

Hugo Saba

Eduardo Manuel
de Freitas Jorge

Claudio Reynaldo
B. de Souza

Márcio Luis
Valença Araújo

Organizadores



PESQUISA APLICADA & INOVAÇÃO VOL. 3



EDUFBA

Esta obra conta com a participação dos seguintes autores/pesquisadores nas mais diversas áreas do conhecimento:

LISTA DE AUTORES

ABRAHÃO F. BAPTISTA
ALANA CAISE DOS ANJOS MIRANDA
ALOÍSIO SANTOS NASCIMENTO FILHO
ANÍBAL DE FREITAS SANTOS JÚNIOR.
ANTÔNIO CARLOS DOS SANTOS SOUZA
BRUNA REIS SILVA
CECILIA VERONICA NUNEZ
CLAUDIO REYNALDO BARBOSA DE SOUZA
DANILO LUIS DE JESUS BATISTA
EDUARDO MANUEL DE FREITAS JORGE
EDUARDO PONDÉ DE SENA
ESLAINE SANTOS E SANTOS
FELIPE AUGUSTO MELO DE OLIVEIRA
FERNANDA VASQUES FERREIRA
FERNANDO RAIMUNDO MORAES SANTOS
GEORGE HENRIQUE DE AZEVEDO
GILDOMAR LIMA VALASQUES JUNIOR
GUSTAVO BARRETO FRANCO
HEMERSON IURY FERREIRA MAGALHÃES
HILDA CAROLINA DE JESUS RIOS FRAGA
HUGO SABA
ISABELLE MATOS PINHEIRO
ISABELLE PAIM DAS VIRGENS MOITINHO
JOSÉ GARCIA V. MIRANDA
LEANDRO BRITO SANTOS
LOURENÇO LUÍS BOTELHO DE SANTANA
MACELLO SANTOS DE MEDEIROS
MARCIO FELIPE GOMES DE CARVALHO
MARCO AURÉLIO BOSELLI
MARIA TERESA FACHIN ESPINAR
PÂMALA EVELIN PIRES CEDRO
PATRICIA ELEONORA TROTTE CALOIERO
PAULO ROBERTO RIBEIRO DE JESUS
PETERSON ALBUQUERQUE LOBATO
RAFAEL GUIMARÃES OLIVEIRA DOS SANTOS
RICARDO CARVALHO RODRIGUES
ROBERTO FERNANDES SILVA ANDRADE
SÉRGIO PAULO MARAVILHAS LOPES
SIMONE DE SOUZA MONTES
TÁTILLA PUTUMUJÚ SANTANA MENDES
THAISE G. L. DE O. TOUTAIN
THIAGO BARROS MURARI
VERA LUCIA DE SOUZA PINHEIRO
WEISON LIMA DA SILVA

**Pesquisa Aplicada
& Inovação**
Volume 3

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Reitor

João Carlos Salles Pires da Silva

Vice-reitor

Paulo Cesar Miguez de Oliveira



EDITORA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Diretora

Flávia Goulart Mota Garcia Rosa

Conselho Editorial

Alberto Brum Novaes

Angelo Szaniecki Perret Serpa

Caiuby Alves da Costa

Charbel Niño El-Hani

Cleise Furtado Mendes

Evelina de Carvalho Sá Hoisel

Maria do Carmo Soares de Freitas

Maria Vidal de Negreiros Camarg



Pesquisa Aplicada & Inovação

Volume 3

Hugo Saba
Eduardo Manuel de Freitas Jorge
Claudio Reynaldo B. de Souza
Márcio Luis Valença Araújo
(Organizadores)

Salvador

EDUFBA

2021

2021, autores.

Direitos para esta edição cedidos à Edufba.

Feito o Depósito Legal.

Grafia atualizada conforme o Acordo Ortográfico da Língua

Portuguesa de 1990, em vigor no Brasil desde 2009.

