID-19

Evelyn Silva Moreira, Lívia Bracht

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2.c7>

Resumo

A ivermectina, descoberta na década de 1970 a partir da bactéria *Streptomyces avermitilis*, revolucionou o controle de parasitas após sua introdução em 1981. Inicialmente isolada como avermectina, a substância demonstrou potente atividade anti-helmíntica e eficácia contra diversos nematóides, insetos e aracnídeos. Com modificações químicas, surgiu a ivermectina, que possui um amplo espectro de ação e alta potência, sendo amplamente utilizada na medicina veterinária e no tratamento de infecções parasitárias em humanos, incluindo oncocercose, filariose e sarna. O mecanismo de ação da ivermectina envolve a abertura de canais de cloreto nas células dos parasitas, levando à paralisia e morte dos mesmos. Durante a pandemia de COVID-19, estudos sugeriram a possibilidade da ivermectina inibir o SARS-CoV-2. No entanto, evidências recentes indicam que seu uso não proporciona benefícios clínicos significativos para pacientes com COVID-19, e seu uso inadequado pode acarretar riscos à saúde. Assim, a pesquisa deve continuar a buscar tratamentos baseados em evidências sólidas.

Palavras-chave: Avermectina, Controle de parasitas, SARS-CoV-2, Evidências clínicas.

Abstract

Ivermectin, discovered in the 1970s from the bacterium *Streptomyces avermitilis*, revolutionized parasite control after its introduction in 1981. Initially isolated as avermectin, the substance demonstrated potent anti-helmintic activity and efficacy against various nematodes, insects, and arachnids. With chemical modifications, ivermectin emerged, possessing a broad spectrum of action and high potency, and it is widely used in veterinary medicine and in the treatment of parasitic infections in humans, including onchocerciasis, lymphatic filariasis, and scabies. The mechanism of action of ivermectin involves the opening of chloride channels in the cells of parasites, leading to their paralysis and death. During the COVID-19 pandemic, studies suggested the potential for ivermectin to inhibit SARS-CoV-2. However, recent evidence indicates that its use does not provide significant clinical benefits for patients with COVID-19, and inappropriate use may pose health risks. Therefore, research should continue to seek treatments based on solid evidence.

Keywords: Avermectin, Parasite control, SARS-CoV-2, Clinical evidence.

1. Introdução

1.1. Descoberta da Ivermectina

A descoberta da ivermectina ocorreu na década de 1970, quando uma bactéria chamada *Streptomyces avermitilis* foi isolada do solo no Japão. A bactéria foi submetida à avaliação na empresa farmacêutica Merck Sharp & Dohme (MSD) nos Estados Unidos e o caldo de fermentação proveniente da cultura bioativa foi submetido a inúmeros testes de efeito biológico, mostrando potente atividade anti-helmíntica, ou seja, substâncias liberadas pela bactéria eram capazes de matar vermes da classe dos helmintos. O composto ativo foi isolado em 1975 e recebeu a designação de avermectina. Estudos subsequentes revelaram que a avermectina apresentava capacidade de matar uma ampla variedade de nematóides (vermes de corpo alongado e cilíndrico), insetos (piolhos e pulgas) e aracnídeos (carrapatos). Além disso, o mecanismo de ação da avermectina era distinto e eficaz, superando a potência de todos os anti-helmínticos disponíveis na época. Após modificações químicas para alterar sua estrutura básica, surgiu a ivermectina (Figura 1), uma molécula mais eficaz com excelente potência e amplo espectro contra parasitas¹⁻³.

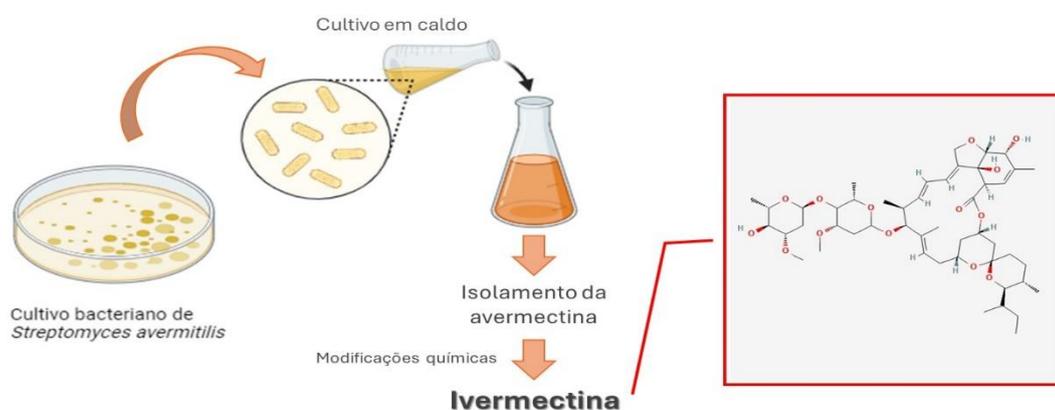


Figura 1. Obtenção e estrutura química da ivermectina. A ivermectina foi obtida após modificações químicas de uma substância produzida por bactérias *Streptomyces avermitilis*.

1.2. Uso antiparasitário

A introdução da ivermectina no mercado ocorreu em 1981 e revolucionou o controle de parasitas, oferecendo uma combinação única de potência, amplo

espectro de ação (contra nematoides e ectoparasitas) e persistência, o que abriu novos mercados e oportunidades na produção pecuária. A ivermectina também se destacou na prevenção da dirofilariose (parasita nematódeo do sistema circulatório) em cães e no tratamento de parasitas em gado, ovelhas, suínos e cavalos, beneficiando centenas de milhões de animais. Em 1985 a ivermectina passou a ser usada na medicina humana, quando se descobriu que ela podia prevenir os sintomas da infecção por *Onchocerca volvulus* (verme nematódeo causador da cegueira do rio), doença transmitida pela picada da mosca preta do tipo *Simulium*. Neste período, a MSD lançou um programa de doação para distribuir o medicamento gratuitamente na África e na América do Sul, contribuindo para a erradicação da oncocercose na zona equatorial da África, no Iêmen e países da América Latina como Guatemala, México, Venezuela e Colômbia. Por este motivo, em 2009 a Organização Mundial da Saúde (OMS), considerou a ivermectina como “a vitória da humanidade sobre a adversidade”⁴.

A ivermectina é eficaz no combate a diversos parasitas, além da oncocercose. Ela é utilizada no tratamento de infecções por vermes, doenças de pele causadas por parasitas, infestações por insetos, filariose linfática, estrogiloidíase, sarna, pulgas e piolhos⁵. A característica mais impressionante da ação antinematódeos da ivermectina é, possivelmente, sua potência. Essa potência varia notavelmente entre diferentes espécies e estágios de parasitas, no entanto, em todos os casos, a dose mínima necessária para obter eficácia é consideravelmente menor em comparação com outros antihelmínticos. A maioria dos nematódeos, independentemente da espécie hospedeira ou do estágio de desenvolvimento do parasita, demonstra alta suscetibilidade à ivermectina quando administrada em dose única oral ou parenteral de 0,1 a 0,2 mg/kg⁶.

Adicionalmente ao uso terapêutico recomendado oficialmente pelo fabricante, há uma série de tratamentos com ivermectina que são realizados *off-label*, ou seja, com finalidade diferente do aprovado no registro sanitário. Dentre estes usos, podemos citar o tratamento para larva migrans cutânea e miíase, blefarite e rosácea em humanos. Também, demodicose em cães (doenças

dermatológicas causadas pelos ácaros do gênero *Demodex*) que possuem tratamento e controle satisfatórios com o uso *off-label* da ivermectina⁷.

1.3. Mecanismo do efeito antiparasitário da ivermectina

Os primeiros estudos sobre como a ivermectina funciona, focaram na sua capacidade de abrir canais específicos nas células chamados canais de cloreto, que são ativados por uma substância chamada GABA (ácido gama-aminobutírico). O GABA é um neurotransmissor que, em parasitas, atua diminuindo a atividade do sistema nervoso, paralisando os vermes. No entanto, pesquisas posteriores descobriram que os alvos principais da ivermectina são, na verdade, canais de cloreto ativados por glutamato, outro tipo de neurotransmissor que afeta o funcionamento das células dos parasitas⁴. A ivermectina se liga a esses canais, impedindo que eles se fechem, isso faz com que as células nervosas dos parasitas fiquem mais permeáveis a íons cloreto, gerando um efeito que "desliga" a atividade nervosa (Figura 2). Como resultado, os músculos dos parasitas, especialmente os responsáveis pela alimentação, ficam paralisados, levando à morte do parasita⁸.

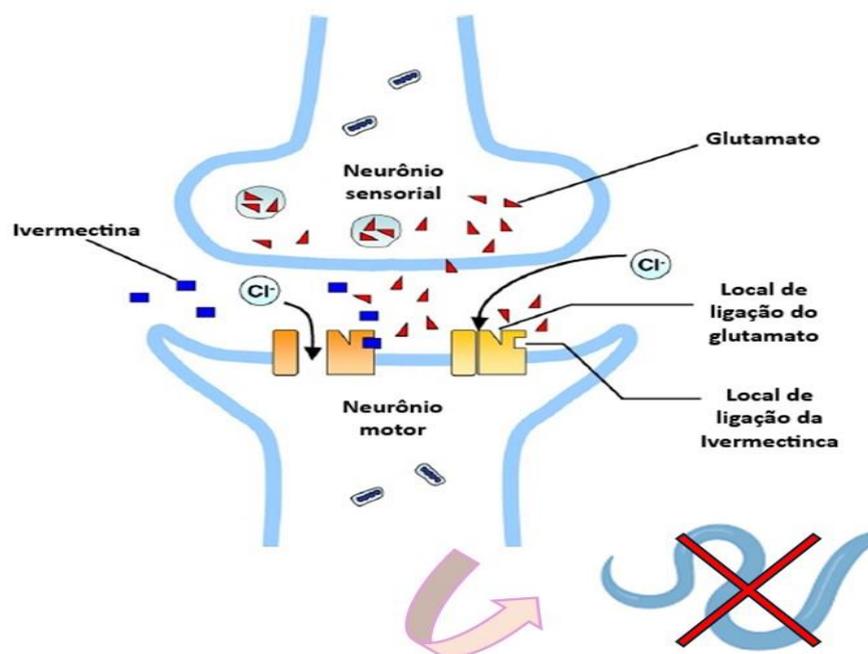


Figura 2. Ivermectina agindo nos receptores de glutamato abrindo os canais de cloreto causando hiperpolarização dos neurônios motores e morte dos parasitas por paralisia muscular.

A imunomodulação da resposta do hospedeiro também foi proposta como um mecanismo responsável pelo efeito antiparasitário. O sistema imunológico do hospedeiro é responsável pelo combate contra agentes invasores, como parasitas. A ivermectina é capaz de atuar na ativação de neutrófilos (um tipo de leucócito) e aumentar os níveis de substâncias que agem na modulação do sistema imunológico, como a proteína C-reativa e interleucina-6⁹.

1.4. Como a ivermectina é absorvida e metabolizada em humanos

A via oral é a única aprovada para administração de ivermectina em humanos. A farmacocinética é caracterizada por uma rápida absorção após administração oral, podendo ser aumentada quando ingerida com alimentos. Estudos indicam que a concentração plasmática máxima é atingida em cerca de 4 a 5 horas após a administração, e o fármaco é amplamente distribuído nos tecidos, particularmente no fígado e no tecido adiposo ¹⁰.

A ivermectina é metabolizada principalmente no fígado pela ação de enzimas, como o citocromo P450 e outras enzimas de fase I de biotransformação. Isso significa que a ivermectina, ao ser absorvida, é transformada quimicamente dentro do organismo em substâncias distintas, chamadas de metabólitos. Essa biotransformação da ivermectina é importante para sua eliminação do organismo. Seus principais metabólitos são excretados principalmente nas fezes, com menos de 1% da droga sendo eliminada pela urina. A eliminação da ivermectina não metabolizada nas fezes também ocorre, bem como a possibilidade de reabsorção intestinal (circulação entero-hepática). Sua meia-vida (tempo em que a concentração da ivermectina diminui pela metade) é de aproximadamente 19 h. Concentrações desprezíveis foram detectadas no leite materno, não impedindo seu uso na amamentação. Além disso, a ivermectina não atravessa a barreira hematoencefálica ^{10,11}. A figura 3 mostra os principais eventos que ocorrem no organismos após a ingestão da ivermectina.

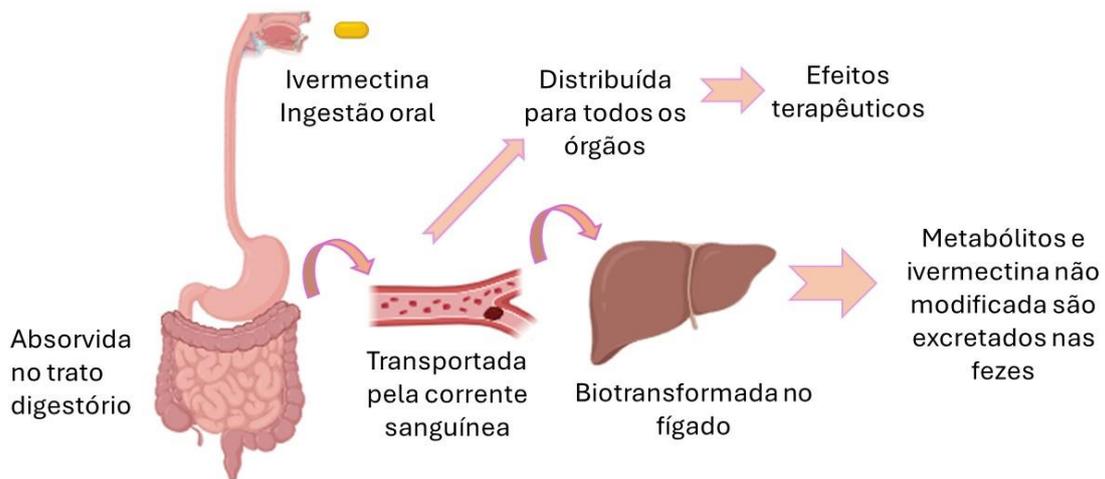


Figura 3. Farmacocinética da ivermectina. Após ingestão oral, a ivermectina é absorvida, distribuída para diferentes órgãos e tecidos, metabolizada no fígado e excretada nas fezes.

1.5. Toxicidade da ivermectina

Embora a ivermectina seja muito eficaz, há alguns aspectos negativos. O medicamento é apenas parcialmente metabolizado e muitas vezes é encontrado nas fezes sem alterações. Isso pode variar dependendo da forma como o medicamento é preparado e aplicado. Em saúde animal, as formulações injetáveis e *pour-on* (que são aplicadas sobre a pele) podem permanecer no organismo por 2 a 8 semanas e, como as avermectinas não se dissolvem em água e se ligam fortemente às partículas, podem ser tóxicas durante esse período¹².

Um estudo com cães demonstrou uma dose única de ivermectina pode causar problemas neurológicos, como sonolência, dificuldade de coordenação, pupilas dilatadas e salivação excessiva. Esses problemas estão relacionados a uma mutação genética que torna os cães mais sensíveis ao medicamento. Essa mutação afeta uma proteína importante que normalmente ajuda a proteger o cérebro de substâncias prejudiciais¹³. Em outro estudo conduzido em camundongos, verificou-se que doses individuais situadas na faixa de 0,3 a 0,8 mg/kg desencadearam neurotoxicidade, caracterizada por ocorrência de tremores, falta de coordenação e letargia, manifestando-se dentro de um intervalo de 2 a 8 horas após a administração. Em torno de 25% dos

camundongos selecionados aleatoriamente para o estudo apresentaram tais sintomas¹⁴.

Em humanos, a ivermectina é bem tolerada quando administrada em doses terapêuticas (0,1 a 0,2 mg/Kg). A maioria dos pacientes não apresenta efeitos graves, apenas reações imunes e inflamatórias ao parasita, como febre, coceira, erupções na pele e mal-estar¹⁵. Contudo, efeitos colaterais da ivermectina foram observados em um tratamento com ivermectina para controlar a oncocercose endêmica, os sintomas mais frequentemente observados foram, a intensificação do prurido, o inchaço, dores de cabeça e agravamento da erupção cutânea¹⁶.

2. A ivermectina e a Covid-19

2.1. Pandemia de Covid-19

Em 23 de fevereiro de 2020, o bloqueio da cidade de Wuhan, na China, alertou o mundo sobre um novo coronavírus que estava causando grandes preocupações de saúde pública e desafios para os governos. Inicialmente chamado de "novo coronavírus de 2019" (2019-nCoV), ele passou a ser conhecido como SARS-CoV-2. Em 27 de fevereiro, a doença já havia sido detectada em 47 países, com mais de 82.294 casos e 2.804 mortes registradas. Além do impacto na saúde, o vírus começou a ameaçar as economias da China e do mundo¹⁷.

Os coronavírus foram identificados pela primeira vez na década de 1930, desde então, diversos coronavírus foram descobertos. Em 2003 se tornaram um foco de atenção global, quando um novo coronavírus, o SARS-CoV, causou uma epidemia de síndrome respiratória aguda severa (SARS) em várias partes do mundo¹⁸. Em dezembro de 2019, emergiu o SARS-CoV-2, causando sintomas clínicos de febre, tosse seca, dificuldades respiratórias, dores de cabeça e pneumonia, podendo resultar em insuficiência respiratória e até mesmo morte¹⁹.

O SARS-CoV-2 entra no corpo humano principalmente pelo trato respiratório superior, incluindo boca, nariz e olhos, infectando as células-alvo. Após a infecção, o vírus se reproduz, e os sintomas da COVID-19 começam a

aparecer após um período de incubação. A transmissão da COVID-19 ocorre de pessoa para pessoa, especialmente após o tempo de incubação, quando os sintomas se desenvolvem. Pacientes com COVID-19 podem tossir e espirrar, liberando gotículas respiratórias que podem contaminar pessoas próximas, geralmente a uma distância de cerca de 2 metros²⁰.

2.2. Uso da Ivermectina no tratamento de COVID-19

Apesar de não ser recomendado nas diretrizes da OMS, a ivermectina foi um dos medicamentos e substâncias frequentemente usados na automedicação em pacientes com COVID-19. A automedicação estava relacionada à disseminação massiva de informações não comprovadas cientificamente, ao medo individual de contrair o vírus e ao acesso limitado aos serviços de saúde²¹.

Em 2020, pesquisadores australianos publicaram um estudo que sugeria que a ivermectina poderia inibir a replicação do vírus *in vitro*, ou seja, em condições laboratoriais. O estudo mostrou que, em culturas celulares, a ivermectina reduzia a carga viral em mais de 99% dentro de 48 horas²². No entanto, se tratava de um estudo preliminar, ainda em fase pré-clínica e em que a concentração de ivermectina usada nos experimentos era muito superior à dose terapêutica aprovada para humanos. Todavia, após a publicação deste trabalho, o uso indiscriminado da ivermectina pela população para tratamento, ou mesmo prevenção da COVID-19, aumentou vertiginosamente. No Brasil, o consumo indiscriminado foi tão grande que, na tentativa de conter a automedicação desenfreada, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) lançou a RDC 405 em 22 de julho de 2020, estabelecendo medidas de controle da ivermectina e outros medicamentos, que ficou vigente até no dia 01 de setembro de 2020.

A comunidade científica também passou a explorar e estudar os efeitos da ivermectina sobre a doença. Em 2021, outro estudo indicou que a ivermectina poderia estar associada a uma menor mortalidade em pacientes com COVID-19, especialmente aqueles com problemas pulmonares graves. No entanto, vale ressaltar que o estudo também tinha limitações, pois não se sabe a dosagem

ideal para essa indicação nem os efeitos da ivermectina em pacientes com casos mais leves ou na carga viral²³.

Efeitos positivos da ivermectina em parâmetros como hospitalizações, dispneia, tosse e linfopenia relacionados à COVID-19 também foram relatados em outros estudos mas, por outro lado, em estudos adicionais envolvendo adultos diagnosticados com COVID-19 leve, um tratamento de 5 dias com ivermectina quando comparado a um grupo que recebeu placebo, não resultou em uma melhora significativa no tempo necessário para a resolução dos sintomas²⁴⁻²⁵. Adicionalmente, em pacientes hospitalizados com COVID-19 leve, aqueles que receberam 12 mg de ivermectina por dia durante 3 dias tiveram um tempo de internação que não foi estatisticamente diferente quando comparado com o grupo controle²⁶.

Atualmente, verifica-se que as informações acerca da eficácia da ivermectina no tratamento de pacientes com COVID-19 apresentam resultados inconsistentes. Trabalhos de meta-análise que avaliaram estatisticamente os dados de diversos estudos de pesquisa realizados nestes últimos anos, sugerem que o tratamento com a ivermectina não resultou em redução nas taxas de hospitalização nem em uma diminuição do período de internação em unidades de terapia intensiva²⁷.

2.3. Riscos do uso indiscriminado da ivermectina

A dose recomendada de ivermectina para infecções parasitárias é de 0,2 mg/kg ou 14 mg para um adulto de 70 kg, três vezes por semana. Um estudo com 68 voluntários saudáveis não mostrou eventos adversos com doses de até 2 mg/kg. Mas doses de 10 mg/kg causaram convulsões em camundongos²⁸. É importante ressaltar que, mesmo a administração de uma dose de ivermectina 10 vezes maior do que aquela recomendada e aprovada para o uso não seria suficiente para se atingir as concentrações plasmáticas nos pulmões semelhantes às aquelas descritas como eficazes nos estudos *in vitro*²². Ou seja, a dose necessária para que a ivermectina efetivamente seja capaz de inibir a replicação do vírus dentro do organismo (*in vivo*) está muito acima da dose considerada segura.

Um centro de consultoria sobre tratamento para o público e profissionais de saúde nos Estados Unidos, registrou um aumento significativo nas chamadas sobre exposição à ivermectina relacionada à COVID-19. Em agosto de 2021, o centro recebeu 21 chamadas, em comparação com apenas 0,25 chamadas mensais em 2020. Muitos adquiriram formulações veterinárias (que tem uma dosagem muito maior) e relataram sintomas como desconforto gastrointestinal e confusão, que surgiram rapidamente após doses altas ou gradualmente após doses repetidas. Seis pessoas foram hospitalizadas, incluindo quatro em terapia intensiva, mas nenhuma morreu²⁸. O caso de uma criança de nove anos também foi descrito, apresentando ataxia (dificuldade manter a coordenação motora) e distúrbios visuais após a ingestão de uma dose excessiva de ivermectina veterinária. Os sintomas se resolveram rapidamente, sem deixar sequelas²⁹. Os casos destacam os potenciais efeitos tóxicos da ivermectina e a crescente utilização inadequada do medicamento, sem evidências que apoiem seu uso para tratar ou prevenir a COVID-19. Ou seja, a toxicidade por ivermectina é preocupante, especialmente considerando a escassez de relatos na literatura.