Coordenação editorial

Susane Santos Barros

Diagramação

Interativa Design e Editorial

Coordenação gráfica

Edson Nascimento Sales

Diagramação e arte-final

Edson Nascimento Sales

Coordenação de produção

Gabriela Nascimento

Revisão

Luiza Cordiviola

Capa e projeto gráfico

Marlon Xavier

Normalização

Bianca Rodrigues de Oliveira

Sistema de Bibliotecas - UFBA

Pesquisa aplicada e inovação / organizadores, Hugo Saba... [et al]. –

Salvador : EDUFBA, 2021.

3 v. : 385 p. ; 15x21 cm.

ISBN: 978-65-5630-268-3

1. 1. Pesquisa aplicada. 2. Inovação tecnológica. 4. I. Saba, Hugo.

CDD – 330.341

Elaborada por Jamilli Quaresma

CRB-5: BA-001608/O

Editora afiliada à



ASOCIACION DE EDITORIALES
UNIVERSITARIAS DE AMERICA
LATINA Y EL CARIBE



Associação Brasileira
das Editoras Universitárias



Câmara Bahiana do Livro

Editora da UFBA

Rua Barão de Jeremoabo

s/n – Campus de Ondina

40170-115 – Salvador – Bahia

Tel.: +55 71 3283-6164

www.edufba.ufba.br

edufba@ufba.br

Sumário

- 9 **Prefácio**
- 13 **Apresentação**
- 17 **ROBÓTICA EDUCACIONAL:
REVISÃO SISTEMÁTICA E APLICAÇÃO NA SEMANA
NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE 2018**
Peterson Albuquerque Lobato
Eduardo M. de Freitas Jorge
Hugo Saba
- 41 **PANORAMA DAS AÇÕES DE DISSEMINAÇÃO DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL PELO INPI: PASSADO,
PRESENTE E PERSPECTIVAS FUTURAS**
Felipe Augusto Melo de Oliveira
Ricardo Carvalho Rodrigues
Vera Lucia de Souza Pinheiro
Patricia Eleonora Trotte Caloiero
- 55 **GASOLINA OU ETANOL? REFLEXÕES SOBRE O
PROGRAMA BRASILEIRO DE ETIQUETAGEM
VEICULAR E A OPORTUNIDADE DE INCENTIVAR O
CONSUMO SUSTENTÁVEL**
Rafael Guimarães Oliveira dos Santos
Thiago Barros Murari
Aloísio Santos Nascimento Filho

- 73 **MOBILIDADE URBANA, TECNOLOGIAS E ECONOMIA COMPARTILHADA: OS PRÓXIMOS QUILÔMETROS DOS VEÍCULOS AUTOMOTORES NO BRASIL**
Fernando Raimundo Moraes Santos
George Henrique de Azevedo
Leandro Brito Santos
Sérgio Maravilhas
- 93 **DISCURSÕES NORMATIVAS E TÉCNICAS PARA CRIAÇÃO DE UM MODELO DE AVALIAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE ACESSIBILIDADE DO MOBILIÁRIO URBANO DE SALVADOR**
Eduardo Manuel de Freitas Jorge
Gustavo Barreto Franco
Isabelle Paim das Virgens Moitinho
Macello Santos de Medeiros
- 115 **POLISSACARÍDEOS FÚNGICOS DEMONSTRAM POTENCIAL TERAPÊUTICO COADJUVANTE PARA O DIABETES**
Pâmala Évelin Pires Cedro
Alana Caise dos Anjos Miranda
Tátilla Putumujú Santana Mendes
Gildomar Lima Valasques Junior
- 135 **TEMPOS DE PANDEMIA E A NECESSIDADE DE INCENTIVO À INOVAÇÃO TECNOLÓGICA**
Claudio Reynaldo Barbosa de Souza

- 157 **INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL PARA DETECÇÃO E MEDIÇÃO DO IMPACTO DE *FAKE NEWS*: UM ESTUDO SOBRE DESINFORMAÇÃO EM SAÚDE NO CONTEXTO DA PANDEMIA**
Fernanda Vasques Ferreira
Leandro Brito Santos
Marco Aurélio Boselli
Marcio Felipe Gomes de Carvalho
- 171 **INOVAÇÕES E ESTRATÉGIAS EM REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS: UMA ABORDAGEM CRÍTICA EM DOENÇAS EMERGENTES E NEGLIGENCIADAS**
Hemerson Iury Ferreira Magalhães
Lourenço Luís Botelho de Santana
Bruna Reis Silva
Aníbal de Freitas Santos Júnior
- 217 **POTENCIAL DOS FUNGOS ENDOFÍTICOS *COLLETOTRICHUM* E *XYLARIA* NA BIOPROSPECÇÃO DE ANTIBIÓTICOS**
Weison Lima da Silva
Maria Teresa Fachin-Espinar
Cecilia Veronica Nunez
- 241 **A METABOLÔMICA COMO UMA PODEROSA FERRAMENTA PARA A IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS DE *PIPER ANISUM***
Danilo Luis de Jesus Batista
Paulo Roberto Ribeiro
- 275 **APLICAÇÃO DO CONCEITO DE REDES ESTÁTICAS AGREGADAS NO ESTUDO DE SINAIS DE DISPAROS CEREBRAIS**
Eslaine Santos e Santos
Roberto Fernandes Silva Andrade

297 **ASSIMETRIA CEREBRAL E SUA DETECÇÃO POR REDES FUNCIONAIS CEREBRAIS**

Thaise G. L de O. Toutain

Eduardo Pondé de Sena

Abrahão F. Baptista

José Garcia V. Miranda

321 **HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: REVISÃO MULTIFACETADA E PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES DE SAÚDE**

Isabelle Matos Pinheiro

Simone de Souza Montes

Hilda Carolina de Jesus Rios Fraga

Antonio Carlos dos Santos Souza

351 **Sobre os autores**

375 **Índice remissivo**

Este livro, *Pesquisa aplicada e inovação*, foi escrito para profissionais que desejem compreender os princípios e as aplicações dos métodos e tecnologias na contemporaneidade. O texto é apresentado de forma a torná-lo acessível a qualquer pessoa, independente do conhecimento prévio de tecnologia. É adequado como material para treinamento de graduação e pós-graduação nos aspectos clínicos da informática e como texto introdutório para aqueles que buscam uma carreira de pós-graduação em saúde e biomedicina.

O texto foi projetado para ser usado por todos os profissionais de saúde, incluindo enfermeiros e demais profissionais, não apenas médicos ou cientistas. Aqueles com formação em tecnologias voltadas para a saúde devem encontrar no livro uma introdução valiosa às diversas aplicações da tecnologia na saúde, bem como resumir os desafios exclusivos desse domínio.

Com a terceira edição deste livro, busca-se contextualizar a pesquisa aplicada e a inovação frente a um mundo em rápida evolução. A primeira parte contém capítulos fundamentais, que explicam de modo simples os conceitos abstratos e essenciais à aplicação da informática através da robótica educacional. Os capítulos subsequentes nos trazem a visão do impacto da tecnologia na sociedade moderna, incluindo aspectos de sustentabilidade, cuja reflexão transcende análises econômicas para atingir o âmago da nossa existência.

A segunda parte contém um conjunto de capítulos que exploram todos os temas principais do livro sob a perspectiva das habilidades da informática, que trazem avanços tecnológicos relevantes para muitos dos principais problemas que vivemos nesse início de século. Os profissionais de saúde em atividade devem compreender como estruturar informações de maneira eficaz, fazer perguntas, buscar respostas e tomar decisões sólidas. A informática trata tanto de fazer quanto das ferramentas que usamos, e esses capítulos deixam claro por quê o estudo da tecnologia em saúde é a base de diversas outras atividades. Elaborar-se, aqui, a compreensão do funcionamento do próprio cérebro, a criação de redes neurais adaptativas na inteligência artificial, o desenvolvimento de fármacos inovadores e sua adequação para o controle de doenças

crônico-degenerativas, como diabetes e hipertensão arterial sistêmica, altamente prevalentes em nosso país.