3. Conclusão

Embora a ivermectina tenha um histórico comprovado como tratamento eficaz para diversas infecções parasitárias, as evidências científicas atuais não suportam seu uso para o tratamento de COVID-19. Estudos bem conduzidos e revisões sistemáticas demonstraram que a ivermectina não proporciona benefícios clínicos significativos para pacientes com COVID-19 e que seu uso inadequado pode trazer riscos graves à saúde. É importante direcionar esforços para tratamentos comprovados e vacinas que possam realmente oferecer proteção e melhorar os resultados dos pacientes. A promoção da ivermectina sem o respaldo científico necessário não só compromete a saúde pública, mas também perpetua desinformação, que pode levar a decisões prejudiciais para pacientes e suas famílias. Portanto, é fundamental que médicos e profissionais de saúde se mantenham informados e orientem seus pacientes com base em evidências científicas e diretrizes atualizadas.

4. Referências Bibliográficas

1. OMURA, SATOSHI. Philosophy of new drug discovery. **Microbiological reviews**, v. 50, n. 3, p. 259-279, 1986.
2. CAMPBELL, W. C. et al. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. **Science**, v. 221, n. 4613, p. 823-828, 1983.
3. BURG, Richard W. et al. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. **Antimicrobial agents and Chemotherapy**, v. 15, n. 3, p. 361-367, 1979.
4. GEARY, Timothy G. Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug. **Trends in parasitology**, v. 21, n. 11, p. 530-532, 2005.
5. CRUMP, Andy. Ivermectin: enigmatic multifaceted 'wonder' drug continues to surprise and exceed expectations. **The Journal of antibiotics**, v. 70, n. 5, p. 495-505, 2017.
6. CAMPBELL, W. C. et al. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. **Science**, v. 221, n. 4613, p. 823-828, 1983.
7. PEDROSO, L. A. et al. Aspectos farmacológicos da ivermectina e seu potencial uso no tratamento da COVID-19. 2020.
8. ŌMURA, Satoshi; CRUMP, Andy. The life and times of ivermectin—a success story. **Nature Reviews Microbiology**, v. 2, n. 12, p. 984-989, 2004.
9. ONYEAKA, Helen et al. The use of Ivermectin for the treatment of COVID-19: panacea or enigma?. **Clinical Epidemiology and Global Health**, v. 16, p. 101074, 2022.
10. GONZÁLEZ CANGA, Aránzazu et al. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans—a mini-review. **The AAPS journal**, v. 10, p. 42-46, 2008.
11. BARAKA, O. Z. et al. Ivermectin distribution in the plasma and tissues of patients infected with *Onchocerca volvulus*. **European journal of clinical pharmacology**, v. 50, p. 407-410, 1996.
12. OMURA, S. Ivermectin: 25 years and still going strong. **International journal of antimicrobial agents**, v. 31, n. 2, p. 91-98, 2008.
13. MEALEY, Katrina L. et al. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 11, n. 8, p. 727-733, 2001.
14. UMBENHAUER, Diane R. et al. Identification of a P-glycoprotein-deficient subpopulation in the CF-1 mouse strain using a restriction fragment length polymorphism. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 146, n. 1, p. 88-94, 1997.

15. JUAREZ, Mandy; SCHCOLNIK-CABRERA, Alejandro; DUEÑAS-GONZALEZ, Alfonso. The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. **American journal of cancer research**, v. 8, n. 2, p. 317, 2018.
16. CHIJIJOKE, C. P.; OKONKWO, P. O. Adverse events following mass ivermectin therapy for onchocerciasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 86, n. 3, p. 284-286, 1992.
17. ZHENG, Jun. SARS-CoV-2: an emerging coronavirus that causes a global threat. **International journal of biological sciences**, v. 16, n. 10, p. 1678, 2020.
18. WEVERS, Brigitte A.; VAN DER HOEK, Lia. Recently discovered human coronaviruses. **Clinics in laboratory medicine**, v. 29, n. 4, p. 715-724, 2009.
19. ZHOU, Peng et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.
20. JEBRIL, Nadia. World Health Organization declared a pandemic public health menace: a systematic review of the coronavirus disease 2019 "COVID-19". **Available at SSRN 3566298**, 2020.
21. SONG, Zhilong; SHI, Senyuan; ZHANG, Yongli. Ivermectin for treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Heliyon**, v. 10, n. 6, 2024.
22. CALY, Leon et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral research**, v. 178, p. 104787, 2020.
23. RAJTER, Juliana Cepelowicz et al. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: the ivermectin in COVID nineteen study. **Chest**, v. 159, n. 1, p. 85-92, 2021.
24. SHAHBAZNEJAD, Leila et al. Effects of ivermectin in patients with COVID-19: a multicenter, double-blind, randomized, controlled clinical trial. **Clinical therapeutics**, v. 43, n. 6, p. 1007-1019, 2021.
25. LÓPEZ-MEDINA, Eduardo et al. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 325, n. 14, p. 1426-1435, 2021.
26. CHARY, Michael A. et al. COVID-19 therapeutics: use, mechanism of action, and toxicity (Xenobiotics). **Journal of Medical Toxicology**, v. 19, n. 1, p. 26-36, 2023.

27. ONYEAKA, Helen et al. The use of Ivermectin for the treatment of COVID-19: panacea or enigma?. **Clinical Epidemiology and Global Health**, v. 16, p. 101074, 2022.
28. TEMPLE, Courtney; HOANG, Ruby; HENDRICKSON, Robert G. Toxic effects from ivermectin use associated with prevention and treatment of Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 23, p. 2197-2198, 2021.
29. BHARDWAJ, Pranshu et al. Acute Visual Disturbances and Ataxia Secondary to Attempted COVID-19 Prophylaxis With Ivermectin in a Nine-Year-Old. **Cureus**, v. 15, n. 3, 2023.

Autores

Evelyn Silva Moreira, Lívia Bracht

Programa de Pós-graduação em Bioquímica, Universidade Estadual de Maringá.

O uso do chá alucinógeno ayahuasca no tratamento da dor crônica

Ana Beatriz Pereira de Souza

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2.c8>

Resumo

A Ayahuasca (AYA), uma bebida alucinógena tradicionalmente utilizada por povos indígenas, é composta pelas plantas *Psychotria viridis* e *Banisteriopsis caapi*, cujos principais constituintes são a *N,N-dimetiltriptamina* (DMT) e β -carbolinas. A DMT, endógena ao organismo humano, promove a liberação de serotonina, estimulando receptores serotoninérgicos e criando novas conexões neurais, enquanto as β -carbolinas inibem a enzima monoamina oxidase (MAO), permitindo a ação prolongada da DMT no cérebro. Estudos sugerem que os componentes da Ayahuasca têm potencial farmacológico para efeitos analgésicos e anti-inflamatórios, além de demonstrar eficácia contra a depressão. Entretanto, o consumo pode causar efeitos adversos, como náuseas e aumento da pressão arterial, além de riscos de interação com medicamentos, como antidepressivos. Apesar desses riscos, a Ayahuasca não provoca dependência física ou tolerância. O interesse pelo uso de psicodélicos como tratamento para dor crônica tem crescido, especialmente diante das limitações dos fármacos convencionais. A Ayahuasca e outros alucinógenos, como o LSD-25, mostraram efeitos analgésicos prolongados e segurança em estudos. Adicionalmente, seus efeitos antidepressivos e ansiolíticos podem beneficiar pacientes com dor crônica, reorganizando vias neurais e influenciando positivamente a percepção da dor.

Palavras-chave: Ayahuasca; DMT (N,N-Dimetiltriptamina); Psicodélicos; Dor crônica.

Abstract

Ayahuasca (AYA), a traditional hallucinogenic beverage used by indigenous peoples, is composed of the plants *Psychotria viridis* and *Banisteriopsis caapi*, whose main components are N,N-dimethyltryptamine (DMT) and β -carbolines. DMT, which is endogenously produced by the human body, promotes serotonin release by stimulating serotonergic receptors and forming new neural connections. β -carbolines, in turn, inhibit the enzyme monoamine oxidase (MAO), allowing DMT to act longer in the brain. Studies suggest that Ayahuasca's components have pharmacological potential for analgesic and anti-inflammatory effects, as well as efficacy against depression. However, its consumption can cause adverse effects such as nausea, increased blood pressure, and risks of interaction with medications like antidepressants. Despite these risks, Ayahuasca does not cause physical dependence or tolerance. Interest in the use of psychedelics for chronic pain treatment has been growing, particularly given the limitations of conventional drugs. Ayahuasca and other hallucinogens, such as LSD-25, have shown prolonged analgesic effects and safety in studies. Additionally, their antidepressant and anxiolytic effects may benefit chronic pain patients by reorganizing neural pathways and positively influencing the experience of pain.

Keywords: Ayahuasca; DMT (N,N-Dimethyltryptamine); Psychedelics; Chronic pain

1. Introdução

A utilização de plantas fitoterápicas no tratamento de doenças é uma prática ancestral. A fitoterapia possibilita que o ser humano restabeleça sua conexão com a natureza, aproveitando seus benefícios para restaurar a imunidade, normalizar funções fisiológicas, promover desintoxicação e rejuvenescimento. Diversos fitoterápicos utilizados por populações indígenas na América do Sul contêm substâncias alucinógenas, capazes de induzir estados alterados de consciência. Estas plantas são comumente empregadas em rituais místico-religiosos, tanto na forma de fumos quanto de bebidas¹.

A Ayahuasca (AYA), bebida alucinógena, é utilizada há gerações por povos indígenas como um medicamento destinado à cura e ao bem-estar. Não é encontrada in natura, sendo uma mistura de duas plantas nativas da floresta amazônica². Sua composição mais comum envolve a infusão de folhas de *Psychotria viridis*, um arbusto da família *Rubiaceae*, conhecido como “Rainha”³, cujo principal constituinte é a N,N-dimetiltriptamina (DMT), uma substância alucinógena que estimula a liberação de serotonina⁹. O cipó *Banisteriopsis caapi*, utilizado no processo de cocção, pertence à família *Malpighiaceae*³, sendo popularmente chamado de “Mariri”. Sua ação decorre da presença de β -carbolinas, também encontradas no corpo humano e produzidas pelo sistema indol, assim como a DMT. Essas carbolinas inibem a enzima monoamina oxidase (MAO) no trato gastrointestinal, responsável pela metabolização de triptaminas⁴.

Ao ser ingerido, o chá de Ayahuasca promove a liberação de serotonina, gerando uma sensação de conexão pessoal e efeitos positivos em indivíduos com depressão. Sugere-se que a DMT também tenha efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios, o que atribui importância farmacológica aos constituintes da Ayahuasca⁵. Nas últimas décadas, os psicodélicos têm atraído crescente interesse como potenciais tratamentos para distúrbios médicos, incluindo a dor crônica⁶. A Figura 1 ilustra as plantas utilizadas na cocção e o chá preparado para consumo.



Figura 1. (A) Processo de cocção das plantas *Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis*⁷. (B) Chá de Ayahuasca pronto para consumo (AUTORIA PRÓPRIA).

2. Alcaloides em ação

A DMT é uma substância endógena, presente no sangue, urina e fluido cérebro-espinhal humano. É o principal composto alucinógeno da Ayahuasca, e sua estrutura molecular se assemelha à serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT). Em altas concentrações, a DMT, encontrada nas folhas de *P. viridis*, liga-se a receptores serotoninérgicos, promovendo relaxamento e formação de novas conexões neurais⁸. As β -carbolinas, presentes nas cascas do cipó *B. caapi* e encontradas no plasma e plaquetas humanas⁹, atuam como inibidores da enzima MAO, aumentando os níveis de serotonina e potencializando os efeitos da DMT¹.

A inibição da MAO permite que a DMT atinja o Sistema Nervoso Central, afetando áreas envolvidas no processamento de emoções e consciência de si. A molécula também promove a formação e proteção de novos neurônios, estimulando receptores SIGMA-1, que regulam o sistema imunológico e têm efeitos antidepressivos, além de atuar na neurotransmissão serotoninérgica. Os receptores 5-HT, por sua vez, modulam funções como sono, humor, temperatura, pressão arterial e percepção da dor. Nesse contexto, sugere-se que os constituintes da Ayahuasca possam ter efeitos analgésicos e

anestésicos⁵. A Figura 2 ilustra a semelhança molecular entre os compostos alucinógenos e a serotonina.

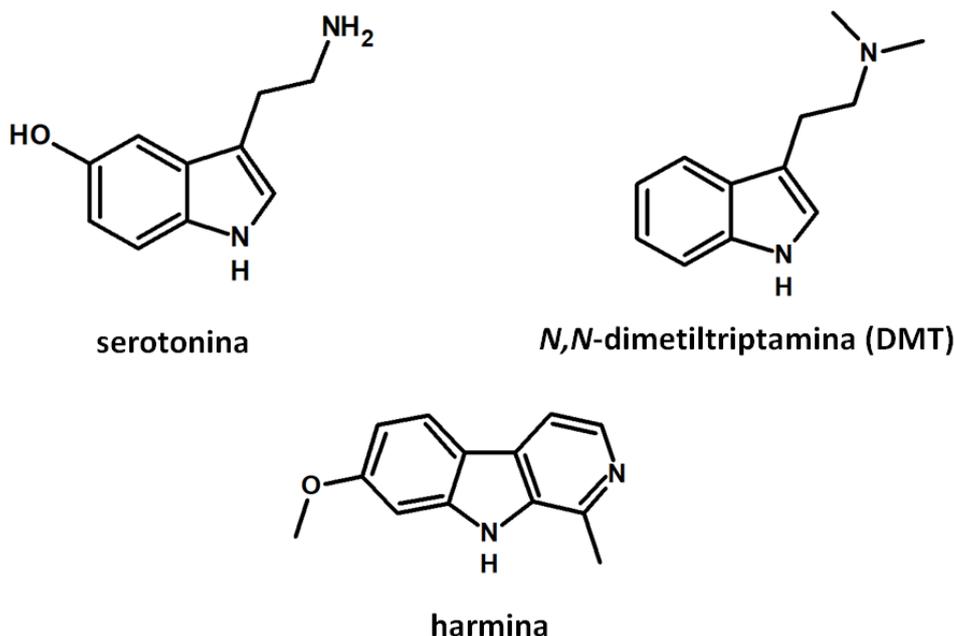


Figura 2. Semelhança molecular entre alucinógenos e serotonina. Fonte: Semelhança entre as moléculas¹⁰.

3. Efeitos adersos da aya

Apesar de seus benefícios, o consumo de Ayahuasca pode ocasionar efeitos adversos como náuseas, diarreia, aumento da pressão arterial e sensibilidade olfativa e cognitiva¹¹. A interação da Ayahuasca com medicamentos inibidores de MAO, ansiolíticos ou antidepressivos pode desencadear a “Síndrome da Serotonina”, resultando em tremores, taquicardia e, em casos extremos, até óbito^{12,13}. Alguns usuários relatam experiências visuais conhecidas como "mirações" durante o uso da Ayahuasca, consistindo em visões de animais, seres espirituais e formas geométricas. Embora adversos, esses efeitos são considerados menos tóxicos em comparação com opioides, e a DMT não parece induzir dependência fisiológica nem tolerância, mostrando baixa toxicidade para os órgãos corporais⁶. A Figura 3 apresenta as drogas mais utilizadas no ano de 2020.

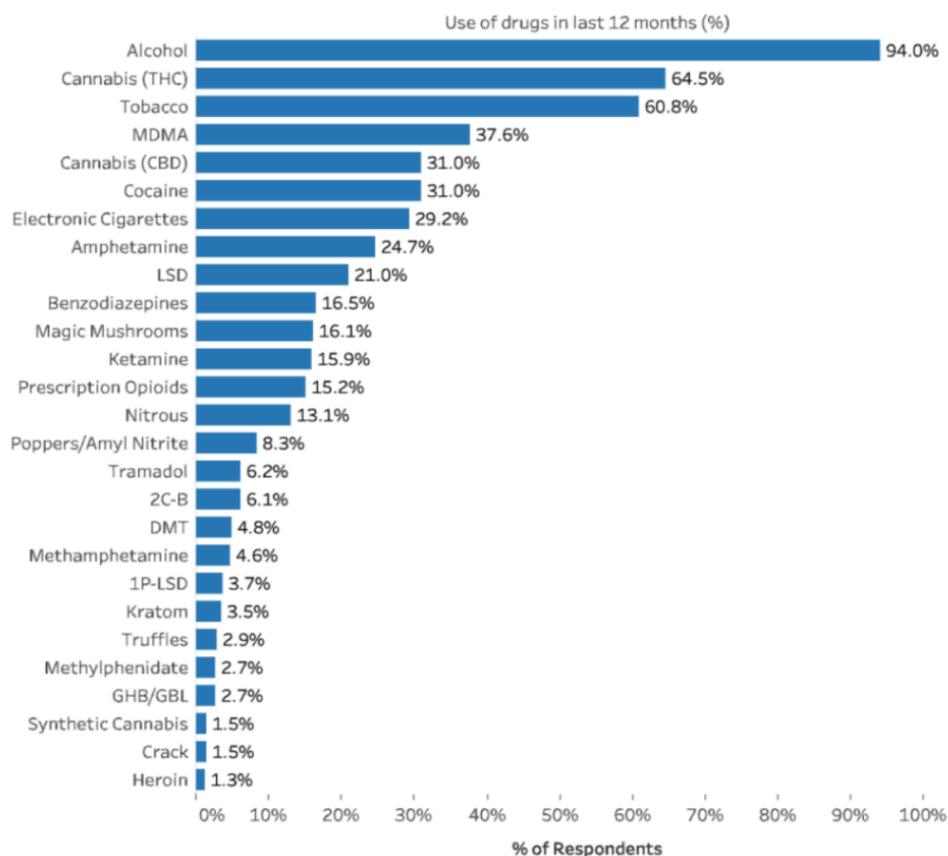


Figura 3. Gráfico demonstrativo com as drogas mais utilizadas em 2020¹⁴.

4. Ayahuasca é legalizada?

No Brasil, o uso da Ayahuasca é permitido para fins religiosos, inclusive para crianças e gestantes, desde que haja consentimento dos responsáveis. A Resolução de 26 de janeiro de 2010 do Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas (CONAD) regulamenta o uso da Ayahuasca, proibindo seu comércio¹⁵. O Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) regula a extração, preservação e transporte das plantas *Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis*¹⁶.

Apesar dos riscos baixos em pesquisas, o uso popular dessas plantas não é suficiente para validá-las como seguras e eficazes. O abuso de psicodélicos pode levar a experiências negativas intensas ou até psicose, especialmente em pessoas com histórico familiar. Estudos farmacodinâmicos e toxicológicos são essenciais para avaliar a relação dose/risco/benefício do uso de Ayahuasca⁶.

5. Desafios na dor crônica

A dor crônica, uma das principais causas de sofrimento, afeta milhões de pessoas em todo o mundo⁵. Estas condições costumam ser de longo prazo e difíceis de prever, englobando doenças cardiovasculares, diabetes, distúrbios respiratórios, diversos tipos de câncer e distúrbios psiconeurológicos como depressão e esquizofrenia. Embora muitas dessas condições não tenham cura, podem ser controladas com a detecção precoce, hábitos saudáveis e tratamentos adequados¹⁷.

O interesse pelo uso de psicodélicos no tratamento de dor crônica vem crescendo devido aos efeitos colaterais dos medicamentos convencionais e à baixa eficácia em muitos pacientes. As terapias psicodélicas são promissoras no alívio da dor e, embora o uso de psicodélicos tenha sido historicamente controverso, as evidências sugerem que os riscos são raros em pacientes selecionados cuidadosamente⁶. Lauria e colaboradores demonstraram que a Ayahuasca tem potencial para aliviar a dor sem causar dependência, contrastando com fármacos convencionais que induzem tolerância após uso prolongado⁵. Em estudos comparativos, o LSD-25 mostrou-se eficaz no alívio da dor causada pelo câncer, com efeitos prolongados e maior eficácia que opioides¹⁸.

Embora o foco dos estudos tenha sido os efeitos analgésicos, pacientes com dor crônica geralmente apresentam depressão ou ansiedade, e os efeitos antidepressivos dos psicodélicos podem proporcionar benefícios adicionais, independentemente do alívio da dor⁶. Psicodélicos, como a Ayahuasca, reorganizam vias neurais e podem ser eficazes no combate à neuroinflamação e no tratamento de doenças autoimunes, influenciando a percepção da dor¹⁹.

6. Referências Bibliográficas

1. GAUJAC, Alain. Estudo sobre o psicoatíco N,N-dimetiltriptamina (DMT) em *Mimosa tenuiflora* (Willd) Poiret e em bebidas consumidas em contexto religioso. 2013; Universidade Federal da Bahia.
2. MORI, Bernd. Tracing Hallucinations: Contributing to a Critical Ethnohistory of Ayahuasca Usage in the Peruvian Amazon

3. SOUZA, Vinicius; LORENZI, Harri. Botânica Sistemática. Guia ilustrado para identificação de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2005.
4. LABATE, Beatriz; ARAÚJO, Wladimir (Org.). O uso ritual da ayahuasca. Campinas: Mercado das Letras, 2002. 686 p.
5. LAURIA, Pedro; et al. Ayahuasca and its major component harmine promote antinociceptive effects in mouse models of acute and chronic pain. *Journal of Ethnopharmacology*, vol 323, 6 april 2024.
6. DWORKIN, Robert; et al. If the Doors of Perception Were Cleansed, Would Chronic Pain be Relieved? Evaluating the Benefits and Risks of Psychedelics. *The Journal of Pain*. Vol 23, issue 10, October 2022, pages 10666-1679.
7. TALAMONE, R. Estudos buscam compreender de forma segura os potenciais terapêuticos da ayahuasca. 2024. <https://jornal.usp.br/?p=732425>.
8. McKenna DJ. The Scientific investigatin of Ayahuasca: a review of past and curren research. 1998; *The Heffter Rewiew of Psychodelic Reserch*, 65-77.
9. SANTOS, Rafael. AYAHUASCA: neuroquímica e farmacologia. SMAD, Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog. (Ed. port.) v.3 n.1 Ribeirão Preto fev. 2007.
10. SANTOS, Rafael; HALLAK, Jaime. Ressurgimento dos Alucinógenos/ Psicodélicos na Psiquiatria. Associação Brasileira de Psiquiatria.
11. SOUZA, P. Alcaloides e o chá de ayahuasca: uma correlação dos “estados alterados da consciência” induzido por alucinógenos. Universidade Federal do Rio de Janeiro. *Rev. bras. plantas med.* 13 (3), 2011.
12. COSTA, Maria; CAZENAVE, Silvia. Ayahuasca: uma abordagem toxicológica do uso ritualístico. *Arch. Clin. Psychiatry (São Paulo)* 32 (6). Dez 2005.
13. CINTRA, Pedro; RAMOS, Ana. Síndrome Serotoninérgica: Manifestações clínicas, Diagnóstico, Terapêutica. *Revista do Serviço de Psiquiatria do Hospital Fernando Fonseca*.
14. *Jornal Folha de São Paulo*. Virada Psicodélica. Conheça os padrões de uso de drogas psicodélicas em 25 países – Virada Psicodélica (uol.com.br).
15. Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas. 26 de janeiro de 2010. <http://www.in.gov.br/autenticidade.html>

16. Anvisa. 2002; Anvisa. Brasília, Distrito Federal, Brasil.
17. VERAS, Renato. Estratégias para o enfrentamento das doenças crônicas: um modelo em que todos ganham. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rev. bras. geriatr. gerontol. 14 (4), 2011.
18. ERIC KAST, M.D. Pain and LSD-25: A Theory of Attenuation of Anticipation. The Consciousness-Expanding Drug. 1964.
19. WELEFF, Jeremy; et al. From taboo to treatment: The emergence of psychedelics in the management of pain and opioid use disorder. British Pharmacological Society Journals. 16 April 2024.