O livro tem uma forte ênfase em demonstrar os caminhos que estão sendo abertos. Cada capítulo termina por testar a compreensão do leitor sobre o assunto ou estimular a reflexão. Nem todas as respostas às perguntas são fáceis ou óbvias e algumas são projetadas especificamente para desafiar.

Como sempre, o equilíbrio é entre criar um trabalho introdutório que tenha alguma longevidade e explorar os conceitos centrais necessários para entender a tecnologia no contexto da saúde na vida moderna, com uma voz única e unificada, ou escrever um trabalho enciclopédico de vários autores que tenta fazer tudo, mas tem muitas vozes, fica desatualizado rapidamente e sobrecarrega o leitor.

Pelo menos para esta edição, creio que os autores conseguiram manter o livro com uma visão geral. Tenho certeza de que a clareza do texto compensa quaisquer limitações em sua abrangência.

Fábio Vilas-Boas

Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP),
membro titular da Academia de Medicina da Bahia
e ex-secretário da saúde da Bahia.

Fazer a apresentação de um livro é sempre uma tarefa tão árdua quanto prazerosa. Árdua porque traz enorme responsabilidade e respeito aos que se envolveram na honrosa missão de compartilhar saberes, experiências e conhecimentos, sem se dar ao luxo de correr o risco de atrapalhar o brilhante e estimulante trabalho já realizado pelos autores. Prazerosa na medida em que inaugura a chance de atrair e ser atraída, enfeitizar e ser enfeitizada para adentrar um mundo com novas possibilidades de conhecimento e reflexão, verdadeira diversão para os militantes do campo da ciência e tecnologia e dos seus impactos sobre os modos e qualidade do viver em sociedade.

Instigada, sigo, agradecendo aos organizadores a oportunidade de, em primeira mão, ler o livro na íntegra, antes de todos, e marcar o terceiro volume de *Pesquisa aplicada e inovação* com uma pincelada de minhas inquietações sobre a produção científica, seus produtores e os laços com a sociedade.

Em tempos de desvalorização da ciência, diminuição do financiamento público da pesquisa e da formação de alta qualidade, deslegitimação do professor, do pesquisador e do servidor público, a comunicação do que está sendo produzido e de que forma essa produção impacta nos modos de viver e na qualidade de vida das pessoas é um bálsamo!

Assim, vamos ao livro! Dividido em duas partes, a primeira delas, sob o amplo cobertor das tecnologias, brinda-nos com cinco capítulos que abordam desde uma revisão sistemática de publicações sobre ações educacionais que utilizam a robótica como estratégia para desenvolvimento de cultura inovativa e empreendedora até um estudo sobre o processo de trabalho do Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (Inpi), com o objetivo de propor ações que permitam ampliar a base de registros de propriedade intelectual realizados por residentes no Brasil.

A segunda parte está sob o manto da saúde e traz nove capítulos que se sucedem abordando novas possibilidades terapêuticas, estudos de redes cerebrais e seus potenciais, uso de inteligência artificial em

saúde e outros que enriquecem a nossa capacidade de leitura do mundo e reafirmam a qualidade da ciência em favor da vida.

Destaco o fio condutor da coletânea, a fácil identificação da aplicação dos estudos e produções realizadas nos nossos cotidianos.

Por último, à guisa de despedida com palavras de incentivo, levo a cada leitora e leitor desejos de boa e divertida leitura, recheada de forte contribuição ao fazer de cada uma e cada um.