Autores

Ana Beatriz Pereira de Souza

Programa de Pós graduação em Bioquímica, Universidade Estadual de Maringá

Antimicrobianos: o uso incorreto e as consequências para o futuro

Maria Eduarda Sanches Ferreira

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2.c9>

Resumo

O uso de medicamentos de forma errada é um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade tanto por seu risco em relação a intoxicação medicamentosa quanto para longo prazo com microrganismos cada vez mais resistentes aos antimicrobianos. Tendo em vista a emergência global que a resistência microbiana se tornou e a pouca informação que a população geral tem a respeito da prática de automedicação e seus fatores de risco o presente texto tem a finalidade de divulgar de forma acessível sobre o impacto na saúde humana da medicação sem prescrição e alertar para os perigos futuros da falta de antibióticos eficientes para o tratamento de infecções causadas por microrganismos resistentes.

Palavras-chave: antibióticos; microrganismos resistentes; automedicação.

Abstract

The improper use of medications is one of the biggest public health problems today, both due to the risk of medication toxicity and the long-term issue of microorganisms becoming increasingly resistant to antimicrobials. Given the global emergency that microbial resistance has become and the limited information the general population has about self-medication practices and their risk factors, this text aims to provide accessible information on the impact of non-prescription medication on human health and to alert about the future dangers of a lack of effective antibiotics for treating infections caused by resistant microorganisms.

Keywords: antibiotics; resistant microorganisms; self-medication.

1. Introdução

Não é raro encontrar pessoas que quando resfriados ou com gripe façam uso de medicações sem prescrição médica. O ato de automedicação pode trazer consequências sérias a curto prazo como intoxicação e reações adversas além da falta de diagnóstico correto pela negligência na busca de atendimento médico. A automedicação ainda traz um outro problema sério para os profissionais da

saúde e pesquisadores: microrganismos resistentes a antimicrobianos.¹

O uso errôneo de antimicrobianos é um tópico recorrente nas pesquisas relacionadas à saúde e há tempos órgãos de saúde pública e pesquisadores alertam para o consumo desnecessário e errado desses medicamentos. Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS-OMS) o uso sem prescrição desses medicamentos gera além de microrganismos resistentes uma alta na mortalidade e comorbidades, outros estudos também mostram um maior número de infecções não tratadas e internações mais longas associadas à utilização de antimicrobianos de forma desnecessária.^{2,3}

As drogas utilizadas para tratar infecções causadas por microrganismos estão entre as mais consumidas no mundo, principalmente sem prescrição, e os países em desenvolvimento são os que mais fazem uso e os mais afetados por essa classe de medicamentos. O Brasil está entre os países que mais utilizam de forma inapropriada antibióticos, muitos podem ser os fatores que levam a isso, de forma técnica os erros na venda e controle desses medicamentos podem ser um dos motivos para a alta utilização, porém se olharmos de forma social é notável a desvantagem de acesso à saúde na população em geral o que prejudica muito o alcance a informação adequada sobre o uso desses medicamentos.^{4,5}

O mundo vive uma guerra silenciosa contra os microrganismos resistentes, existe atualmente uma epidemia de infecções não tratadas geradas por microrganismos que adquiriram uma multirresistência aos antibióticos que antes eram eficazes. Isso se dá em sua grande maioria principalmente pelo uso errado de antibióticos, venda sem prescrição e pouca regularização na distribuição desses medicamentos. Porém, há outro fator importante e de grande impacto nesta guerra, as pesquisas em busca de novos antibióticos eficientes não têm sido promissoras e o mundo científico vive uma estagnação nesse campo. Grandes empresas farmacêuticas também pararam de investir em novas tecnologias e pesquisa científica para novos antibióticos o que nos deixa despreparados em um mundo onde os microrganismos estão cada dia mais resistentes.¹⁵

2. Automedicação

Quando uma pessoa pega um resfriado, gripe ou até mesmo uma dor de garganta o hábito de se medicar por conta própria é quase que imediato. Muitas pessoas pensam possuir conhecimentos necessários para não recorrer a uma Unidade Básica de Saúde (UBS) ou até mesmo uma Unidade de Pronto Atendimento (UPA), é nesses momentos que a automedicação se torna um problema. É comum imaginar quando se fala em automedicação apenas no uso sem prescrição médica, entretanto, a prática de se automedicar pode ser configurada também das seguintes formas: uso prolongado do medicamento ou interrupção do tratamento antes do prazo estipulado, utilização de remédios que “sobraram” de outros tratamentos, uso incorreto da dosagem e compartilhamento de receita médica com outras pessoas.⁷

Como forma de entender e reduzir a automedicação, alguns estudos se dedicaram a buscar explicações para a prática, segundo Morris, Ali e Melia (2014) entre 60-80% das pessoas se automedicam quando doentes sem qualquer supervisão para acompanhar o quadro da doença. Os remédios mais utilizados entre as pessoas analisadas foram os analgésicos como o paracetamol, seguidos de remédios para resfriado e os antibióticos respectivamente. Segundo os dados obtidos foi possível observar que as pessoas responsáveis pelo cuidado do lar, em sua grande maioria mulheres, foram as que mais usaram medicamentos sem prescrição.

Um outro estudo realizado apenas entre mulheres mostrou que a maioria delas não tinham conhecimentos sobre os riscos da medicação sem prescrição ou não acreditavam que eles existissem. O estudo mostrou também dados que revelam o aumento dos gastos com saúde relacionados à automedicação, possivelmente por conta do aumento de comorbidades associado à prática. O gráfico abaixo traz dados das principais condições tratadas por automedicação segundo as mulheres avaliadas.⁶

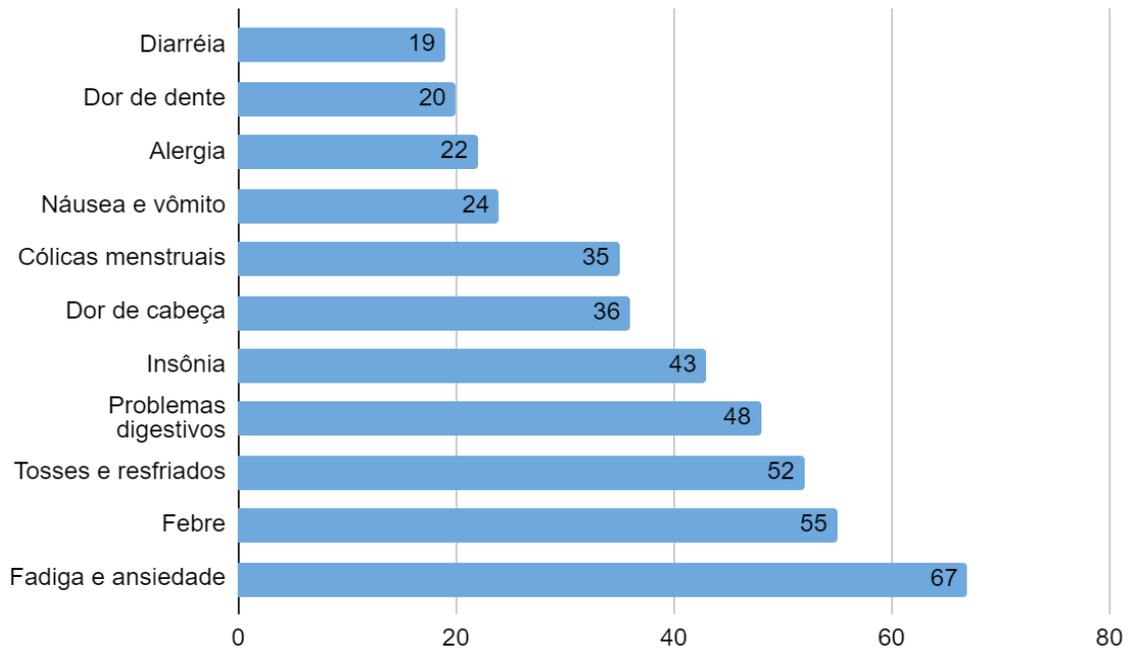


Figura 1. O gráfico mostra as condições mais e menos tratadas por mulheres com a automedicação. (Fonte: Adaptado de Karimy *et al.*, 2019).

Para entender a realidade brasileira foi conduzido um estudo no Brasil unicamente com usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), foram 537 pessoas sendo 84,36% mulheres e 15,64% homens, o estudo avaliou se os pacientes realizaram a automedicação nos últimos 15 dias, outras variáveis também foram apresentadas como quais foram os medicamentos mais utilizados e qual o estilo de vida levado pelos pacientes.

Nos dados estatísticos do estudo 82,3% das mulheres afirmaram terem usado medicação sem prescrição nos últimos 15 dias contra 17,7% dos homens que afirmaram o mesmo. Os medicamentos mais utilizados pelos pacientes do estudo foram analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos respectivamente, a maioria das pessoas que fizeram uso indiscriminado de medicação afirmaram não levar um estilo de vida saudável. Uma informação importante que o estudo revelou, e que também foi levantado por outros estudos já citados, é que 67,41% das pessoas sabiam do significado da palavra automedicação, entretanto, 64,25% delas acreditavam que automedicar-se não traz danos à saúde.¹

3. Antimicrobianos e as consequências do uso indiscriminado

Os antimicrobianos são uma classe de compostos que podem ser naturais, semi-sintéticos ou sintéticos e são conhecidos por retardar o crescimento, inibir a capacidade de multiplicação ou até matar os microrganismos como fungos, bactérias e vírus. É comum pensarmos em medicamentos quando mencionamos os agentes antimicrobianos, entretanto, não são apenas os medicamentos que fazem parte desse grupo. Outras substâncias como desinfetantes com cloro ou amônia e álcool com concentração maior que 70% também são eficientes na redução da população de microrganismos. Esses compostos atuam principalmente na parede celular, síntese de proteínas e replicação do DNA.^{8,10}

No século XXI a resistência dos microrganismos aos medicamentos efetivos, principalmente fungos e bactérias, se tornou um dos maiores problemas de saúde pública do mundo. A resistência microbiana é a habilidade, biológica ou molecular que um microrganismo adquire de resistir a ação da substância que antes era efetiva. Ela pode ser classificada em dois tipos: intrínseca e adquirida. Respectivamente uma possui naturalmente a resistência a determinada substância enquanto a outra desenvolve mecanismos contra a substância e assim adquire a resistência.^{11,12}

Quanto mais medicamentos são utilizados sem prescrição, principalmente os antibióticos que são os antimicrobianos mais comuns, maiores são as chances dos microrganismos desenvolverem resistência. Se os microrganismos se tornarem cada vez mais multi-resistentes a esses medicamentos chegaremos a um nível muito extremo em relação a drogas efetivas, assim como nas eras pré-antibióticos, além do possível surgimento de pandemias por microrganismos resistentes, muitas terapias bem sucedidas da medicina moderna como transplantes de órgãos e quimioterapia podem ser colocadas em risco.^{9,13}

Pesquisas direcionadas ao uso incorreto de antibióticos no mundo mostraram que cerca de 50% das compras desse medicamento ocorrem sem prescrição médica o que faz com que o problema da resistência microbiana seja muito mais agravado, tendo em vista que mesmo consumindo corretamente a medicação o risco de desenvolvimento de resistência também ocorre.¹⁴

Existe no mundo desde o início dos anos 2000 até os dias atuais uma crise emergencial em relação aos microrganismos multiresistentes. É dito que uma pandemia global de resistência a antibióticos tem acontecido principalmente com microrganismos que causam doenças sérias.¹⁵ Os principais microrganismos resistentes e suas doenças correlatas são: *Staphylococcus aureus*, bactéria causadora da endocardite conhecida como a infecção de algumas estruturas do coração.¹⁷ *Streptococcus pneumoniae*, bactéria responsável por infecções no trato respiratório, incluindo a pneumonia.¹⁸ *Mycobacterium tuberculosis*, bactéria geradora de alguns dos casos de tuberculose no mundo.¹⁹

Além do crescente número de microrganismos resistentes, outra questão alarmante é a descoberta cada vez menor de novos antibióticos, seguida da falta de investimento e incentivo em pesquisas para novos compostos eficientes. As grandes farmacêuticas investem gradativamente menos no tópico que é tão importante para a saúde da população mundial. Na contramão disso as Universidades continuam a pesquisar o assunto e buscar novas soluções efetivas para um problema tão emergente. É necessário que ocorra também de forma global um controle e uma regulamentação mais severos desta classe de medicamentos, seguido de uma orientação mais efetiva da população geral pelos órgãos de saúde do mundo.^{14,15}

4. Medidas para combater o uso indiscriminado de medicamentos

Muitos pesquisadores e órgãos de saúde pública se dedicam na elaboração de ações para combater o uso indiscriminado de medicamentos, principalmente de antibióticos, visto o risco à saúde humana. Estratégias para a redução do consumo e prescrição desses medicamentos são as únicas medidas que podem influenciar positivamente na resistência aos antibióticos. A principal delas é o maior controle na venda e distribuição de antibióticos, as leis podem e devem ser mais rígidas no comércio desses fármacos, porém, outras medidas também podem ser aplicadas.³

Nos Estados Unidos vacinas multivalentes eficazes contra algumas infecções resistentes se mostraram eficazes na redução de casos associados a

infecções por *S. pneumoniae* e pode ser uma boa iniciativa para barrar a disseminação de bactérias resistentes em outros países. Prescrições de antibióticos sem necessidade também são um problema e podem ser remediadas com cursos e palestras informativas para os profissionais da saúde. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) iniciativas educacionais como essa mostraram resultados positivos em relação a prescrições de medicamentos mais assertivas, o que conseqüentemente gera menos prescrições de antibióticos sem necessidade. Esse tipo de ação educacional também pode ser levado de forma didática à população.²⁰

Uma estratégia interessante são equipes em hospitais especializadas no controle de uso e distribuição de antibióticos. Essas equipes formadas por diferentes profissionais são responsáveis por definir o tipo de medicamento, a dosagem e o tempo de duração para reduzir os impactos na saúde do paciente e visando diminuir futuras resistências microbianas, tudo isso com base no diagnóstico médico e confirmação laboratorial. Todas as medidas que mostram bons resultados no atraso da resistência microbiana devem ser utilizadas e outras novas devem ser desenvolvidas, a ciência e os órgãos públicos devem ser os principais responsáveis para que o futuro do mundo e de tantas maravilhas da medicina que prolongam a vida humana não sejam ameaçadas.¹⁶

5. Referências

1. BATISTA, Julia Arruda; GARBIN, Artênio Jose Isper; WAKAYAMA, Bruno; GARBIN, Artênio José Saliba; SALIBA JÚNIOR, Orlando Adas; GARBIN, Clea Adas Saliba. Automedicação e Saúde Pública: dimensionamento dos fatores de risco e comportamentos de saúde. **Saúde e Pesquisa**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-18, 20 dez. 2021. Centro Universitario de Maringa. <http://dx.doi.org/10.17765/2176-9206.2021v14supl.1.e9370>.
2. **ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE**. *Regional Strategy and Plan of Action on Knowledge Management and Communication 2015-2020*. Washington, D.C.: OPAS, 2015. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28352/CD54-12-Rev1_eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y. Acesso em: 07 ago. 2024.
3. LLOR, Carl; BJERRUM, Lars. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. **Therapeutic Advances In Drug Safety**, [S.L.], v. 5, n. 6, p. 229-241, 16 out. 2014. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2042098614554919>.

4. MORGAN, Daniel J; OKEKE, Iruka N; LAXMINARAYAN, Ramanan; PERENCEVICH, Eli N; WEISENBERG, Scott. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.L.], v. 11, n. 9, p. 692-701, set. 2011. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(11\)70054-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(11)70054-8).
5. OKEKE, Iruka N; LAXMINARAYAN, Ramanan; A BHUTTA, Zulfiqar; DUSE, Adriano G; JENKINS, Philip; O'BRIEN, Thomas F; PABLOSMENDEZ, Ariel; KLUGMAN, Keith P. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.L.], v. 5, n. 8, p. 481-493, ago. 2005. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(05\)70189-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(05)70189-4).
6. KARIMY, Mahmood; REZAEEMOMTAZ, Majed; TAVOUSHI, Mahmoud; MONTAZERI, Ali; ARABAN, Marzieh. Risk factors associated with self-medication among women in Iran. **Bmc Public Health**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-7, 1 ago. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-019-7302-3>.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pattern and outcome of drug poisoning in the United Arab Emirates. **Eastern Mediterranean Health Journal**, [s.l.], v. 20, n. 9, p. 547-553, 2014. Disponível em: https://applications.emro.who.int/emhj/v20/09/EMHJ_2014_20_9_547_553.pdf?ua=1Acesso em: 21 ago. 2024.
8. PINHO, Lucimary Leite de; OLIVEIRA, Kelly Naiane de Lima; SANTOS, Tamires Adrielle Silva dos; LIMA, Samilla Barreto; RABELO, Angelica Maiara Freires; RABELO, Maria Wanessa Freires; RODRIGUES, Lílian Karla Nojosa; SILVA JÚNIOR, João Batista Araújo; SILVA, Francisco Wanderlei Lima; JULIACE, Larissa Patreniere. Uso indiscriminado de antibióticos e o risco de resistência bacteriana: revisão de literatura. **Brazilian Journal Of Implantology And Health Sciences**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 438-452, 8 jan. 2024. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences. <http://dx.doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p438-452>.
9. RUGINĂ, Sorin. Resistance to Antimicrobians – A Global Problem with Sectoral Resolution. **The Journal Of Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 47-49, 1 abr. 2018. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.2478/jccm-2018-0010>.
10. ZHOU, Gang; SHI, Qing-Shan; HUANG, Xiao-Mo; XIE, Xiao-Bao. The Three Bacterial Lines of Defense against Antimicrobial Agents. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 16, n. 9, p. 21711-21733, 9 set. 2015. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms160921711>.
11. OLAITAN, Abiola O.; MORAND, Serge; ROLAIN, Jean-Marc. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria.

- Frontiers In Microbiology**, [S.L.], v. 5, p. 1-19, 26 nov. 2014. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2014.00643>.
12. **FIOCRUZ**. Pesquisadora fala sobre resistência causada pelo uso indiscriminado de antibióticos. Portal Fiocruz. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/pesquisadora-fala-sobre-resistencia-causada-pelo-uso-indiscriminado-de-antibioticos>. Acesso em: 22 ago. 2024.
 13. ABUSHAHEEN, Manar Ali; MUZAHEED; FATANI, Amal Jamil; ALOSAIMI, Mohammed; MANSY, Wael; GEORGE, Merin; ACHARYA, Sadananda; RATHOD, Sanjay; DIVAKAR, Darshan Devang; JHUGROO, Chitra. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. **Disease-A-Month**, [S.L.], v. 66, n. 6, p. 1-21, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100971>.
 14. OCAN, Moses; BWANGA, Freddie; BBOSA, Godfrey S.; BAGENDA, Danstan; WAAKO, Paul; OGWAL-OKENG, Jasper; OBUA, Celestino. Patterns and Predictors of Self-Medication in Northern Uganda. **Plos One**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 1-7, 21 mar. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0092323>.
 15. SPELLBERG, B.; GUIDOS, R.; GILBERT, D.; BRADLEY, J.; BOUCHER, H. W.; SCHELD, W. M.; BARTLETT, J. G.; EDWARDS, J.. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: a call to action for the medical community from the infectious diseases society of america. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 46, n. 2, p. 155-164, 15 jan. 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/524891>.
 16. DORON, Shira; DAVIDSON, Lisa E.. Antimicrobial Stewardship. **Mayo Clinic Proceedings**, [S.L.], v. 86, n. 11, p. 1113-1123, nov. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2011.0358>.
 17. SATTTLER, Carlos A.; MASON, Edward O.; KAPLAN, Sheldon L.. Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristics of community-acquired, methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection in children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, [S.L.], v. 21, n. 10, p. 910-916, out. 2002. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200210000-00005>.
 18. FILE, T.M.. Clinical implications and treatment of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 12, p. 31-41, 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01395.x>.
 19. NETTLEMAN, Mary D.. Multidrug-Resistant Tuberculosis. **Jama**, [S.L.], v. 293, n. 22, p. 2788, 8 jun. 2005. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.22.2788>.

20. OKEKE, Iruka N; KLUGMAN, Keith P; A BHUTTA, Zulfiqar; DUSE, Adriano G; JENKINS, Philip; O'BRIEN, Thomas F; PABLOS-MENDEZ, Ariel; LAXMINARAYAN, Ramanan. Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.L.], v. 5, n. 9, p. 568-580, set. 2005. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(05\)70217-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(05)70217-6).

Autores

Maria Eduarda Sanches Ferreira

Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá- UEM

O uso inadequado de antibióticos: Resistência bacteriana

Isabella da Silva de Oliveira

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2.c10>

Resumo

O uso indiscriminado de antibióticos pode ocasionar a resistência de bactérias, com isso há mecanismos e características desses microrganismos necessárias a serem entendidas para compreender esse assunto. Desse modo, essa parte busca elucidar a importância de tomar medicamentos sob prescrição médica e da maneira adequada para que não selecione as bactérias resistentes. Para isso, é preciso que o remédio tenha ação em um local dentro do microrganismo que não está nas células dos seres humanos, a fim de não prejudicar os dois, sendo esse processo conhecido como toxicidade seletiva. Portanto, foi descrito as classes dos antimicrobianos que podem atuar na parede celular; membrana plasmática; síntese proteica e ácidos nucleicos. Devido essa atuação dos remédios, as bactérias adquiriram mecanismos de resistência que serão detalhados nesse capítulo.

Palavras chaves: Antibióticos; Resistência; Bactérias.

Abstract

The indiscriminate use of antibiotics may lead to antibiotic resistance, thus there are mechanisms and characteristics that are needed to be understood in order to comprehend resistance said resistance. Therefore, this part seeks to elucidate the importance of taking medicine under medical prescription and in the appropriate manner so as not to select resistant bacteria. Therefore, it is necessary for the medicine to act in a location within the bacteria that is not in human cells, in order not to harm both, which is known as selective toxicity. In this way, the classes of antimicrobials that can act on the cell wall were described; plasma membrane; protein synthesis and nucleic acids. Due to this action of antimicrobials, bacteria acquire resistance mechanisms that will be detailed in this chapter.

Keywords: Antibiotics; Resistance; Bacteria.

1. Introdução

As bactérias, como qualquer outro organismo vivo, sofrem modificações com passar do tempo, sendo resultado das mudanças ambientais. Devido ao uso abusivo de antibióticos, por exemplo, remédios sem prescrição médica, as

bactérias são expostas a esses antimicrobianos com frequência (WERTH, 2024)⁴. Além disso, muitas quando expostas aos antibióticos, se não forem tomados de modo adequado, o medicamento vai selecionar as mais resistentes e elas permaneceram naquele local.

Antigamente, o *Staphylococcus aureus*, que causa infecções na pele, era muito sensível à penicilina. Ao longo do tempo, cepas desta bactéria desenvolveram uma enzima com a capacidade de decompor a penicilina, fazendo-a ineficiente. Os pesquisadores criaram um tipo de penicilina que a enzima não podia decompor, porém as bactérias se adaptaram e se tornaram resistentes a esta nova penicilina. Diversas outras espécies de bactérias desenvolveram resistência aos antibióticos (WERTH, 2024)⁴.

2. Estrutura da célula bacteriana

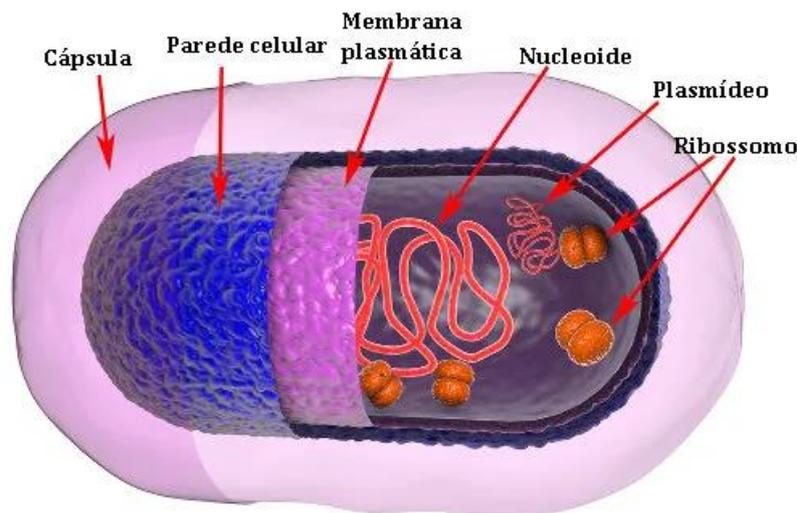


Figura 1. Componentes de uma célula bacteriana. Fonte: Santos (2024)⁸.

- 1) **Nucleoide:** É o material genético, DNA, disperso no citoplasma da célula.
- 2) **Plasmídeo:** Um material genético circular presente na célula que é responsável pela resistência aos antimicrobianos.
- 3) **Ribossomos:** Organela não-membranosa que faz a produção de proteínas na bactéria.
- 4) **Membrana Plasmática:** Uma camada composta por lipídeos e proteínas que reveste a célula.

- 5) **Parede Celular:** Composta de um açúcar formado por peptideoglicano, podendo ser classificada em gram-positiva ou gram-negativa.
- 6) **Cápsula:** Ajuda na aderência das bactérias às células e a superfícies, protege a célula de materiais tóxicos e da desidratação, além de promover a concentração de nutrientes na superfície da célula bacteriana.

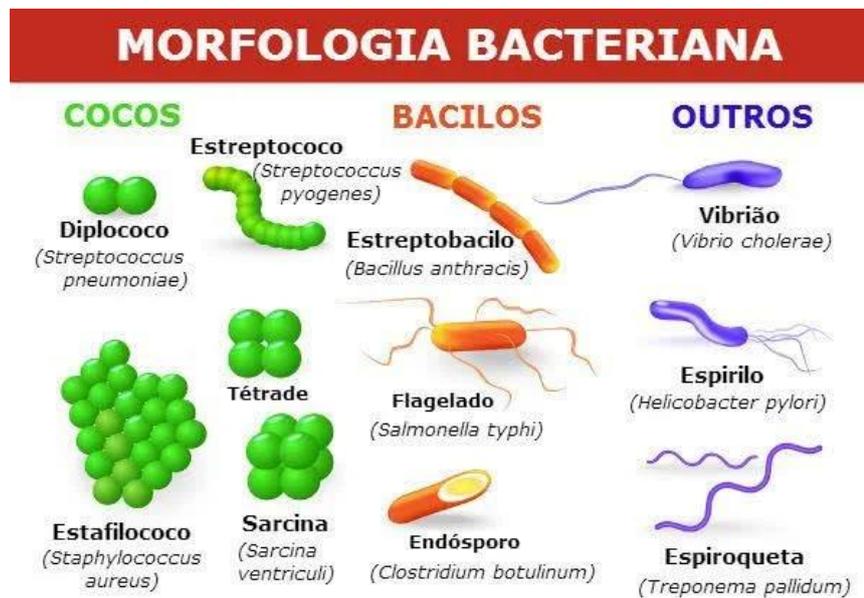


Figura 2. Os diferentes formatos das bactérias. Fonte: Batista (2024)¹.

Cocos: Formato arredondado.

Diplococos: Cocos unidos.

Esporo bacterianos: Ovoide.

Estreptococos: Cocos enfileirados.

Estafilococos: Formato de cacho de uva.

Bactéria flagelada: Uma bactéria com flagelos.

Esperilos: Formato espiralado.

Vibriões: Morfologia de vírgula.

Bacilos: Formato cilíndrico, parecido com bastão.

Parede celular

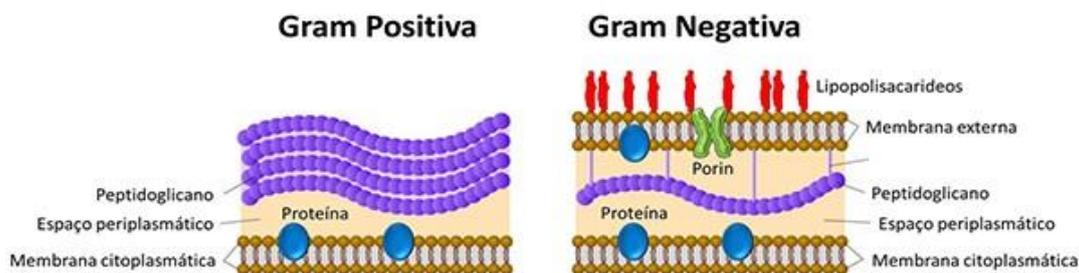


Figura 3. A parede celular. Fonte: Lopes (2023)³.

A parede celular bacteriana é formada por peptidoglicano, que está associado a outras substâncias. Ainda, tem um dissacarídeo repetitivo ligado por polipeptídeos para proteger e revestir a célula. A porção dissacarídica é composta de monossacarídeos denominados de ácido N-acetilmurâmico (NAM) e N-acetilglicosamina (NAG) (TORTORA; FUNKE e CASE, 2014)¹¹.

Nas bactérias gram-positivas, a parede celular possui muitas camadas de peptidoglicanos externamente, formando uma estrutura rígida e espessa, bem como é formada por ácidos teicoicos, composto de um álcool e fosfato. Existem duas classes de ácidos teicoicos: Ácido teicoico da parede ligado à camada de peptidoglicana, e o ácido lipoteicoico que perpassa a camada de peptidoglicano e está associado à membrana plasmática (TORTORA; FUNKE e CASE, 2014)¹¹. No caso das gram-negativas existe somente uma camada fina de peptidoglicano e uma membrana externa. O peptidoglicano está ligado a lipídeos e proteínas.

3. Classes de antibióticos

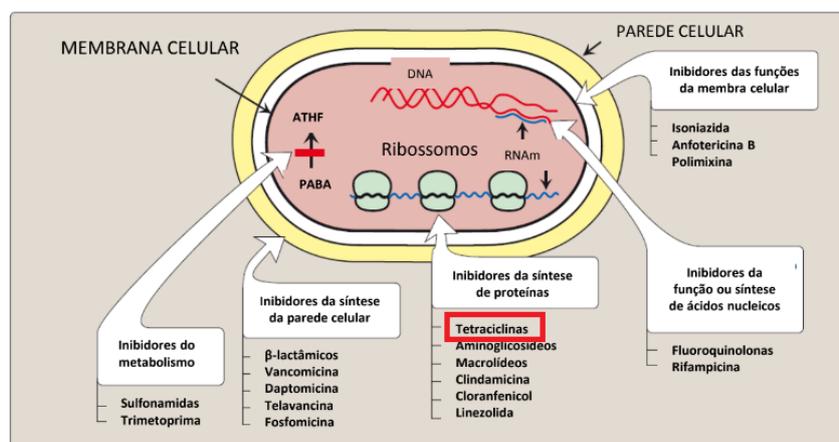


Figura 4. Classes de antimicrobianos. Fonte: Sanar (2021)⁷.

Toxicidade seletiva: A princípio, para a criação de um antibiótico foi necessário investigar um local na estrutura ou metabolismo da bactéria que não tem nas células dos seres humanos, a fim de ser o alvo da medicação, senão afetaria os dois organismos. Assim, locais exclusivos das bactérias serão o alvo dos antimicrobianos.

Antibiótico de amplo espectro: Ativo em muitos tipos de bactérias.

Antibiótico de pequeno espectro: Ativo em poucos tipos de bactérias.

Bactericida: São os antibióticos que matam as bactérias.

Bacteriostático: Inibe o crescimento bacteriano, mas não tem a capacidade de matar as bactérias.

4. Parede celular

Os antimicrobianos atuam na parede celular para inibir a sua formação, no qual resultará na morte celular, sendo eles: Cefalosporina, Penicilina, Vancomicina, Imipenem e outros (MASSON, 2022)⁵.

5. Ácidos nucleicos

Nesse caso, alguns antimicrobianos impedem a produção dos nucleotídeos, que são a base formadora do DNA (quinolonas) e RNA (rifampicina), exemplo: Trimetoprim e sulfonamidas. Os procariotos podem fazer a síntese de alguns nucleotídeos a partir do metabolismo do ácido fólico. Então a bactéria transforma o ácido paraminobenzóico (PABA) em ácido fólico, visto que será importante para a produção de nucleotídeos. Além disso, nos eucariotos o ácido fólico é obtido através da alimentação para formar os nucleotídeos, então esse processo será diferente para ambos os organismos, fazendo com que as sulfonamidas atuem nele (MASSON, 2022)⁵.

6. Síntese proteica

Os remédios irão atuar nas subunidades 50s e 30s dos ribossomos, sendo esses responsáveis pela produção de proteínas. Alguns exemplos são o

cloranfenicol; eritromicina e clindamicina que agem na subunidade 50s, tal como os aminoglicosídeos e tetraciclina que terá sua ação na subunidade 30s (MASSON, 2022)⁵.

7. Polimixinas

São antimicrobianos que eram muito utilizados no passado, pois atuam na membrana plasmática, o que não é o ideal por conta dos procariontos e eucariotos terem em suas células, assim eles foram substituídos por novos antibióticos. Eles, ainda hoje, são utilizados nas bactérias pela ampla resistência às drogas, bem como tem a capacidade de ser antifúngicos por terem ação no ergosterol da membrana plasmática (MASSON, 2022)⁵.

8. Mecanismos de resistências aos antimicrobianos

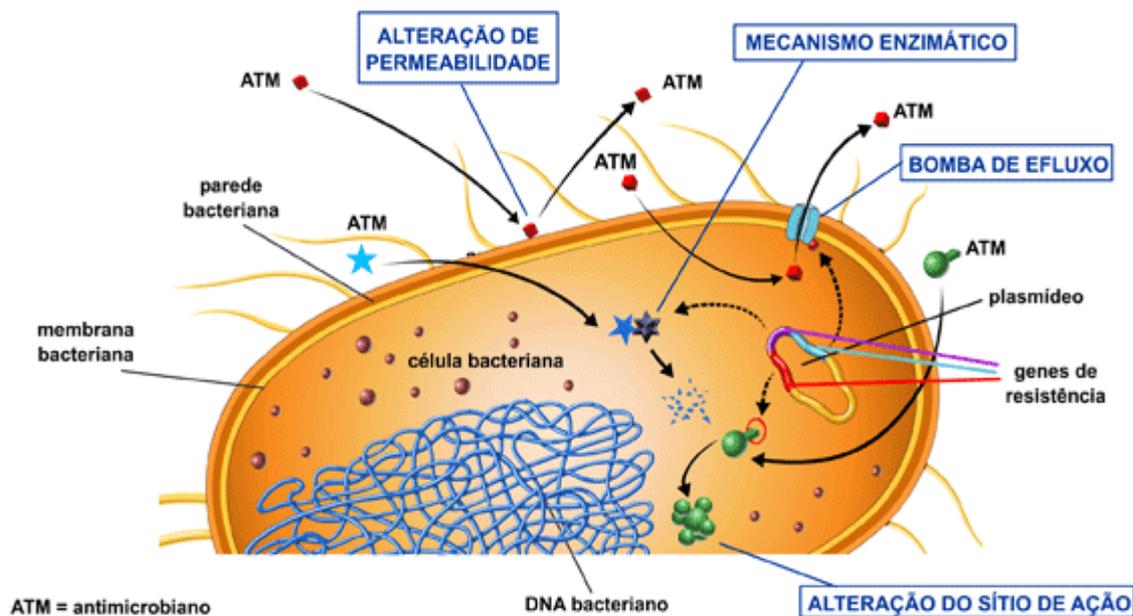


Figura 5. Mecanismos de resistência aos antibióticos. Fonte: SCHERER; BOTONI e COSTA-VAL (2017)¹⁰.

Os principais mecanismos de resistência são: 1) inativação enzimática, 2) bomba de efluxo; 3) alterações do sítio de ligação e 4) alterações no sistema de transporte.

- 1) **Inativação enzimática:** Acontece quando as bactérias produzem enzimas para inativar antimicrobianos, como a β -lactamase que irá degradar o anel dos antimicrobianos conhecidos por possuírem um anel betalactâmico. Os exemplos são as penicilinas e cefalosporinas.
- 2) **Bomba de efluxo:** Ocorre a retirada do antibiótico ativamente, isso acontece, por exemplo com bacilos gram-negativos.
- 3) **Alteração do sítio de ligação:** Nesse caso, tem uma mudança no local que o antimicrobiano vai agir, como acontece na proteína girase.
- 4) **Alteração no sistema de transporte:** Nesse mecanismo acontece uma alteração no canal de entrada do medicamento, sendo que ocorre principalmente em bactérias gram-negativas.

9. Reprodução assexuada

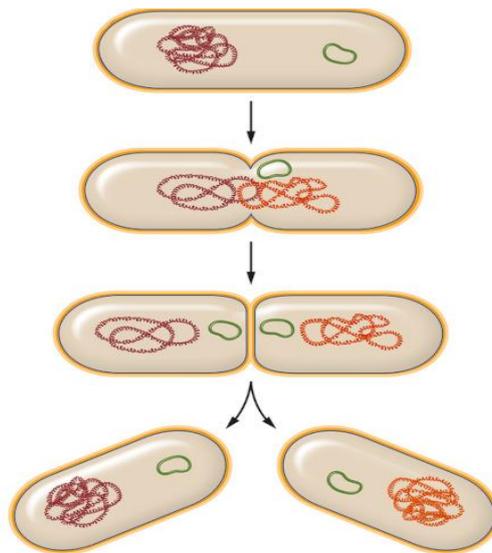


Figura 6. Reprodução assexuada. Fonte: Santos (2024)⁸.

Nessa divisão, mais conhecida como divisão binária, a bactéria irá se multiplicar em duas novas células e dividir seu material genético em dois. Nessa reprodução não existe troca de material genético, não ocorrendo, portanto, o fenômeno da variabilidade genética (TORTORA; FUNKE e CASE, 2014)¹¹.

10. Variabilidade genética

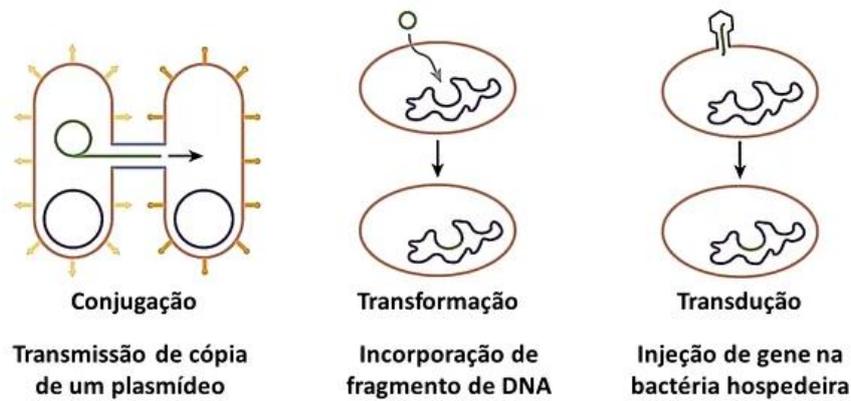


Figura 7. Tipos de variabilidade genética. Fonte: Batista (2024)¹.

Transformação: Ocorre quando uma bactéria engloba o material genético externo ou exógeno ao seu DNA.

Transdução: É a junção de material genético mediada por um vírus de bactéria, conhecido como bacteriófago.

Conjugação: Acontece a transferência plasmidial após contato entre as células ou por fímbrias sexuais, isso pode gerar a resistência aos antibióticos, sendo que a célula que transfere um pedaço do plasmídeo pode conter um gene ou mais resistentes.

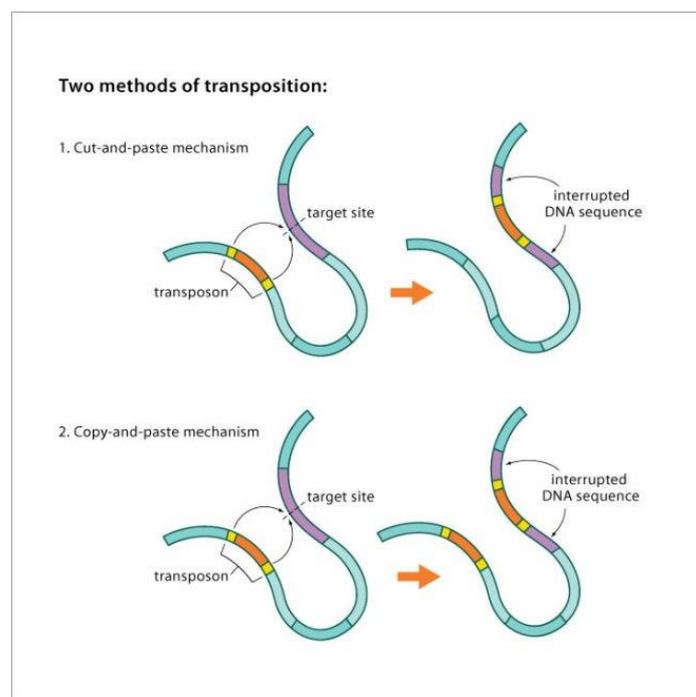


Figura 7. Mecanismo de Transposons. Fonte: Morais (2015).

A mudança de local do DNA acontece através dos transposons, com a transferência de pequenas partes do material genético. Serão dois mecanismos, conhecidos como copia-cola e recorte-cola. No primeiro caso (figura 07) parte do fragmento de DNA se move dentro do cromossomo, já no segundo podem se fazer uma cópia idêntica em outro cromossomo. Essa movimentação frequente dos transposons pode ocasionar a transferência de genes resistentes a outras bactérias (TORTORA; FUNKE e CASE, 2014) ¹¹.

Referências

1. BATISTA, Carolina. Bactérias. Toda Matéria. Disponível em: <https://www.todamateria.com.br/bacterias/>. Acesso em: 10 set. 2024.
2. Departamento de Microbiologia (USP). Disponível em: <https://microbiologia.icb.usp.br/cultura-e-extensao/textos-de-divulgacao/bacteriologia/bacteriologia-medica/antimicrobianos-antibioticos-e-quimioterapicos/>. Acesso em: 05 de Set. 2024.
3. Lopes, L. M. Fermentec News. Disponível em: <https://fermentecnews.com.br/2023/10/05/coloracao-de-gram-principios-e-procedimentos/>. Acesso em: 10 de Set. 2024.
4. Manual MSD Versão Saúde para a família. Disponível em: https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/antibi%C3%B3ticos/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-antibi%C3%B3ticos#Como-tomar-antibi%C3%B3ticos_v785302_pt. Acesso em: 02 de Set. 2024.
5. MASSON, F. Antibióticos. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=QKVvoO3gwROk>. Acesso em: 09 de Set. 2024.
6. Sanar. Disponível em: <https://sanarmed.com/o-que-voce-precisa-saber-sobre-resistencia-bacteriana/#:~:text=Os%20principais%20mecanismos%20de%20resist%C3%Aancia,emitem%20enzimas%20para%20inativar%20antimicrobianos>. Acesso em: 01 de Set. 2024.
7. Sanar. Disponível em: <https://sanarmed.com/resumo-de-tetraciclinas-mecanismos-de-acao-farmacocinetica-e-farmacodinamica-e-mais/>. Acesso em: 10 de Set. 2024.
8. SANTOS, Vanessa Sardinha dos. "Bactérias"; Brasil Escola. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/biologia/bacterias.htm>. Acesso em 10 de setembro de 2024.

9. SANTOS, Vanessa Sardinha dos. "O que é nucleóide?"; Brasil Escola. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/o-que-e/biologia/o-que-e-nucleoide.htm>. Acesso em 10 de setembro de 2024.
10. SCHERER, B. C.; BOTONI, S. L.; COSTA-VAL, P. A. Mecanismos de ação de antimicrobianos e resistência bacteriana. Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária, Curitiba, v. 4, n.13, p. 12-20, Set. 2024.
11. TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, L.C. Microbiologia. São Paulo: Artmed, 2014.

Autores

Isabella da Silva de Oliveira

Programa de pós-graduação em bioquímica, Universidade estadual de Maringá

Homem e Máquina: Mãos Dadas na Descoberta de Fármacos Antiobesidade

Gabriel Arcanjo Viana Neto

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2.c11>

Resumo

A obesidade tem se tornado um problema de saúde muito comum no mundo todo, aumentando os riscos de doenças como diabetes, problemas no coração e no fígado. Isso acontece principalmente porque as pessoas consomem mais calorias do que precisam. Quando isso acontece, as células de gordura no corpo aumentam de tamanho ou de número, o que pode causar mais problemas de saúde ao longo do tempo. Para enfrentar esse problema, cientistas têm buscado novos medicamentos que ajudem na perda de peso. Um exemplo é o orlistat, que impede a absorção de gordura no corpo, embora possa causar alguns efeitos colaterais. Outra opção em estudo são medicamentos que ajudam o corpo a queimar gordura de maneira mais eficiente. Além disso, novas tecnologias, como o uso de computadores e inteligência artificial, estão ajudando os cientistas a descobrir remédios mais rápido e com menos riscos. Essas ferramentas permitem que eles identifiquem os melhores medicamentos antes mesmo de serem testados em animais ou pessoas.

Palavras-chave: descoberta de fármacos; obesidade; inteligência artificial

Abstract

Obesity has become a very common health issue worldwide, increasing the risks of diseases like diabetes, heart problems, and liver issues. This happens mainly because people consume more calories than they need. When this happens, fat cells in the body grow in size or increase in number, which can lead to more health problems over time. To deal with this issue, scientists have been searching for new medications that can help with weight loss. One example is orlistat, which prevents the body from absorbing fat, though it can cause some side effects. Another option being studied includes medicines that help the body burn fat more effectively. In addition, new technologies like computers and artificial intelligence are helping scientists discover drugs faster and with fewer risks. These tools allow them to identify the best treatments even before they are tested on animals and people.