Prof^a. Dr^a. Adélia Pinheiro

Secretária da Secretaria de Ciência, Tecnologia
e Inovação do Estado da Bahia (Secti)

Introdução

A intensidade com que os avanços tecnológicos têm se concretizado desde o início do século XXI trouxe a necessidade de ressignificar muitos valores da sociedade em diversos aspectos. Atualmente, estima-se que cerca de 30% dos trabalhadores empregados passam grande parte do tempo realizando tarefas de rotina que poderão ser automatizadas no futuro, substituídas por inteligência artificial. (ACCENTURE, 2018)

Os estudantes de hoje poderão enfrentar desafios em suas vidas futuras, e a escola deveria ter um papel importante para prepará-los, auxiliando no desenvolvimento de habilidades e conhecimentos que facilitem o domínio da língua, da matemática e de outras disciplinas escolares. (GRIFFIN, 2012) Pesquisas realizadas na área da educação demonstram que a capacidade de entender e resolver problemas podem ser estimuladas através do ensino da computação e do raciocínio lógico desde as séries iniciais do ensino básico. (SICA, 2011 apud REIS, 2017)

Nesse contexto, surge o movimento Maker, formado por pessoas que colocam a “mão na massa”, utilizando recursos de fabricação digital, a exemplo da impressão 3D, disponível em laboratórios espalhados pelo mundo todo, podendo contribuir significativamente para a melhoria da educação. A maioria desses recursos é de tecnologia aberta em *softwares* e *hardwares*, a exemplo do projeto Arduino, uma placa de prototipagem eletrônica com interfaces para interação com o mundo externo. (PINTO, 2011)

Um método educacional que utiliza recursos de tecnologias abertas através da robótica educacional e aliada à impressão 3D, alicerçado pela cultura “maker”, pode ser uma abordagem valiosa para os educadores levarem os alunos para o futuro, preparando-os para a vida e para o mercado de trabalho, que poderá exigir profissionais mais capazes de resolver problemas criativos e colaborativos.

Este texto demonstra os dados da revisão sistemática de artigos científicos com a temática da robótica educacional e os resultados da aplicação do Projeto nº 44.0199/2018-2, aprovado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) para

execução durante a Semana Nacional de Ciência e Tecnologia (SNCT) de 2018 no estado da Bahia, sob a temática “Ciência para a redução das desigualdades”, em consonância com o Objetivo do Desenvolvimento Sustentável (ODS-10). (CNPQ, 2018) O projeto teve como objetivo desenvolver produtos utilizando a robótica e a impressão 3D, além de aplicar oficinas em 21 municípios do estado da Bahia.

Robótica educacional

O pensamento computacional será uma habilidade necessária para todos os indivíduos em meados do século XXI, devendo ser abordado desde a primeira fase escolar. (IOANNOU; MAKRIDOU, 2018) Nesse sentido, o sistema educacional deve criar ambientes e métodos em que os alunos possam desenvolver o pensamento computacional, além de competências e habilidades que os auxiliarão ao longo da vida, como a resolução de problemas, o trabalho colaborativo e a comunicação. (KHANLARI, 2016)

Para muitos pesquisadores, a robótica educacional é uma ferramenta que pode auxiliar no aprendizado de ciências, tecnologia, engenharia e matemática (JEON; PARK, 2016; KIM et al., 2017; PLAZA et al., 2018), potencializando o desenvolvimento de habilidades e competências, estimulando a curiosidade, o interesse e o prazer. (GABRIELE, 2017) Aplicada na primeira infância, introduz o pensamento computacional nos alunos (TORRES et al., 2018) e promove o desenvolvimento das habilidades de planejamento e controle de tarefas complexas (DI LIETO et al., 2017), combinando a teoria e a prática de forma lúdica, brotando desafios e soluções de problemas. (PLAZA et al., 2018)

Ao mesmo tempo em que a robótica auxilia no aprendizado, principalmente na área de tecnologia, ela está ancorada na realidade. Para Linert (2016), as crianças podem estabelecer um laço afetivo com os brinquedos robóticos, tornando-os seus companheiros.