Keywords: drug discovery; obesity; artificial intelligence

1. A problemática da obesidade ao redor do mundo

O excesso de peso corporal tem sido associado com diversas condições críticas no corpo humano, como o sobrepeso e a obesidade, que são consequências do excesso de calorias consumidas em relação à demanda energética do indivíduo. A obesidade tem se destacado nas duas últimas décadas como pandemia, estimulando estilo de vida estressante, sedentário e mudança de hábitos alimentares. Esse impacto na sociedade, tem se tornado cada vez mais amplo levando as pessoas à riscos de desenvolvimento de doenças como diabetes mellitus tipo 2, esteatose hepática não alcoólica, doenças cardiovasculares etc^{10,14}.

No corpo humano há células responsáveis pelo armazenamento de gordura que é criticamente importante para a sobrevivência quando o escasso de alimentos (jejum entre refeições), essas células em conjunto formam o tecido adiposo, entretanto, na obesidade, elas estão propícias a sofrer o aumento do número delas mesmas (conhecido como hiperplasia) ou o tamanho/largura (hipertrofia – sim, não somente o músculo é capaz de sofrer a hipertrofia e o aumento do mesmo, na obesidade o tecido que armazena a gordura também hipertrofia), como observado na Figura 1. Tanto a hiperplasia, quanto a hipertrofia, ambos acarretam consequências a longo prazo que conhecemos em relação à obesidade³.

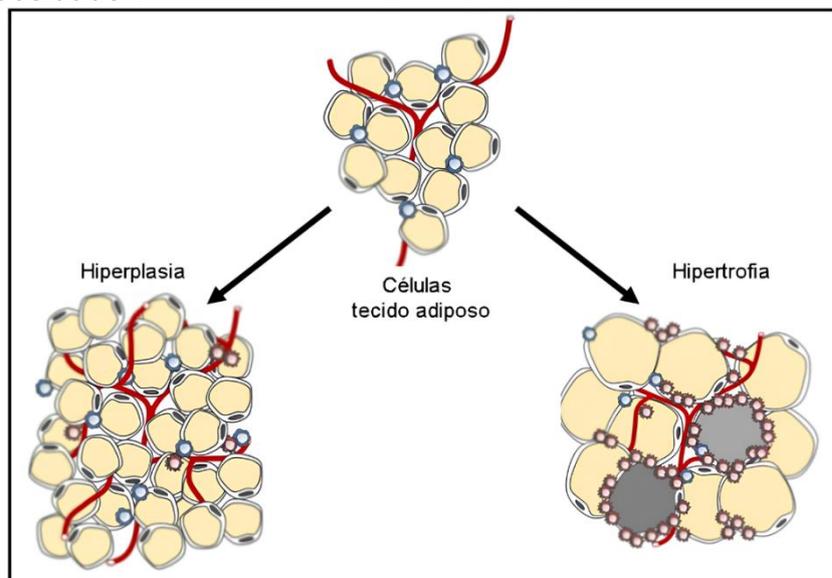


Figura 1. Processos decorrentes da obesidade sobre as células de armazenamento de gordura sendo a hiperplasia relacionada ao aumento de número de células e hipertrofia sobre o aumento das próprias células³.

2. Estratégias adotadas para a busca de novos medicamentos

Em junho de 2013, a Associação Médica Americana reconheceu oficialmente a obesidade como uma doença¹, desde então, programas públicos têm desenvolvido campanhas promocionais de saúde com o intuito de criar uma geração de crianças com hábitos mais saudáveis em relação à dieta consumida e à prática de exercícios físicos. Além disso, esse impasse mundial tem chamado atenção de cientistas para a descoberta e o desenvolvimento de fármacos efetivos que induzem a perda de peso e/ou previne/trata as consequências decorrente da obesidade⁹. Muitos fármacos relacionados com a perda de peso têm sido descobertos, por exemplo, orlistat, lorcaserina e fentermina. Entretanto, lorcaserina e fentermina despertam preocupações acerca da limitação da eficácia, surgimento de eventos cardiovasculares, disfunção cognitiva e apresentarem características carcinogênicas. Em 2013, apenas orlistat foi aprovado e liberado à venda sem prescrição médica.

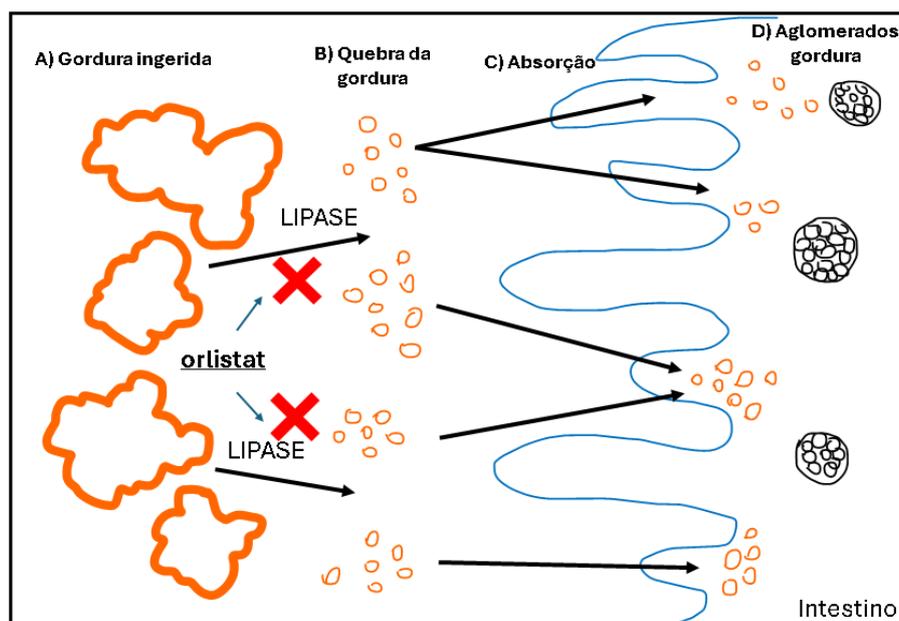


Figura 2. O processo, resumidamente, da absorção da gordura, sendo A) a gordura ingerida, B) a “quebra” da gordura em “frações” menores para que possa ocorrer a C) absorção e a D) aglomeração dessas frações para que a gordura seja transportada na corrente sanguínea. No caso do tratamento com Orlistat, não ocorre o processo a partir de (B), pois não haverá a quebra da gordura e a gordura ingerida, não é absorvida, tornando-se resíduos alimentares e, conseqüentemente, bolo fecal.

Orlistat é um medicamento antiobesidade responsável pela inibição da enzima lipase, ou seja, impede a quebra da gordura no intestino e, conseqüentemente, a absorção de gordura (Figura 2). Como qualquer medicamento, também está propício a apresentar efeitos adversos, como na literatura apresentada a possibilidade de desenvolver danos no fígado, pâncreas e pedra nos rins^{4,8}.

Muitos outros alvos têm chamado atenção de pesquisadores e esses alvos têm sido estrategicamente usados por causa de nossas células que estão aptas a reconhecer qualquer estímulo interno e/ou externo e responder conforme necessário. Uma dessas respostas, se encontra no controle da expressão de diferentes genes a partir dos fatores transcricionais. Levando em consideração que, a alteração de atividade e regulação desses fatores transcricionais, se relacionam, principalmente, pela diversidade fenotípica¹³, o que significa isso? Os genes são como se fossem a "receita" da individualidade de cada indivíduo, há gene no DNA que expressa a cor dos olhos, a característica do cabelo, da produção de melanina na pele, inclusive, para cada molécula que participa ou não de processos químicos importantes no corpo humano, como por exemplo, de moléculas que auxiliam na quebra de gordura ou da síntese dela. E cada gene desse é regulado a sua expressão, ou seja, sua "leitura" com os fatores transcricionais (Figura 3). Pode-se dizer que, os fatores transcricionais trazem os utensílios de cozinha para que, a receita, com os ingredientes conhecidos, seja reproduzida. E se os cientistas fossem capazes de estimularem esses fatores transcricionais a irem em determinados genes de interesse, ou seja, em determinadas receitas alvos que estão envolvidas com o metabolismo dos nutrientes acumulados? Como por exemplo, a gordura?

Os PPAR (receptores ativados por proliferação do peroxissoma) são um grupo de proteínas que funcionam como fatores transcricionais e subtipos foram identificados como PPARalfa, PPARgama e PPARdelta. O primeiro grupo identificado foi PPARalfa e esse grupo relaciona-se com o processamento de gordura, principalmente na "quebra", denominado beta-oxidação, ou seja, medicamentos têm sido descobertos que estimulem esses fatores transcricionais e, conseqüentemente, estimulem na "quebra" da gordura, resumidamente².

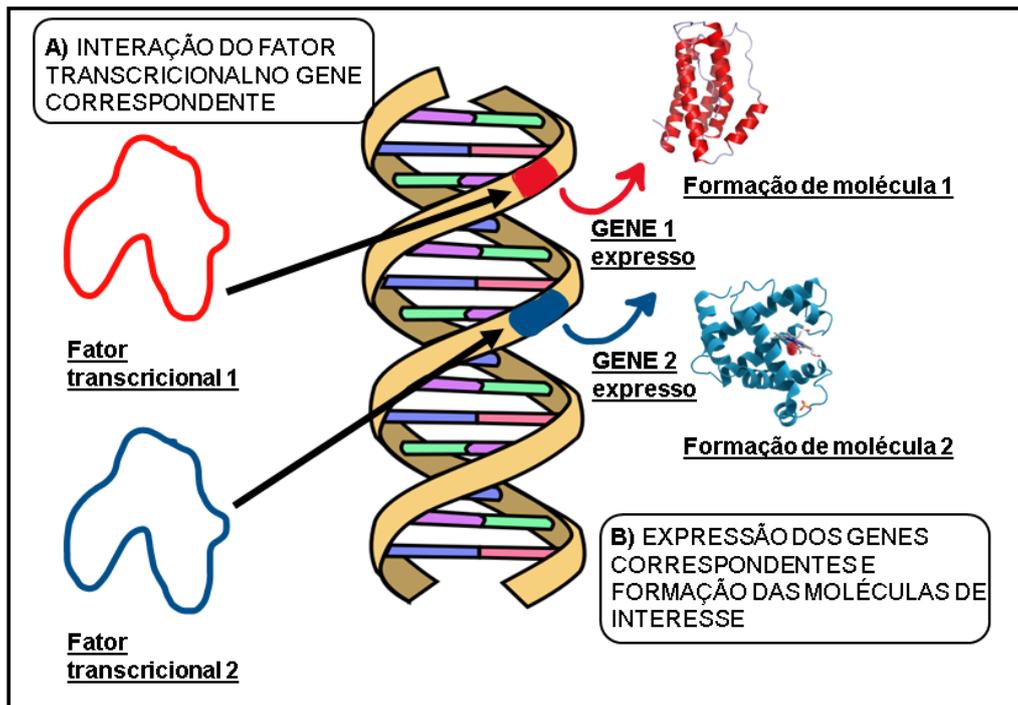


Figura 3. Processo de expressão gênica, ou seja, no qual estimula o DNA com A) a interação do fator transcricional no DNA no gene correspondente ao fator transcricional, estimulando a B) expressão desses genes, ou seja, produção das moléculas a partir dessas “receitas”.

3. Fases experimentais e clínicas na indústria farmacêutica

Quando se menciona a descoberta de novos fármacos, é necessário o conhecimento acerca dos processos e das etapas da indústria farmacêutica. É altamente complexo e as etapas envolvidas são desde a identificação de um alvo até os testes clínicos em humanos (Figura 4). Cada fase possui objetivos específicos para garantir a eficácia e a segurança antes da sua aprovação para o uso comercial⁶.

1. Na primeira fase, é a seleção do alvo, que identifica e valida tal alvo como relevante, por exemplo, escolher os PPARalfa que são fatores transcricionais (como comentado no tópico anterior) que participam dos processos químicos na “quebra” da gordura. É crucial a escolha de um bom alvo que alterando suas funcionalidades possa influenciar no tratamento de determinada doença.

2. Na segunda fase, entra a descoberta do “líder”, onde pesquisadores irão fazer varredura de diversos compostos químicos ou biológicos, ou seja, de diferentes drogas, que possam ser promissoras a se tornarem potentes medicamentos interagindo com o alvo selecionado na primeira fase.

3. Na terceira fase, químicos profissionais trabalham em cima desses compostos biológicos melhorando as propriedades químicas aumentando a eficácia e com foco de reduzir possíveis efeitos colaterais e toxicidade.

4. Na quarta e quinta fase, entra os testes experimentais *in vitro* e *in vivo*, respectivamente, envolvendo testes em modelos artificiais em laboratórios, ou seja, simulações como se fosse em organismo vivo e, posteriormente, se caso analisado eficácia e segurança, em animais. Dentro dos estudos *in vivo*, entram diferentes etapas como: desenvolvimento de modelo, no qual, animais geneticamente modificados para apresentarem a doença são utilizados ou animais que apresentam os mesmos sintomas; validação do alvo comprova aos pesquisadores sobre a interação do composto químico com o alvo (fatores transcricionais) se traz, ou não, os efeitos desejados; medição dos efeitos fora do alvo que é possível identificar possíveis efeitos colaterais com o composto químico interagindo não somente no alvo desejado, mas também com outro indesejado acarretando nos efeitos adversos e, por último, o gerenciamento dos dados, no qual, pesquisadores coletam, organizam e interpretam todos os experimentos realizados e seus resultados para a decisão da continuação do desenvolvimento do fármaco.

5. Na sexta fase, o medicamento entra em testes clínicos, ou seja, é testado em humanos desde a etapa inicial com pequenos números de indivíduos, até larga escala envolvendo centenas ou milhares de indivíduos para que seja liberado para a comercialização.

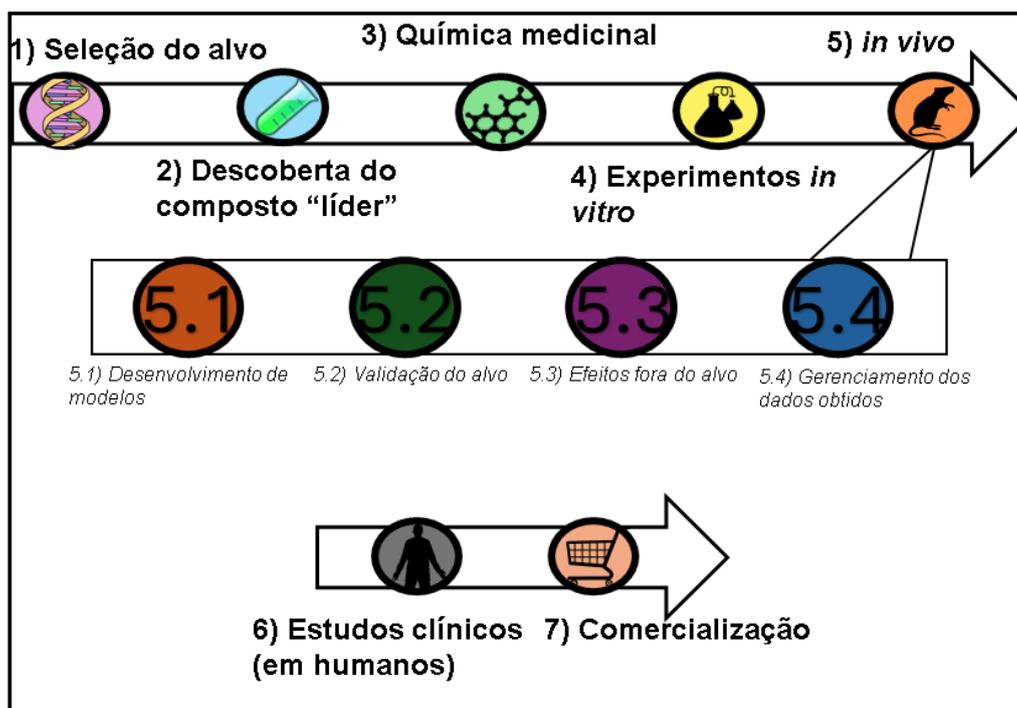


Figura 4. Mapa resumido das etapas do desenvolvimento de um novo fármaco

4. A implementação de simulações computacionais nas etapas do desenvolvimento de novo fármaco

Com o desenvolvimento da tecnologia, implementações computacionais têm auxiliado cientistas em busca de novos fármacos. Na fase pré-clínica, as simulações computacionais direcionam os pesquisadores aos compostos químicos promissores antes mesmo do teste *in vivo*, destacando as preocupações éticas no uso de animais para estes fins. Com a bioinformática, é possível que sejam feitos a modelagem do alvo de interesse com estrutura tridimensional (3D) (Figura 5) e a varredura para encontrar o melhor composto químico que melhor se interage com o alvo, entre milhares de compostos disponíveis na comunidade científica. Após a modelagem do alvo obtendo um sistema mais próximo do real possível (presente no corpo humano) e o download dos milhares de compostos químicos disponíveis, é feito docking molecular, no qual, a partir de vários cálculos é possível obter o ranqueamento dos compostos químicos – entre os milhares – dos melhores que se interagiram onde os pesquisadores queriam que se interagissem, ou seja, no alvo escolhido, por

exemplo, o PPARalfa um fator transcricional que seria ativado, se ligaria no DNA e então induziria a expressão e a liberação de moléculas que auxiliariam na “quebra” de gordura. É possível observar o ranqueamento na Tabela 1.

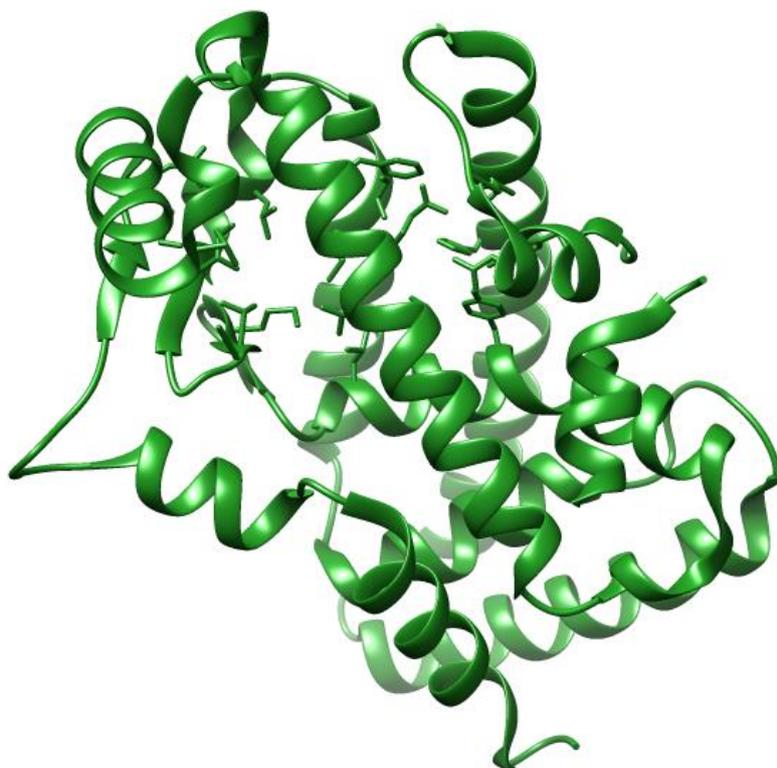


Figura 5. Modelagem do fator transcricional PPARalfa obtendo estrutura tridimensional da proteína o mais próximo do real possível.

Tabela 1. O ranqueamento das melhores moléculas obtidas com os cálculos, sendo os números de identificação os códigos para encontrá-las na comunidade científica.

Identificação	Programa 1
1. 53710163	-9.41 ± 0.27
2. 23856208	-9.14 ± 0.26
3. 23848706	-8.82 ± 0.32
4. 8925584	-8.59 ± 0.89
5. 7839641	-8.48 ± 0.13

Os cálculos tentam interagir os compostos químicos com o alvo (Figura 6) até que encontrem a melhor posição de interação e nos mostram em números os mais bem colocados.

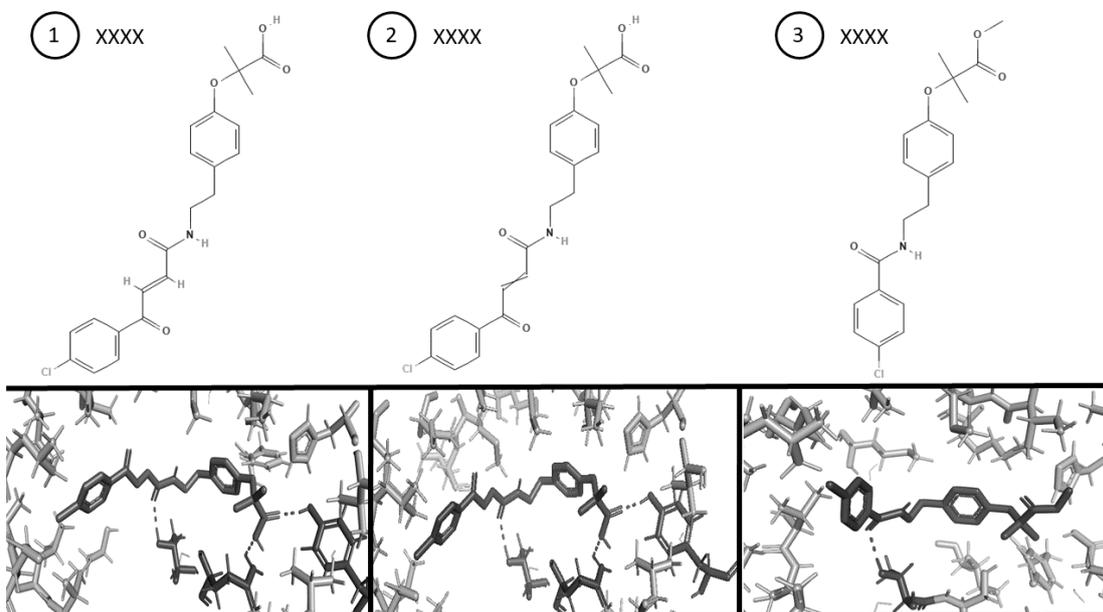


Figura 6. A melhor posição encontrada dos três compostos químicos obtidos do TOP3 do ranqueamento no alvo PPARalfa

5. Implementação de “neurônios” na máquina para que desenvolva com o homem novos medicamentos antiobesidade

Além de simulações computacionais, o que tem sido bastante implementado na comunidade científica é o uso da inteligência artificial para diversos fins, por exemplo, um dos mais importantes, avaliação da toxicidade antes do uso em animais. A inteligência artificial torna o método mais rápido e preciso, tendo a máquina como o braço direito do pesquisador⁷.

Um dos métodos de inteligência artificial é a aprendizagem profunda, ou seja, a máquina aprende simulando “neurônios humanos” (Figura 7) a identificar um padrão, por exemplo, características de um cão ou um gato, para que no final, quando inserido uma imagem ela saiba nos informar qual animal está presente na foto.