Mapeamento dos artigos sobre a robótica educacional

Com o objetivo de visualizar o panorama da robótica educacional no mundo, foram mapeados os artigos científicos com essa temática na base de dados Scopus, identificando a quantidade de publicações por ano e a qualidade em relação à classificação Qualis dos periódicos, realizada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e o índice de fator de impacto do Journal Citation Report (JCR). Para realizar a análise dos dados, foi utilizado o *software* Semantic Analysis Expert (SAE). A seguir, são descritos o SAE, o Scopus, o Qualis e o JCR:

- O SAE demonstra a capacidade de importar os dados gerados a partir do Scopus e de gerar informações analíticas que podem ser fundamentais para o pesquisador realizar uma investigação mais apurada sobre o tema desejado (MY-SAE..., 2019);
- O Scopus é um banco de dados de resumos e citações de publicações científicas, gerando resultados de pesquisa de citações e perfis de pesquisadores e instituições atualizados automaticamente (SCOPUS..., 2019);
- O Qualis foi criado pela Capes para classificar a produção científica dos programas de pós-graduação referente à produção de artigos científicos em periódicos baseado nas informações fornecidas pela plataforma Sucupira (BRASIL, 2019) e constitui um dos itens principais da avaliação dos programas de pós-graduação;
- O Journal Citation Report (JCR) é uma fonte de dados de citações sobre periódicos que cobre as áreas de ciência e medicina, tecnologia e ciências sociais. A métrica de fator de impacto criada pela JCR é um dos indicadores mais utilizados de qualidade de periódicos e mede a frequência que um artigo de um periódico foi citado em um determinado ano. (KRAMPL, 2019)

Foram encontradas 795 publicações de língua inglesa, no período de 1999 a 2018, conforme a Figura 1. Os dados demonstram um crescimento considerável nos últimos dez anos com o total de 645 artigos. Os dois últimos anos da pesquisa representam 28% do total de publicações de todo o período analisado.

Figura 1 – Publicações sobre robótica educacional por ano



Fonte: elaborada pelos autores.

Figura 2 – Publicações sobre robótica educacional com classificação da Capes



Fonte: elaborada pelos autores.

Com o cruzamento dos dados dos artigos mapeados com os da classificação da Capes, temos o cenário apresentado na Figura 2, demonstrando a quantidade e qualidade dos artigos publicados em periódicos que obtiveram classificação da Capes. Os dados demonstram uma coerência no crescimento no número de artigos em relação à totalidade de publicações. Nota-se que os dois últimos anos representam 28%, igualmente ao dado anterior.

A Figura 3, por sua vez, demonstra os dez periódicos que mais publicam na temática, representando 22% de todas as publicações no período pesquisado. A palavra “*education*” está presente no nome da metade dos periódicos.

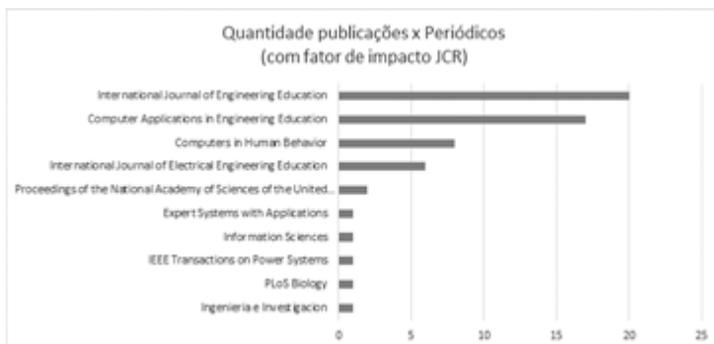
Figura 3 – Quantidade de publicações por periódicos



Fonte: elaborada pelos autores.

Medindo o fator de impacto dos artigos mapeados, através da classificação do Journal Citation Reports (JCR), temos o cenário demonstrado na Figura 4. Os periódicos *International Journal of Engineering Education* e *Computer Applications in Engineering Education* se destacam, totalizando 37 artigos científicos.