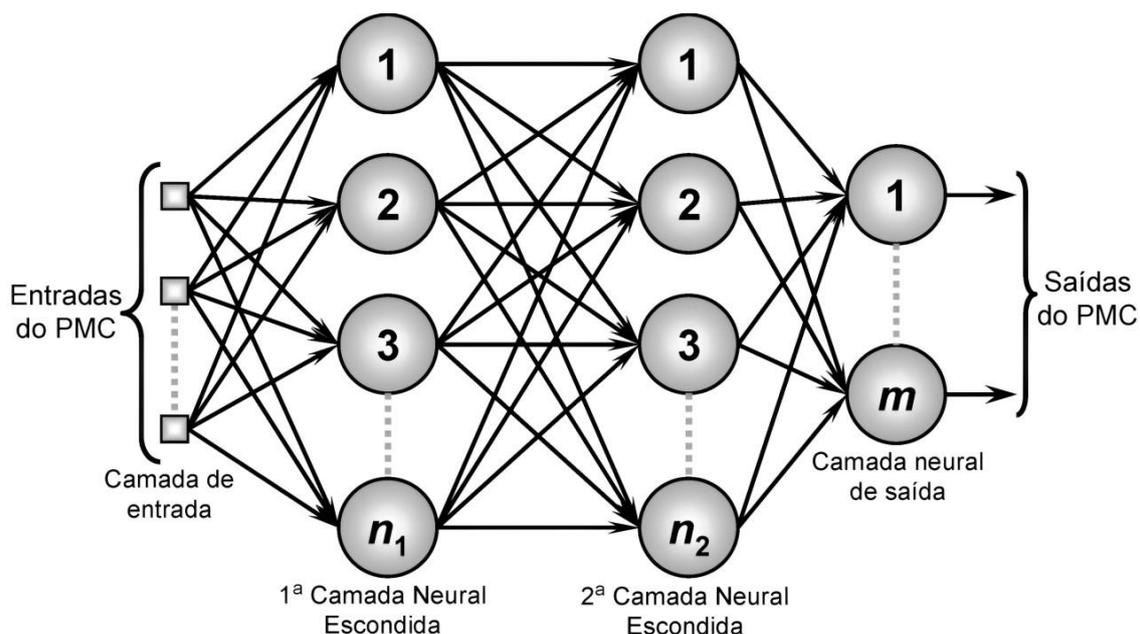


Figura 7. Representação de uma rede neural implementada na máquina, os padrões encontrados nas características vão sendo obtidos em cada camada neural escondida, até que, na camada de saída retorne o resultado encontrado na imagem.

Primeiro, é necessário ensinar a máquina a identificar os padrões nas características, então passa nela diferentes imagens, por exemplo, imagens de diferentes cachorros e gatos. Cada camada neural escondida vai guardando diferentes informações sobre essas imagens, como orelha identificada em cachorro, o fucinho do gato, a anatomia de um e do outro etc. Até que, quando inserida uma imagem que o pesquisador quer que a máquina identifique, a partir das características armazenadas em cada camada neural escondida, ela retorna o resultado se o que está presente na foto é um gato, ou um cachorro.

E se com essa capacidade, os pesquisadores comesçassem, ao invés de colocarem imagens de gato e cachorro, usassem estruturas de medicamentos que foram aprovados anteriormente na comunidade científica por não apresentarem riscos quando implementados às pessoas no comércio e, também, estruturas de medicamentos que não foram aprovados por apresentarem certa toxicidade? É possível que ensine a máquina a identificar padrões nas estruturas químicas desses medicamentos, vide que, certas

características possam se encaixar em compostos com potencial tóxico para o ser humano e outras que não apresentam potencial de toxicidade. Assim, é possível que, com a obtenção de um novo composto químico, a máquina saiba reconhecer se possui possibilidade ou não de apresentar efeitos adversos aos seres humanos^{5,12}.

6. Referências

1. AMA Adopts New Policies on Second Day of Voting at Annual Meeting (2013). Disponível em: <<http://www.amaassn.org/ama/pub/news/news/2013/2013-06-18-new-ama-policies-annual-meeting.page>>. Acesso em: 10 de setembro de 2024.
2. Bougarne, N. *et al.*, (2018). Molecular Actions of PPAR α in Lipid Metabolism and Inflammation. *Endocrine reviews*, 39(5), 760–802. Doi: 10.1210/er.2018-00064
3. Choe, S. S. *et al.*, (2016). Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Frontiers in endocrinology*, 7, 30. Doi: 10.3389/fendo.2016.00030
4. EMA (2013). Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviq (lorcaserin).
5. Galati, S. *et al.*, (2022). VenomPred: A Machine Learning Based Platform for Molecular Toxicity Predictions. *International journal of molecular sciences*, 23(4), 2105. Doi: 10.3390/ijms23042105
6. Hughes, J. P. *et al.*, (2011). Principles of early drug discovery. *British journal of pharmacology*, 162(6), 1239–1249. Doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x
7. Karim, A. *et al.*, (2019). Efficient Toxicity Prediction via Simple Features Using Shallow Neural Networks and Decision Trees. *ACS Omega*, v. 4, n. 1, p. 1874–1888. Doi: 10.1021/acsomega.8b03173
8. Kim, G. W. *et al.*, (2013). New advances in models and strategies for developing anti-obesity drugs. *Expert opinion on drug discovery*, 8(6), 655–671. Doi: 10.1517/17460441.2013.792804
9. Kim, G. W. *et al.*, (2014). Antiobesity pharmacotherapy: new drugs and emerging targets. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 95(1), 53–66. Doi: 10.1038/clpt.2013.204

10. Ruze, R. *et al.*, (2023). Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. ***Frontiers in Endocrinology***, 21;14:1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521
11. Santos, L. H. S. *et al.*, (2019). Integrating Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations. ***Methods in molecular biology***, 2053, 13–34. Doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_2
12. Sharma, A. K. *et al.*, (2017). ToxiM: A Toxicity Prediction Tool for Small Molecules Developed Using Machine Learning and Chemoinformatics Approaches. ***Frontiers in Pharmacology***, v. 8.
13. Vaquerizas, J. M. *et al.*, (2009). A census of human transcription factors: function, expression and evolution. ***Nature reviews. Genetics***, 10(4), 252–263. Doi: 10.1038/nrg2538
14. Zhang, X. *et al.*, (2023). Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities. ***Seminars in cancer biology***, 92, 16–27. Doi: 10.1016/j.semcan.2023.03.008

Autores

Gabriel Arcanjo Viana Neto

Programa de Pós-graduação em Bioquímica, Universidade Estadual de Maringá

Interações do sistema imune e sua relação com o risco de abortamento

Raquel Rodrigues dos Santos

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2.c12>

Resumo

O processo de fertilização *in vitro* busca reduzir insucessos gestacionais que são ocasionadas por múltiplos fatores externos (hábitos prejudiciais) e internos (sistema imune). O processo de implantação do embrião é mediado pela interação entre as células NK uterinas e os seus ligantes HLA presentes nas superfícies das células trofoblásticas. Os receptores KIR presentes nas células NK (*Natural Killer*) agem regulando a atividade citotóxica por meio de ligações específicas com moléculas HLA. As moléculas HLA geram um sinal inibitório que impede a atividade citotóxica das células NK e ativam processos de implantação do embrião. Procedimentos de fertilização *in vitro* demandam combinações KIR/HLA-C, a fim de determinar a quantidade de embriões a ser implantados, bem como na redução de insucessos gestacionais.

Palavras chaves: Abortamento. Fertilização *in vitro*. Ligantes HLA. Receptores KIR.

Abstract

The *in vitro* fertilization process seeks to reduce gestational failure that are caused by multiple external (substance abuse and obesity) and internal (immune system) factors. The process of embryo implantation is mediated by the interaction between uterine NK cells and their HLA ligands present on the surfaces of trophoblastic cells. The KIR receptors present on NK (Natural Killer) cells act by regulating cytotoxic activity through specific bonds with HLA molecules. HLA molecules generate an inhibitory signal that prevents the cytotoxic activity of NK cells and activates embryo implantation processes. *In vitro* fertilization procedures require KIR/HLA-C combinations in order to determine the number of embryos to be implanted, as well as to reduce gestational failure.

Keywords: Miscarriage. *In vitro* fertilization. HLA ligands. KIR receptors.

Muitos fatores externos e internos podem ocasionar em insucessos gestacionais, fatores externos como hábitos prejudiciais e fatores internos (idade paterna e materna, fatores hormonais, fatores genéticos e do sistema imune). A

fertilização *in vitro* (FIV), uma das técnicas mais avançada de reprodução assistida visa o favorecimento de uma gravidez de menores riscos buscando reduzir insucessos gestacionais.² Mas como ocorre essa técnica de fertilização *in vitro*? A fertilização *in vitro* ocorre em muitas etapas, mas basicamente as células do ovário são fecundadas pelo espermatozoide fora do corpo e posteriormente o embrião é colocado no útero da mulher.

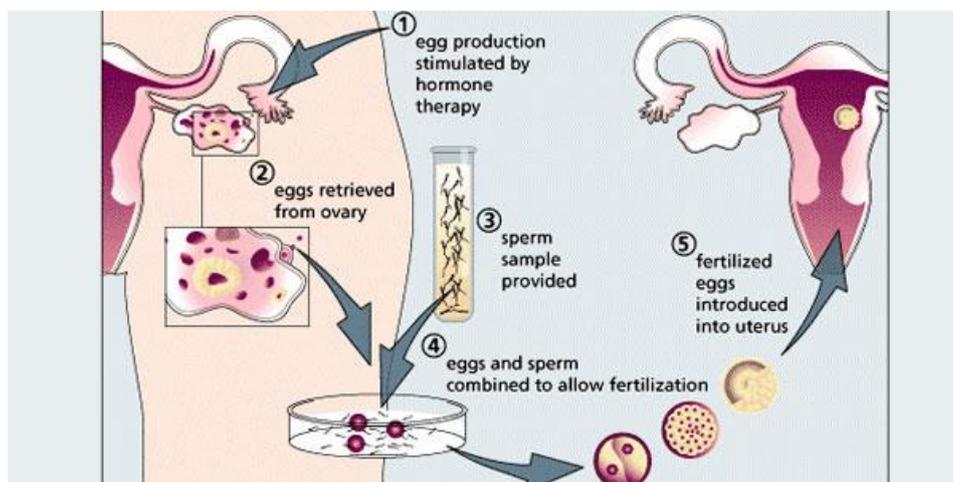


Figura 1. Etapas do processo de *fertilização in vitro*. Fonte: BioTexCom (<https://biotexcom.com.br/etapas-processo-de-fertilizacao-vitro/>)

Muitos distúrbios da gravidez são atribuídos a não regulação da invasão do trofoblasto (conjunto de células que envolve o embrião) no revestimento uterino, o que pode ocasionar erros no processo de implantação do embrião no endométrio.⁹ O processo de implantação do embrião no útero se dá por meio de interações com o endométrio e falhas nessa etapa podem estar relacionadas com o sistema imunológico. Com o objetivo de desenvolver uma tolerância materno-fetal e permitir a implantação, a formação placentária e o desenvolvimento do feto, as células do sistema imune agem desencadeando um processo de inibição da resposta imune.² As células do sistema imunológico responsáveis por essa resposta são as células NK (*Natural Killer*) que são células importantes da imunidade inata, apresentando atividade citotóxica, ou seja, promovendo a morte de células alvo que foram infectadas, fundamental para a defesa do organismo. Durante a fase secretora do ciclo menstrual há um aumento na quantidade de células NK uterinas que são capazes de liberar citocinas imunorregulatórias que inibem sua atividade citotóxica e ativam a via

de resposta celular tipo Th2, essencial para a implantação do embrião, regulação da invasão do trofoblasto no endométrio e a placentação.⁴

As células NK promovem o reconhecimento das células alvos por meio da presença de múltiplos receptores em sua superfície celular, como os receptores KIR (*Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors*). Dessa forma, a sua atividade citotóxica é regulada pela liberação de citocinas imunorregulatórias e pela ligação dos receptores KIR às moléculas específicas nas células alvo, os ligantes HLA.⁸ As células trofoblásticas apresentam moléculas específicas do sistema imune, como HLA-C, HLA-G, e HLA-E, que constituem um potencial para não rejeitar, mas sim tolerar a interação materno-fetal.¹¹

As moléculas HLA expressas na superfície são reconhecidas pelos receptores KIR, gerando um sinal inibitório e prevenindo a destruição celular. Em contrapartida, quando a expressão das moléculas HLA diminui, ocorre ativação, tornando as células suscetíveis à ação citotóxica das células NK.^{5,11} Os receptores KIR responsáveis por gerar sinais ativadores ou inibidores coordenam as funções de regulação da invasão do trofoblasto e placentação das células NK. O equilíbrio dos sinais gerados pelos receptores ativadores que se ligam a ligantes na superfície da célula alvo desencadeiam a ativação da resposta das células NK, contudo, a fim de se alterar o equilíbrio em favor da inibição, a expressão dos receptores KIR inibitórios é induzida nessas células.⁷ Portanto, as funções das NK se baseiam tanto no reconhecimento da expressão das moléculas HLA nas células alvos quanto no equilíbrio dos sinais ativadores e inibidores mediado pelos receptores KIR.¹¹

Antes de explicar como ocorre a interação KIR-HLA e qual sua relação com o risco de abortamento é necessário entender o que são esses receptores KIR e essas moléculas HLA. Os receptores KIR são compostos por uma família multigênica, compreendendo 15 genes (*KIR2DL1*, *KIR2DL2*, *KIR2DL3*, *KIR2DL4*, *KIR2DL5A*, *KIR2DL5B*, *KIR2DS1*, *KIR2DS2*, *KIR2DS3*, *KIR2DS4*, *KIR2DS5*, *KIR3DL1*, *KIR3DL2*, *KIR3DL3* e *KIR3DS1*) e dois pseudogenes (*KIR2DP1* e *KIR3DP1*).¹³ Cada gene *KIR* pode possuir de quatro a nove éxons¹⁵ que são altamente polimórficos. A nomenclatura dos receptores KIR é baseado em sua estrutura proteica (Figura 2) de acordo com o número de seus domínios extracelulares do tipo imunoglobulina (2D e 3D) e o comprimento de sua cauda

citoplasmática, sendo S (*short*) para cauda curta e L (*long*) para cauda longa.³ Os receptores ativadores são aqueles que possuem cauda curta (3DS1, 2DS1-5) e de inibição possuem cauda longa (3DL1-3, 2DL1-3 e 2DL5). A exceção é o receptor KIR2DL4, que pode ser ativador ou inibidor das células NK.¹⁶ A presença da cauda citoplasmática curta que não possui o motivo de inibição ITIM (Imuno receptor com motivo de inibição baseado em tirosina) confere um fenótipo ativador.

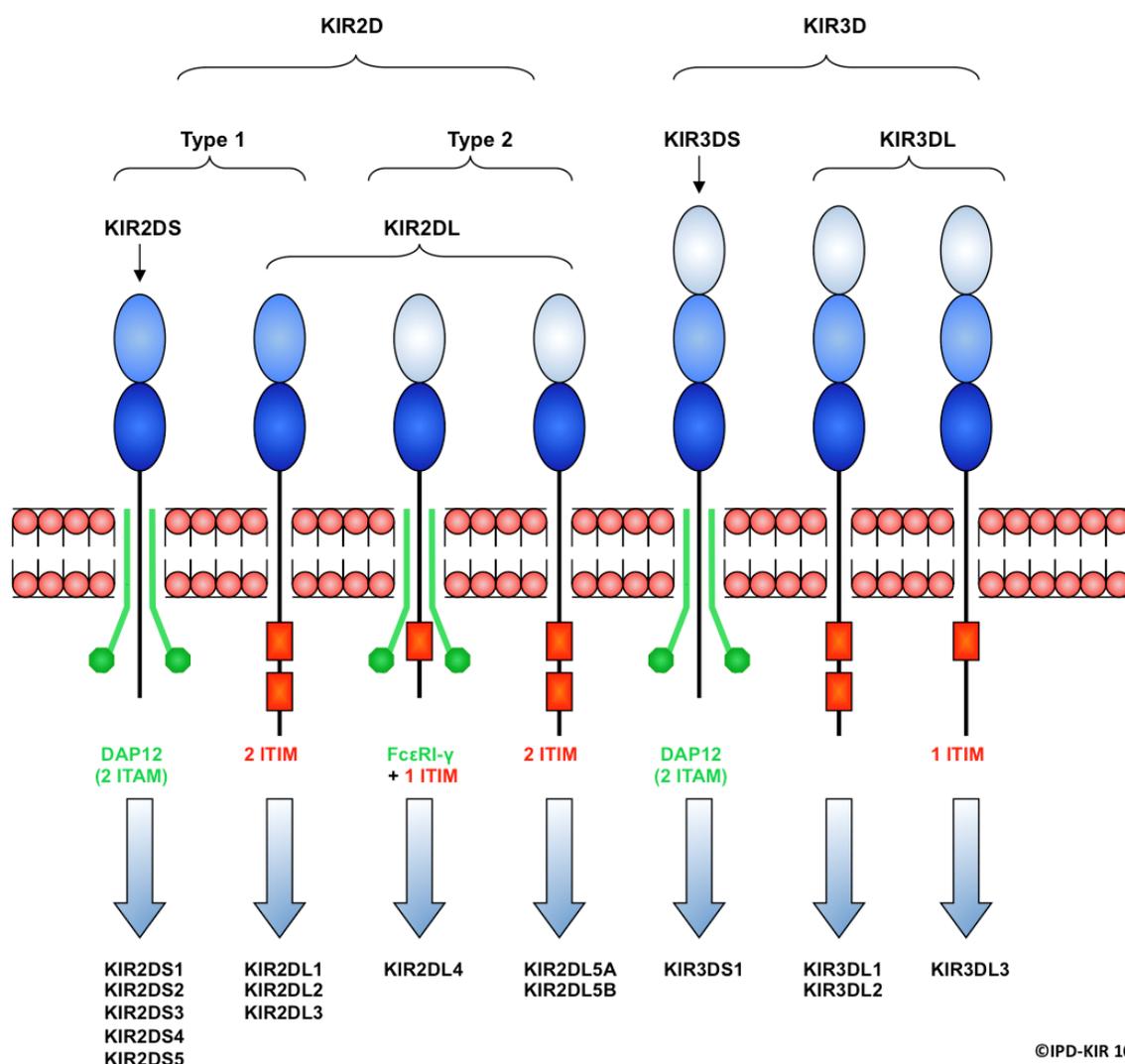


Figura 2. Estrutura proteica dos receptores *KIR*. Características estruturais das moléculas *KIR* de 2 e 3 domínios. Motivos de inibição (ITIM) mostrados em vermelho e motivos de ativação (ITAM) mostrados em verde. Fonte: *IPD-KIR Database* (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/about/>).

Cada indivíduo herda um conjunto de genes *KIR* que é altamente variável em relação às combinações e à quantidade de receptores presentes nas células NK.¹⁴ Recombinações, mutações e duplicações no gene ancestral dos receptores KIR induziram uma diversidade gênica, na qual vários genes *KIR* herdados em blocos formam haplótipos, sendo os haplótipos A e Bx os mais comuns.¹² O haplótipo A apresenta como característica uma maior expressão de receptores inibidores, com a presença de *KIR2DS4*; e o *KIR2DL4* com sinal ativador.⁶ O haplótipo Bx possui várias combinações de genes ativadores e inibidores,¹² sendo os de ativação *KIR2DS1*, *KIR2DS2*, *KIR2DS3*, *KIR2DS5* e *KIR3DS1* e os de inibição *KIR2DL5*, *KIR2DL1*, *KIR2DL2*, *KIR2DL3* e *KIR3DL1*.⁶ Os genes *KIR2DL4*, *KIR3DL2* e *KIR3DL3* configuram-se como genes *framework*, presente em ambos haplótipos, como demonstrado abaixo:

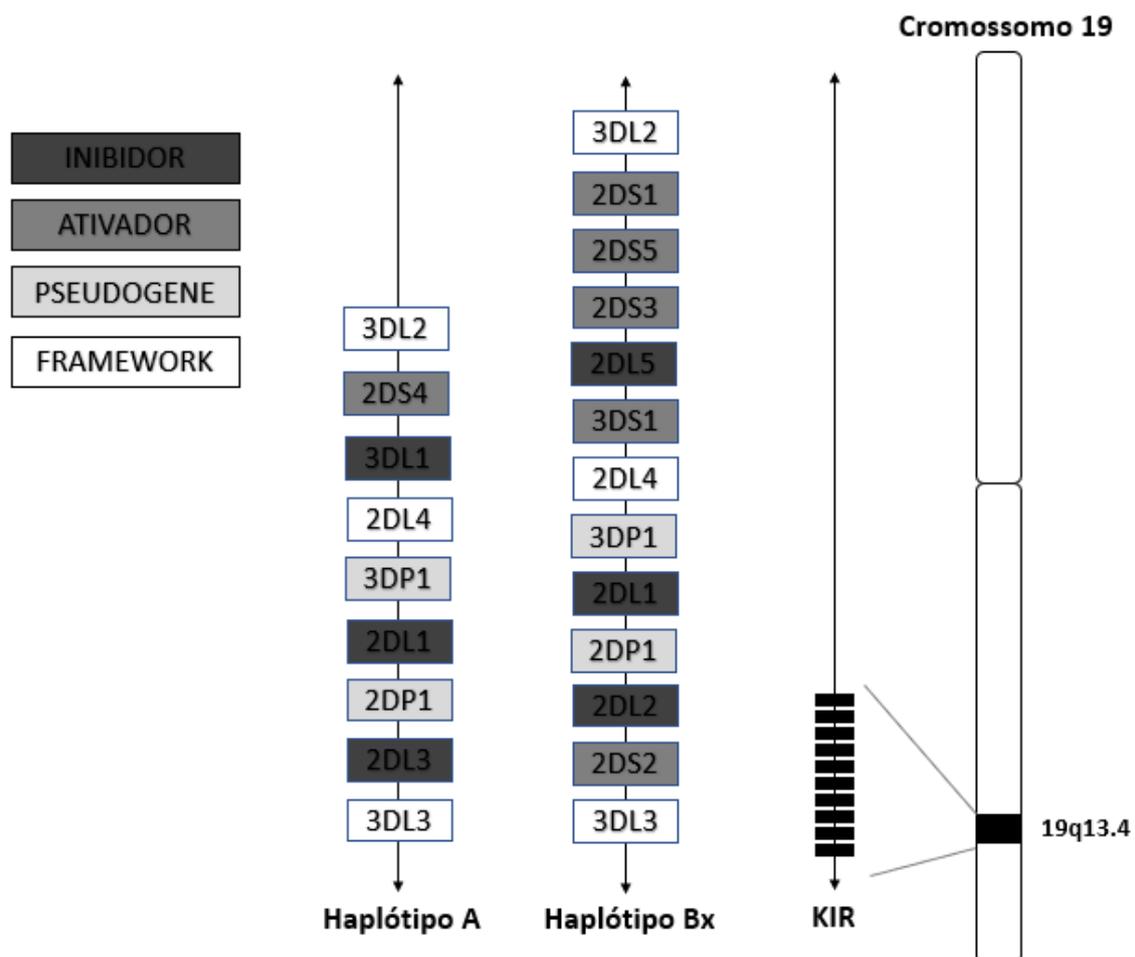


Figura 3. Cluster do gene *KIR*. Diversidade gênica dos haplótipos A e Bx.

Fonte: Próprio autor.

Para a ocorrência da gestação, as células NK uterinas devem interagir com as células trofoblásticas por meio de receptores presentes em sua superfície, as moléculas HLA (*Human Leukocyte Antigen*) classe I, sendo as proteínas HLA-C as mais importantes para interação.⁴ As moléculas HLA de classe I são proteínas que apresentam duas cadeias polipeptídica ligadas não-covalentemente, uma cadeia α de 44-47 KDa (cadeia pesada) e uma subunidade nomeada de $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2m$). Os segmentos da cadeia α , $\alpha 1$ e $\alpha 2$ interagem formando a estrutura de folha β -pregueada antiparalela de oito alças e duas alças paralelas de α -hélice constituindo, desse forma, a fenda de ligação do peptídeo.¹

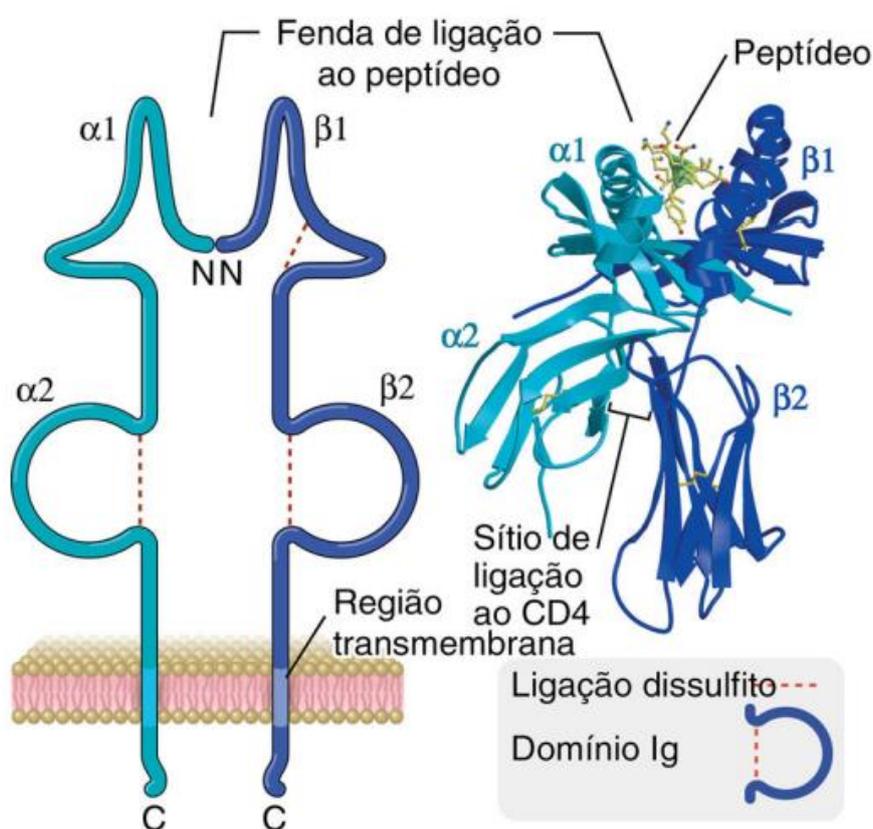


Figura 4. Estrutura da molécula HLA-C (HLA de classe I). Indicação da fenda de ligação, cadeias α e $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2m$). Fonte: Abbas et al., 2019.

A cadeia α da molécula HLA-C de classe I é composto por oito éxons, sendo o éxon 2 o responsável por codificar o domínio $\alpha 1$ da molécula HLA. O gene *HLA-C* pode ser dividido em dois grupos, (HLA-C1 e HLA-C2), que diferem entre si pelos aminoácidos encontrados nas posições 77 e 80 no domínio $\alpha 1$. O

grupo C1 é caracterizado pela presença dos aminoácidos serina e asparagina nas posições 77 e 80, respectivamente (Ser77/Asn80), sendo reconhecido pelos receptores inibidores (KIR2DL2; KIR2DL3), já o grupo C2 é caracterizado pela presença de uma asparagina e lisina nas posições 77 e 80, respectivamente (Asn77/Lys80) que são reconhecidos por KIR2DL1 (inibidor) e KIR2DS1 (ativador).¹¹

Sabendo agora o que são os receptores KIR e seus ligantes HLA, podemos entender como a interação entre eles pode acarretar em insucessos gestacionais e por que isso é importante na fertilização assistida. O embrião herda dois haplótipos, um do pai e um da mãe podendo ser C1C1, C1C2 ou C2C2, ambos interagem com os receptores KIR materno, porém o C2 possui maior afinidade de ligação.^{2,4} O haplótipo *KIR* A com a presença de genes inibitórios ao ser estimulado pelas moléculas do grupo C2, bloqueia a ação das NK, o que é crucial para invasão correta do trofoblasto e para a proteção contra problemas obstétricos, como demonstra a tabela abaixo.⁴

Tabela 1. Demonstrando os riscos de abortamento.

Haplótipo KIR	HLA-C grupo	Risco de abortamento
AA	C1/C1	NÃO
AA	C1/C2	SIM
	C2/C2	
Bx	C1/C2	NÃO
	C2/C2	
Bx	C1/C1	NÃO

Na fertilização assistida (FIV), são transferidos normalmente dois embriões, havendo simultaneamente a presença de mais de um HLA-C “não-próprio” para a receptora. Assim, em mulheres que apresentem *KIR* haplótipo A, a transferência de mais de um embrião aumenta a chance de apresentarem HLA-C2 paterno, o que eleva o risco de complicações obstétricas.⁹

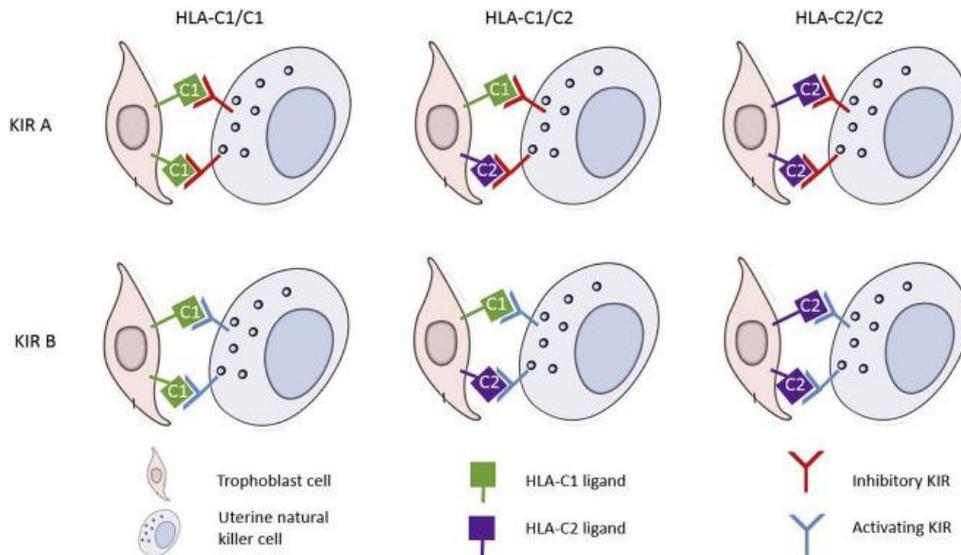


Figura 5. Possíveis combinações entre os ligantes HLA-C do trofoblasto com os receptores KIR das células NK uterinas. Fonte: Morin. KIR haplotype, HLA ligands, and loss risk. *Fertil Steril*, 2016.

Por isso, determinar o haplótipo *KIR* materno e o grupo HLA-C paterno é de extrema importância em procedimentos de reprodução assistida, a fim de definir a quantidade de embriões a ser implantado, bem como evitar complicações na gestação. ²

1. Referências

1. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; Pillai, S. *Imunologia celular e molecular*. 9. ed Rio de Janeiro, **Elsevier**, p. 138-141, 2019.
2. ANDRADE, S. **Interação KIR – HLA-C e sua relação com o abortamento de repetição**. Disponível em: <<https://drasofiaandrade.com.br/tratamentos/interacao-kir-hla-c-e-sua-relacao-com-o-abortamento-de-repeticao-ou-falha-de-implantacao-na-fertilizacao-in-vitro/>>. Acesso em: 08 ago. 2024.
3. BASHIROVA, A. A.; MARTIN, M. P.; MCVICAR, D. W.; CARRINGTON, M. The killer immunoglobulin-like receptor gene cluster: Tuning the genome for defense. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 7, p. 277–300, 2006.
4. CAMBIAGHI, A.; LEÃO, R. **KIR – HLA- C nos tratamentos de fertilização assistida | IPGO**. Disponível em: <<https://ipgo.com.br/kir-hla-c-nos-tratamentos-de-fertilizacao-assistida/>>. Acesso em: 16 jun. 2022.

5. COICO, R.; SUNSHINE, G. **Imunologia**. 6ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2010.
6. COLUCCI F. The role of *KIR* and HLA interactions in pregnancy complications. **Immunogenetics**. n. 69, p. 557-565, 2017.
7. FARAG SS, FEHNIGER TA, RUGGERI L, VELARDI A, CALIGIURI MA. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versusleukemia effect. **Blood**. v.100, n. 6, p. 1935-47, 2002.
8. FRAGA, I. Associação dos genes KIR2DL2/KIR2DL3 e alelos de HLA-C do grupo 1 com a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (**HAM/TSP**). Orientador: Profª. Drª. Maria Fernanda Rios Grass. 2014. 74f. **Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa, Fundação Oswaldo Cruz, Centro de pesquisas Gonçalo Moniz, Bahia, 2014.** Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/.pdf>>. Acesso em: 9 jul. 2024.
9. HIBY, S. E.; APPS, R.; SHARKEY, A. M.; et al. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 11, p. 4102–4110, 2010.
10. HUNTER H, HAMMER A, DOHR G, HUNT JS: HLA expression at the maternal-fetal interface. **Dev Immunol**, v.6, p. 197- 204, 1998.
11. JOBIM, M.; JOBIM, L. F. J. Natural killer cells and immune surveillance. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 4 SUPPL., p. 58–67, 2008.
12. MARTIN, M. P.; CARRINGTON, M. *KIR* Locus Polymorphisms. **Methods in Molecular Biology**, v. 415, p. 49-64, 2008.
13. RAJALINGAM, R. Overview of the killer cell immunoglobulin-like receptor system. **Meth. Mol. Biol.**, v. 882, p. 391-414, 2012.
14. UHRBERG M. Shaping the human NK cell repertoire: an epigenetic glance at *KIR* gene regulation. **Mol Immunol**. v. 42, n.4. p. 471-5, 2005.
15. UHRBERG, M., N. M. VALIANTE, B. P. SHUM, H. G. SHILLING, K. LIENERT-WEIDENBACH, B. CORLISS, D. TYAN, L. L. LANIER, and P. PARHAM. Human diversity in killer cell inhibitory receptor genes. **Immunity** n. 7, p. 753–763, 1997.
16. WILSON, M. J. et al. Plasticity in the organization and sequences of human *KIR/ILT* gene families. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 97, n. 9, p. 4778-4783, apr 25, 2000.

Autores

Raquel Rodrigues dos Santos

Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá

Dermocosméticos e Filtros Solares: Ciência e Inovação na Saúde da Pele

Isadora de Brito Hilario

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2.c12>

Resumo

A história dos cosméticos remonta a civilizações antigas, como o Egito, onde óleos e cremes eram usados para hidratar a pele. Com o tempo, a regulamentação evoluiu, destacando-se a "Food, Drug, and Cosmetic Act" de 1938 nos EUA, que separou produtos em drogas e cosméticos. No Brasil, a ANVISA define cosméticos como preparações para uso externo que melhoram a aparência sem alterar as funções naturais da pele. Os "cosmecêuticos" surgiram como produtos que oferecem benefícios profundos, incorporando bioativos como ácidos, vitaminas e minerais. Ingredientes como colágeno e ácido hialurônico são essenciais para manter a firmeza e elasticidade da pele. A indústria de cosméticos no Brasil é uma das maiores do mundo, com um foco especial em proteção solar, refletindo o clima tropical. Os dermocosméticos, que combinam propriedades terapêuticas e estéticas, podem tratar condições como acne e sinais de envelhecimento. A educação sobre o uso de protetores solares e a escolha de produtos adequados são fundamentais. Com a crescente demanda por soluções específicas, a pesquisa e a inovação prometem resultados ainda melhores, entrelaçando ciência e cultura na busca por cuidados e beleza.

Palavras-chave: Dermocosméticos, Envelhecimento, Indústria de Cosméticos, Bioativos, Saúde da Pele.

Abstract

The history of cosmetics dates back to ancient civilizations, such as Egypt, where oils and creams were used to hydrate the skin. Over time, regulations evolved, highlighted by the "Food, Drug, and Cosmetic Act" of 1938 in the U.S., which separated products into drugs and cosmetics. In Brazil, ANVISA defines cosmetics as preparations for external use that improve appearance without altering the skin's natural functions. "Cosmeceuticals" emerged as products that offer deeper benefits, incorporating bioactives like acids, vitamins, and minerals. Ingredients such as collagen and hyaluronic acid are essential for maintaining skin firmness and elasticity. The cosmetics industry in Brazil is one of the largest in the world, with a special focus on sun protection, reflecting the tropical climate. Dermocosmetics, which combine therapeutic and aesthetic properties, can treat conditions such as acne and signs of aging. Education on the use of sunscreens and the selection of appropriate products is fundamental. With the growing demand for specific solutions, research and innovation promise even better results, intertwining science and culture in the quest for care and beauty.

Keywords: Dermocosmetics, Aging, Cosmetics Industry, Bioactives, Skin Health.

1. A Classificação e Evolução: Da Legislação à Cosmecêuticos

Em 1938, o Congresso dos Estados Unidos aprovou a lei “Food, Drug, and Cosmetic Act”, que estabeleceu como um produto tóxico deveria ser classificado, segundo essa lei, os produtos foram divididos em duas categorias principais: drogas e cosméticos. As drogas seriam os medicamentos, vendidos sob prescrição, que são destinadas ao tratamento, alívio ou prevenção de doenças e devem apresentar estudos que comprovem sua segurança, eficácia e efeito terapêutico, sendo submetidas à aprovação do Food and Drug Administration (FDA) nos EUA e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil. Por outro lado, os cosméticos têm a finalidade de embelezar e adornar a pele, sem alterar suas estruturas ou funções¹.

De acordo com a regulamentação atual da ANVISA, cosméticos são definidos como: “Cosméticos, Produtos de Higiene e Perfumes são preparações compostas por substâncias naturais ou sintéticas, destinadas ao uso externo nas diversas partes do corpo humano, incluindo pele, cabelo, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e/ou corrigir odores corporais e/ou protegê-los ou mantê-los em bom estado”. A legislação afirma que tais produtos não devem alterar a estrutura e a função normal da pele, o que levanta questões sobre a adequação dessa definição. Hoje, muitos cosméticos modernos contêm ativos que, ao contrário, visam modificar a estrutura da derme para tratá-la de maneira eficaz².

Em 1984, o dermatologista americano Albert Kligman lançou no "National Scientific Meeting of the Society of Cosmetic Chemists" o termo "cosmecêutico", a partir da junção das palavras “cosmético” e “farmacêutico”, o qual exerce maior impacto na estrutura da pele que um cosmético, mas tem um efeito menor do que um medicamento. Esse termo recebe outras variações, como “dermatocosmético” ou “dermocossético”, “cosmético funcional”, “bioativo”, entre outros, diferente dos cosméticos até então, visto de uma forma mais superficial, os cosmecêuticos viriam então com objetivos mais específicos, estudos e pesquisas a fim de suprir necessidades pessoais de forma simples, sem a necessidade de uma receita ou encaminhamento médico, porém abrindo um leque de efeitos adversos os quais a falta de informação e conhecimento da

população sobre poderia ocasionar problemas, já que os mesmos são vendidos em farmácias, lojas de cosméticos, sua aquisição é fácil, rápida.

2. Definições de Cosméticos

De acordo com Corrêa (2012), a categoria dos cosmecêuticos não inclui substâncias que exibem claramente a atividade de um fármaco. No entanto, uma definição mais atual abrange preparações que, embora destinadas a produzir efeitos cosméticos, possuem um grau significativo de ação fisiológica. Entre os ativos considerados cosmecêuticos estão agentes despigmentantes, filtros solares, vitaminas, antioxidantes, minerais, hidroxiácidos, proteínas e hidratantes.

Os cosmecêuticos geralmente contêm bioativos, que são substâncias como ácidos e vitaminas que atuam diretamente na pele. Esses bioativos visam imitar ou melhorar funções de proteínas importantes, como colágeno, elastina e queratina, além de substâncias como sulfato de condroitina e ácido hialurônico, e também lipídeos, minerais, enzimas e água.

Quando aplicados na pele, esses compostos agem de várias maneiras, como: fornecendo ingredientes essenciais para a pele, acelerando reações importantes, neutralizando radicais livres, mantendo a hidratação, formando camadas protetoras, reparando danos e garantindo a lubrificação adequada dos tecidos, especificando o papel de cada um destes compostos, o colágeno é uma proteína super importante que age como uma espécie de "cola" que mantém a pele, os ossos e os tecidos conectados e fortes, imagine o colágeno como uma rede de fibras que dá estrutura e firmeza à nossa pele, com o tempo, nossa produção de colágeno diminui, o que pode levar a rugas e flacidez na pele, a elastina é outra proteína, mas, em vez de dar estrutura, ela é como um elástico. Ela permite que a pele e outros tecidos se estique e depois voltem à forma original. Se você já viu uma pele que pode esticar e voltar rapidamente, é a elastina que está fazendo esse trabalho.

A queratina é uma proteína resistente encontrada principalmente em cabelos, unhas e na camada externa da pele. Pense nela como uma armadura que protege essas partes do corpo, tornando-as duráveis e resistentes a danos.

Sulfato de condroitina, esse composto é um tipo de carboidrato que ajuda a manter as articulações saudáveis. Ele funciona como uma esponja que absorve água e mantém as articulações lubrificadas e amortecidas, o que ajuda a prevenir o desgaste e a dor nas articulações. O ácido hialurônico é uma substância que atrai e retém água. Ele está em muitos lugares no corpo, incluindo na pele e nas articulações. Imagine-o como um ímã para a água, que ajuda a manter a pele hidratada e as articulações bem lubrificadas. Os lipídios, que incluem gorduras e óleos, são essenciais para várias funções no corpo. Eles formam as membranas das células, armazenam energia e ajudam a absorver algumas vitaminas. Eles também ajudam a proteger órgãos e a regular a temperatura corporal. Minerais são substâncias que o corpo precisa em pequenas quantidades para funcionar corretamente. Eles ajudam na formação dos ossos, no equilíbrio dos fluidos e na função dos nervos e músculos. Exemplos incluem cálcio, potássio e ferro. As enzimas são proteínas que atuam como catalisadores nas reações químicas do corpo. Elas ajudam a acelerar as reações, como a digestão dos alimentos. Sem enzimas, muitas das reações essenciais para a vida aconteceriam muito lentamente para manter o corpo funcionando, e a água é fundamental para a vida, ela mantém as células hidratadas, ajuda na digestão e absorção de nutrientes, regula a temperatura corporal e remove resíduos, basicamente, sem água, o corpo não conseguiria funcionar adequadamente.

Cada um desses compostos desempenha um papel crucial na manutenção da saúde e do bom funcionamento do corpo. Eles trabalham juntos para garantir que a pele fique firme e elástica, que as articulações permaneçam lubrificadas e que as células e órgãos estejam funcionando corretamente.

3. A Evolução dos Cosméticos ao Longo da História

Contextualizando a utilização de cosméticos, a história dos hidratantes de pele remonta a tempos antigos. No Egito Antigo, por volta de 4000 a.C., óleos como o de oliva e mel eram amplamente usados para manter a pele hidratada e protegida. Cleópatra, conhecida por seus cuidados com a pele, usava leite de burra e óleos naturais para embelezamento. Na Grécia e Roma Antigas, os óleos, especialmente o de oliva, eram aplicados para embelezamento e proteção

da pele. Durante a Idade Média na Europa, o uso de cosméticos foi reduzido por razões culturais e religiosas, mas no Oriente Médio, óleos e ervas continuaram a ser usados para cuidados com a pele. Com o Renascimento, a nobreza europeia voltou a usar cremes e unguentos mais elaborados. No final do século XIX, o farmacêutico Eugène Schueller fundou a L'Oréal e começou a desenvolver produtos para a pele, incluindo os primeiros hidratantes modernos. Em 1882, a Eucerin foi lançada na Alemanha, sendo um dos primeiros hidratantes modernos ainda em uso hoje.

4. A Indústria de Cosméticos no Brasil: Um Panorama Atual

O faturamento da indústria de cosméticos no Brasil cresce significativamente em produtos para a pele, perfumes e cabelo, e o país é o líder mundial de mercado em perfumes, desodorantes e proteção, os consumidores brasileiros estão cada vez mais interessados em produtos que oferecem benefícios específicos para a pele e cabelo, o que impulsiona o desenvolvimento e a inovação de novos produtos. Com o clima tropical e a intensa exposição ao sol, os produtos de proteção solar, como os filtros solares, são extremamente populares. O mercado brasileiro oferece uma vasta gama de opções para diferentes tipos de pele e necessidades. Em geral, os relatórios de mercado indicam que a categoria de proteção solar é uma das mais vendidas no setor de cosméticos no Brasil. A pesquisa da ABIHPEC (Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos) sugere que filtros solares representam uma parte significativa do mercado de cosméticos.

5. A Bioquímica dos Dermocosméticos

A bioquímica por trás dos dermocosméticos é fascinante e complexa. Os dermocosméticos são produtos que combinam propriedades terapêuticas e cosméticas, sendo utilizados para tratar e prevenir diversas condições de pele. Eles têm ganhado destaque na dermatologia devido à sua capacidade de melhorar a função da barreira cutânea, reduzir inflamações e proporcionar benefícios estéticos. A bioquímica desempenha um papel crucial no desenvolvimento e eficácia desses produtos, permitindo a incorporação de

ingredientes ativos que promovem a saúde da pele, a fabricação e desenvolvimento é um processo complexo que combina química, biologia e tecnologia.

A pele não só atua como uma barreira protetora contra diversos estressores externos, mas também desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase do corpo, a homeostase do corpo refere-se ao processo pelo qual o corpo mantém o ambiente interno estável e equilibrado, apesar das mudanças externas, sendo o principal papel da pele. A pele possui três camadas de proteção diferentes, epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é a camada que você vê e toca, ela forma a superfície da pele e serve como uma barreira contra sujeira, bactérias e outros agentes externos, já a derme fica abaixo da epiderme e é onde estão a maior parte das estruturas importantes da pele, como fibras de colágeno e elastina que dão firmeza e elasticidade à pele e glândulas, exemplos como as glândulas sudoríparas (que produzem suor) e as glândulas sebáceas (que produzem óleo), a hipoderme fica abaixo da derme e ajuda a isolar o corpo, além de absorver impactos, composta por tecidos adiposos, gordura que atua como uma almofada para proteger os órgãos e manter o calor do corpo.

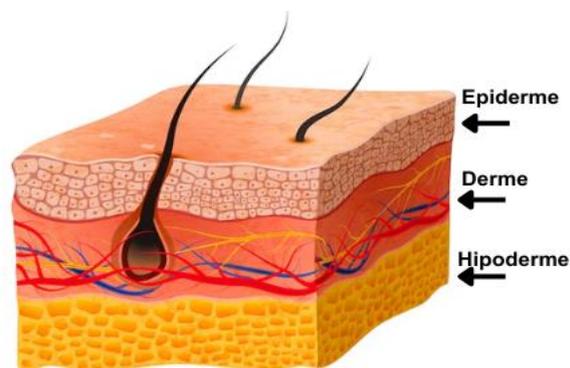


Figura 1. Ilustração da Estrutura da Pele: Um diagrama que mostra as camadas da pele

A pele também é composta por enzimas que desempenham papéis essenciais em diversos processos biológicos, como a renovação celular, a síntese de colágeno e a degradação de células mortas. Algumas enzimas importantes incluem são colagenases, elastases e hialuronidases, o objetivo destas enzimas são, as colagenases quebram o colágeno velho para dar espaço

para o novo, ajudando a pele a se manter firme, enquanto a elastase degradam a elastina, que dá elasticidade à pele, elas ajudam a pele a se esticar e voltar ao normal, já a hialuronidases quebram o ácido hialurônico, que é essencial para manter a pele hidratada. Os dermocosméticos, que são produtos que misturam cuidados estéticos e tratamentos, podem ajudar essas enzimas de várias maneiras: protegendo, estimulando e regulando estas enzimas. Alguns ingredientes, como antioxidantes, podem proteger as enzimas que mantêm o colágeno e a elastina, ajudando a pele a permanecer firme e elástica, outros ativos, como os retinóides, podem fazer com que as enzimas trabalhem mais, promovendo a renovação da pele.⁵

Os cuidados com a pele são essenciais para a manutenção da saúde e estética, e envolvem uma série de práticas que visam prevenir doenças e promover a integridade cutânea, um dos principais cuidados com a pele é a proteção solar. A exposição excessiva aos raios ultravioleta (UV) é um dos fatores mais significativos que contribuem para o envelhecimento cutâneo e o desenvolvimento de câncer de pele³.

O uso de protetores solares com fator de proteção adequado deve ser uma prática diária, independentemente das condições climáticas, pois a radiação UV pode causar danos mesmo em dias nublados⁴, além disso, é importante escolher produtos que se adequem ao tipo de pele, garantindo eficácia e minimizando reações adversas. Outro aspecto crucial é a hidratação da pele. A aplicação de emolientes e hidratantes ajuda a manter a barreira cutânea, prevenindo a desidratação e o surgimento de condições como dermatite e eczema.

A escolha de produtos com pH equilibrado é recomendada, pois isso contribui para a manutenção da integridade da pele e evita irritações. Além disso, a limpeza adequada da pele, utilizando produtos suaves, é fundamental para remover impurezas e excesso de oleosidade, evitando o entupimento dos poros e o desenvolvimento de acne^{3,5}A alimentação também desempenha um papel importante na saúde da pele. Uma dieta rica em antioxidantes, vitaminas e minerais pode ajudar a proteger a pele dos danos causados por radicais livres e promover a regeneração celular, O consumo adequado de água é essencial para a hidratação interna, refletindo diretamente na aparência da pele. Além disso,

hábitos saudáveis, como evitar o tabagismo e o consumo excessivo de álcool, contribuem para a preservação da saúde cutânea.

Os dermocosméticos são produtos que combinam benefícios cosméticos e dermatológicos, sendo amplamente utilizados para tratar e melhorar a saúde da pele. Diversos compostos ativos são incorporados em dermocosméticos para tratar condições específicas da pele, como envelhecimento, acne e dermatite atópica, são essenciais em diversas condições, como durante tratamentos oncológicos, na gravidez, são formulados não apenas para embelezar. Um dos principais benefícios dos dermocosméticos é a sua capacidade de promover a regeneração e a proteção da pele. Por exemplo, em pacientes em tratamento oncológico, o uso de dermocosméticos tem mostrado resultados positivos na prevenção de reações adversas cutâneas, como irritações e ressecamento, devido às suas propriedades hidratantes e anti-inflamatórias⁶.

O combate ao envelhecimento cutâneo é outra área em que os dermocosméticos se destacam. Ingredientes como retinóides, vitaminas antioxidantes e protetores solares são frequentemente utilizados para tratar e prevenir os sinais de envelhecimento⁷. A vitamina C, por exemplo, é reconhecida por seus efeitos clareadores e sua capacidade de suavizar linhas de expressão, sendo um ativo desejado na indústria cosmética⁸, a pesquisa e a tecnologia está cada vez mais colaborando com esta área, melhorando a biodisponibilidade, a segurança e a eficácia dos ativos.

Um exemplo da bioquímica aplicada aos dermocosméticos é a encapsulação de ingredientes vegetais, como polifenóis, óleos e vitaminas, melhorando a estabilidade química, biocompatibilidade e permeabilidade cutânea, aumentando a eficiência dermocosmética⁹, outro exemplo são as formulações para o tratamento da dermatite atópica, dermocosméticos contendo ceramidas, ectoína, ácido hialurônico, vitaminas A e E, e óleos vegetais naturais se mostraram eficazes na melhora da hidratação da pele, reduzindo a perda de água transepidermica e a sensibilidade da pele¹⁰ o tratamento de acne também é um ponto muito pesquisado por ser cada vez mais comum entre a população, dermocosméticos com ingredientes ativos como ácido salicílico, niacinamida e água termal são eficazes no tratamento da acne, reduzindo a produção de sebo, inflamação e perda de água transepidermica, além de melhorar a adesão ao

tratamento¹¹. Um dos principais objetivos em que o dermocosmético é procurado pela população é o fator antienvhecimento produtos contendo retinaldeído, delta-tocoferol glucosídeo e glicilglicina oleamida demonstraram benefícios significativos na redução de sinais de envelhecimento, como rugas e linhas finas, através da proteção e reparação da matriz extracelular da pele¹². Dermocosméticos desenvolvidos para peles sensíveis e intolerantes podem restaurar a barreira cutânea, reduzir a inflamação e melhorar a hidratação, resultando em menor frequência e intensidade de reações adversas¹³.

Os dermocosméticos, apoiados por avanços bioquímicos, oferecem soluções eficazes para uma variedade de condições de pele, desde dermatite atópica e acne até sinais de envelhecimento e toxicidades cutâneas relacionadas ao câncer. A encapsulação de ingredientes ativos, o uso de águas termais e nanopartículas poliméricas que são pequenas partículas feitas de polímeros (longas cadeias de moléculas) e têm tamanhos que variam de 1 a 100 nanômetros (milhões de vezes menores que um milímetro) que tem como objetivo ajudar a entregar ingredientes ativos mais profundamente na pele e a proteger substâncias sensíveis, estas são algumas das inovações que têm melhorado a eficácia desses produtos, proporcionando benefícios significativos para a saúde e aparência da pele.

Hoje em dia, muitos produtos de cuidados com a pele utilizam ingredientes avançados para combater o envelhecimento, melhorar a textura da pele e tratar problemas como acne e sensibilidade. Vamos explorar alguns dos principais componentes encontrados em cosméticos e como eles ajudam a manter a pele saudável e bonita. Retinaldeído: também conhecido como retinal, é um derivado da vitamina A que ajuda na renovação celular da pele. Ele reduz rugas e manchas, tornando a pele mais suave e jovem. É convertido em ácido retinóico, que promove a regeneração da pele¹⁴.

O retinaldeído é convertido em ácido retinóico na pele, promovendo a regeneração celular e ajudando a reduzir rugas e manchas. Entre os representantes dos retinóides, a tretinoína é considerada o agente mais eficaz com efeitos antienvhecimento comprovados na pele e pode ser encontrada em formulações aprovadas como medicamentos para tratamento tópico de acne, rugas faciais e hiperpigmentação¹⁵. Ácido salicílico: Este ingrediente é excelente

para tratar acne. Ele age como um esfoliante, desobstruindo os poros e reduzindo a inflamação, o que ajuda a prevenir e tratar a acne¹⁶. Ceramidas e ácido hialurônico: Ambos são ótimos para hidratar a pele, especialmente se você tem pele seca ou sensível. As ceramidas ajudam a manter a barreira da pele, enquanto o ácido hialurônico retém a umidade, deixando a pele mais suave e bem hidratada¹⁷. Ácidos fenólicos e ácido glicólico: estes ingredientes ajudam a renovar a pele, melhorando sua textura e suavidade. O ácido glicólico, por exemplo, esfolia a pele e pode reduzir sinais de envelhecimento como rugas¹⁸. Ingredientes vegetais encapsulados: polifenóis, óleos e vitaminas encapsulados melhoram a estabilidade dos produtos e aumentam a eficácia dos ingredientes ativos, ajudando a pele a absorver melhor os benefícios dos cosméticos¹⁹.

Porém existem os efeitos adversos, retinaldeído: Embora seja ótimo para renovar a pele e combater rugas, o retinaldeído pode causar irritação em algumas pessoas. Isso pode se manifestar como vermelhidão, descamação ou sensação de ardor, especialmente quando você começa a usá-lo. É importante usar um protetor solar, pois pode deixar a pele mais sensível ao sol.

Sempre é uma boa ideia fazer um teste de contato antes de usar novos produtos na pele, especialmente se você tem pele sensível ou propensão a reações. Se notar qualquer reação adversa, como vermelhidão, coceira ou irritação, é melhor parar de usar o produto e consultar um dermatologista.



Retinaldeído

Promove regeneração celular e ajuda a reduzir rugas e manchas.



Ácido salicílico

Excelente para tratar acne. Ele age como um esfoliante, desobstruindo os poros e reduzindo a inflamação.



Ceramidas e ácido hialurônico

Ótimos para hidratar a pele.



Ácidos fenólicos e ácido glicólico

Ajudam a renovar a pele, melhorando sua textura e suavidade

6. Bioquímica e Eficácia: Compreendendo os Filtros Solares

A mudança climática tem um impacto generalizado na saúde e é de relevância clínica para todos os sistemas orgânicos. Fatores relacionados às mudanças climáticas afetam a capacidade da pele de manter a homeostase, capacidade dos organismos vivos de manter um ambiente interno estável e equilibrado, apesar das mudanças externas, levando a uma variedade de doenças cutâneas. O fotoenvelhecimento, também conhecido como envelhecimento extrínseco da pele, consiste em danos prematuros à pele devido à irradiação solar²⁰, o fotoenvelhecimento é um processo distinto do envelhecimento crônico, aquele natural ao decorrer dos anos. Vários estudos epidemiológicos forneceram evidências do impacto dos efeitos benéficos e nocivos da luz solar, especialmente a exposição solar à radiação ultravioleta, no estado geral da saúde humana²¹.

Muitos estudos mostram como a luz solar pode afetar nossa saúde de formas boas e ruins. A exposição ao sol, especialmente aos raios ultravioletas (UV), é um assunto que interessa tanto a médicos e cientistas quanto ao público em geral e à mídia²². De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, o câncer de pele, que pode ser causado pela exposição à radiação solar, é o câncer de maior incidência no Brasil, podendo ocorrer em todos os tipos de pele e em qualquer idade²³. Entre todos os fatores ambientais, a irradiação solar UV é a mais dominante no envelhecimento prematuro da pele, causando 80-90% das alterações morfológicas, estruturais e bioquímicas coletivamente denominadas fotoenvelhecimentos cutâneo crônico. A luz UV está intrinsecamente ligada ao estado funcional do sistema imunológico cutâneo²⁴. O melhor método para minimizar os efeitos do fotoenvelhecimento é a prevenção. Estudos mostraram que uma simples mudança comportamental, proteção contra a exposição aos raios UV, pode reduzir o risco subsequente de câncer de pele²⁵.

Os filtros solares são produtos essenciais para a proteção da pele contra os efeitos nocivos da radiação ultravioleta (UV) do sol. Eles funcionam absorvendo, refletindo ou dispersando os raios solares na pele, e são rotulados com Fatores de Proteção Solar (FPS) que indicam o nível de proteção oferecido. Os filtros solares funcionam absorvendo, refletindo ou dispersando os raios UV

na pele. Eles estão disponíveis em várias formas, como pomadas, cremes, géis, loções e bastões de cera^{26,27}.

A bioquímica dos filtros solares envolve a compreensão de como esses produtos funcionam, seus componentes ativos e suas interações com a pele e a radiação UV.²⁸ Os filtros solares podem ser classificados em duas categorias principais: físicos (ou inorgânicos) e químicos (ou orgânicos). Os filtros físicos, como óxido de zinco e dióxido de titânio, atuam refletindo e dispersando a radiação UV, enquanto os filtros químicos absorvem a radiação UV e a convertem em calor, que é então liberado da pele²⁸.

O FPS é uma medida da quantidade de tempo de proteção contra queimaduras solares, principalmente causadas pelos raios UVB. Um FPS mais alto indica maior proteção²⁶. A eficácia do FPS pode ser influenciada pela quantidade de filtro solar aplicada e pela uniformidade da aplicação²⁹. Filtros solares de "amplo espectro" bloqueiam tanto os raios UVA quanto os UVB, proporcionando uma proteção mais completa contra os efeitos do sol, incluindo erupções cutâneas e envelhecimento precoce²⁶.

A estabilidade dos filtros solares é uma consideração importante na sua formulação. A exposição à luz solar e ao calor pode degradar os ingredientes ativos, reduzindo a eficácia do produto. Pesquisas têm sido realizadas para desenvolver formulações que mantenham a estabilidade dos filtros solares, como a incorporação de extratos naturais que possuem propriedades antioxidantes e fotoprotetoras²⁸. Além disso, a adição de antioxidantes, como a curcumina, tem sido proposta para potencializar a proteção contra os radicais livres gerados pela exposição à radiação UV, oferecendo uma abordagem multifacetada para a proteção da pele³⁰.

Além da formulação, a aplicação correta do filtro solar é fundamental para garantir sua eficácia. A quantidade adequada a ser aplicada e a frequência de reaplicação são fatores críticos que influenciam a proteção oferecida. Estudos indicam que muitos usuários não aplicam a quantidade recomendada, o que compromete a proteção³¹. Portanto, a educação sobre o uso correto dos filtros solares é essencial para maximizar seus benefícios.



Figura 2. Rosto com versos sem a utilização de filtro solar durante anos.

7. Inovações em Dermocosméticos:

Os dermocosméticos e filtros solares desempenham papéis essenciais na proteção e cuidado da pele, oferecendo soluções inovadoras para uma variedade de condições cutâneas e desafios associados à exposição solar. A evolução na formulação desses produtos, impulsionada por avanços na bioquímica e tecnologia, permite que eles atendam a necessidades específicas, desde a hidratação e rejuvenescimento até a proteção contra os danos causados pela radiação ultravioleta.

Os dermocosméticos combinam propriedades cosméticas e terapêuticas, proporcionando tratamentos eficazes para condições como envelhecimento precoce, acne e dermatite atópica. Ingredientes ativos como retinaldeído, ácido salicílico, ceramidas e vitaminas desempenham papéis cruciais na melhoria da saúde e aparência da pele, oferecendo resultados visíveis e bem tolerados. Por outro lado, os filtros solares são fundamentais para prevenir o fotoenvelhecimento e o câncer de pele, com eficácia dependente da formulação e aplicação adequada. A compreensão da bioquímica dos filtros solares, incluindo a distinção entre filtros físicos e químicos e a importância da estabilidade dos ingredientes, é vital para garantir uma proteção eficaz contra os raios UV.

Com o crescente interesse e demanda por produtos que oferecem benefícios específicos e proteção adicional, o mercado de cosméticos e dermocosméticos no Brasil continua a se expandir. No entanto, a educação sobre a aplicação correta e a escolha dos produtos certos é essencial para

maximizar os benefícios e garantir a saúde e beleza da pele a longo prazo. As inovações contínuas e a pesquisa nesta área prometem melhorar ainda mais a eficácia e segurança dos produtos, respondendo às necessidades e expectativas dos consumidores modernos.

8. Referências

1. MONTEIRO, E. O. **Cosmecêuticos – Atualização. Dermatologia & Cosmiatria**, v. 71, n. esp, p. 14-24, out. 2014.
2. BRASIL. **Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 7, de 10 de fevereiro de 2015. Estabelece critérios para a rotulagem e formulação de produtos cosméticos. Brasília, 2015. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 23 set. 2024.
3. LIMA, **A importância do cuidado diário na saúde da pele**. *Research Society and Development*, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i5.41571.
4. SANTOS, S.; SOBRINHO, R.; OLIVEIRA, T. **Importância do uso de protetor solar na prevenção do câncer de pele e análise das informações desses produtos destinados a seus usuários**. *Journal of Health & Biological Sciences*, v. 6, n. 3, p. 279-285, 2018. DOI: 10.12662/2317-3076jhbs.v6i3.1913.p279-285.
5. CHOI, S. Y.; LEE, Y. M. **Role of skin barrier and enzymes in skin aging**. *Journal of Dermatological Science*, v. 82, n. 1, p. 1-9, 2016. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.04.002
6. **Aceptabilidad y tolerabilidad de un kit dermatocósmico em pacientes en tratamiento oncológico con reacciones adversas dermatológicas**. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología*, 2023. DOI: 10.51643/22562915.448.
7. SILVA. **Dermocosméticos e procedimentos estéticos utilizados no envelhecimento cutâneo**. [S.l.], 2021. DOI: 10.51161/rem/774.
8. MOURA, et al. **Vitamina C em dermatocósmicos: combate ao envelhecimento cutâneo e demais benefícios para a pele**. *Visão Acadêmica*, v. 24, n. 2, 2023. DOI: 10.5380/acd.v24i2.90851.
9. YANG, S.; LIU, L.; HAN, J.; TANG, Y. **Encapsulating plant ingredients for dermatocósmetic application: an updated review of delivery systems and characterization techniques**. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 42, 2019. DOI: 10.1111/ics.12592.

10. MATYSIAK, J. et al. **Studies on the formulation and functionality of an innovative line of topical products for atopic skin.** *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 2023. DOI: 10.32383/appdr/170202.
11. ARAVIISKAIA, E.; ESTEBARANZ, J.; PINCELLI, C. **Dermocosmetics: beneficial adjuncts in the treatment of acne vulgaris.** *Journal of Dermatological Treatment*, v. 32, p. 3-10, 2021. DOI: 10.1080/09546634.2019.1628173.
12. ROUVRAIS, C. et al. **A new dermocosmetic containing retinaldehyde, delta-tocopherol glucoside and glycyglycine oleamide for managing naturally aged skin: results from in vitro to clinical studies.** *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, v. 10, p. 35-42, 2017. DOI: 10.2147/CCID.S123575.
13. Milosheska D, Roškar R. **Uso de retinoides em tratamentos tópicos antienvhecimento: uma revisão focada de evidências clínicas para convencional e nanoformulações.** *Adv Ther.* Dezembro de 2022; 39(12):5351-5375. DOI: 10.1007/s12325-022-02319-7. Epub 2022 11 de outubro. PMID: 36220974; PMCID: PMC9618501.
14. ARIF, T. **Ácido salicílico como agente de peeling: uma revisão abrangente.** *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 26 ago. 2015, v. 8, p. 455-461. DOI: 10.2147/CCID.S84765. PMID: 26347269; PMCID: PMC4554394.
15. MATYSIAK, J. et al. **Studies on the formulation and functionality of an innovative line of topical products for atopic skin.** *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 2023. DOI: 10.32383/appdr/170202.
16. CAMPOS, P.; RICCI, G.; SEMPRINI, M.; LOPES, R. **Histopathological, morphometric, and stereologic studies of dermocosmetic skin formulations containing vitamin A and/or glycolic acid.** *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, v. 50, p. 159-170, 1999.
17. YANG, S.; LIU, L.; HAN, J.; TANG, Y. **Encapsulating plant ingredients for dermocosmetic application: an updated review of delivery systems and characterization techniques.** *International Journal of Cosmetic Science*, v. 42, 2019. DOI: 10.1111/ics.12592.
18. ZOUBOULIS, C.C.; MAKRANTONAKI, E.; NIKOLAKIS, G. **Quando a pele está no centro de interesse: um problema de envelhecimento.** *Clinical Dermatology*, v. 37, n. 4, p. 296-305, 2019. DOI: 10.1616/j.clindermatol.2019.04.004.
19. MERIN, K.A.; SHAJI, M.; KAMESWARAN, R. **Uma revisão sobre exposição ao sol e doenças de pele.** *Indian Journal of Dermatology*, v. 67, n. 5, p. 625, set.-out. 2022. DOI: 10.4103/ijd.ijd_1092_20. PMID: 36865856; PMCID: PMC9971785.

20. HOEL, D.G.; BERWICK, M.; DE GRUIJL, F.R.; HOLICK, M.F. **Os riscos e benefícios da exposição solar.** *Dermatoendócrino*, 2016. Isaías, v. 8, p. 1-17.
21. VELASQUES, K.; MICHELS, L.R.; COLOMÉ, L.M.; HAAS, S.E. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 17, p. 1201-1207, 2016.
22. DUMMER, R. **Proteção UV e câncer de pele.** *Recent Results in Cancer Research*, v. 160, p. 7-12, 2002.
23. EPSTEIN, J. **O sol e sua pele.** *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 20, p. 312, 1989. DOI: 10.1016/S0190-9622(89)80078-7.
24. OSTERWALDER, U.; SOHN, M.; HERZOG, B. **Estado global dos protetores solares.** *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, v. 30, 2014. DOI: 10.1111/phpp.12112.
25. CABRAL, L.; PEREIRA, S.; PARTATA, A. **Filtros solares e fotoprotetores – uma revisão.** *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, v. 25, n. 2, p. 107-110, 2013. DOI: 10.14450/2318-9312.v25.e2.a2013.pp107-110.
26. HERZOG, B.; SOHN, M. **A fórmula para melhor desempenho de protetor solar: lei de Beer-Lambert sob o microscópio.** *Current Problems in Dermatology*, v. 55, p. 133-143, 2021. DOI: 10.1159/000517663.
27. AGUIAR, M.; NOVELLI, P. **Desenvolvimento de uma formulação cosmética antioxidante e fotoprotetora à base de curcumina.** *Revista Eletrônica Perspectivas da Ciência e Tecnologia*, v. 12, 2020. DOI: 10.22407/1984-5693.2020.v12.p.24-39.
28. SANTOS, S.; SOBRINHO, R.; OLIVEIRA, T. **Importância do uso de protetor solar na prevenção do câncer de pele e análise das informações desses produtos destinados a seus usuários.** *Journal of Health & Biological Sciences*, v. 6, n. 3, p. 279-285, 2018. DOI: 10.12662/2317-3076jhbs.v6i3.1913.p279-285.2018.

Autores

Isadora de Brito Hilario

Programa de Pós-graduação em Bioquímica, Universidade Estadual de Maringá

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).



MÉRIDA
PUBLISHERS

www.meridapublishers.com