Figura 4 – Quantidade de publicações por periódicos com fator de impacto JCR



Fonte: elaborada pelos autores.

Produtos desenvolvidos

Como foi demonstrado no mapeamento dos artigos científicos, evidencia-se uma crescente na utilização da robótica nas escolas. Nesse sentido, com a intenção de contribuir para o crescimento desse cenário e para a sua aplicação durante a SNCT, foram criados dois produtos através da impressora 3D com filamentos biodegradáveis: o Unplugged (desplugado em tradução livre), para o aprendizado de conceitos de computação desplugada sem a necessidade de utilizar um computador, e o Robô Ardu, com a finalidade de aprender programação estabelecendo um laço afetivo com o usuário.

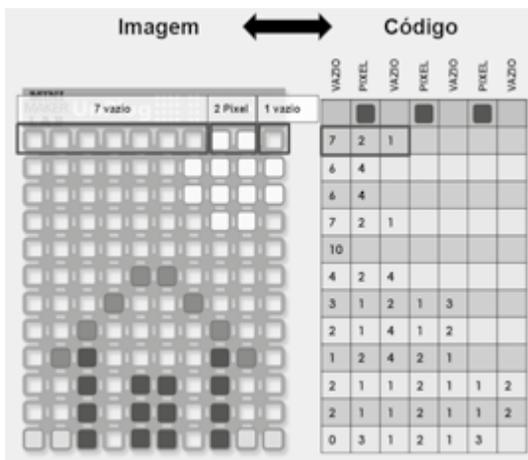
Unplugged

O tabuleiro foi criado com base no livro *Computer science unplugged*. (2015a). Através do Unplugged, podem ser realizados desafios na criação de imagens (*pixel*) e a criação ou o descobrimento de mensagens secretas (*binary code*). O produto físico foi modelado e impresso em 3D e, para aplicação das atividades, foi desenvolvido um aplicativo disponível para o Google Play, com diversos exemplos e desafios.

Criação de imagens (pixel)

O tabuleiro simula a tela (*display*) de um computador. Com os *pixels* (pinos), o participante cria imagens decodificando um código disponibilizado ou gerando novos códigos, no processo de codificação. Como exemplo, na Figura 5, observa-se que a primeira linha do código contém os números sete, dois e um. Para criar a imagem, intercalam-se casas em branco e casas com pixel. Nesse caso, são sete casas em branco, duas casas com *pixel* e uma casa em branco. Continuando sucessivamente, linha a linha, a imagem vai se formando.

Figura 5 – Unplugged – *pixel*



Fonte: elaborada pelos autores.

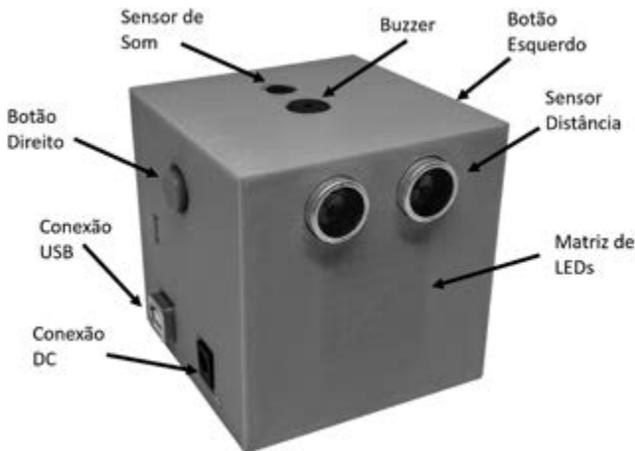
Código binário (binary code)

A segunda atividade é o *binary code*, que ensina os conceitos e a conversão de um código binário para decimal. As cinco últimas casas de cada linha do tabuleiro representam uma letra. As casas vazias representam o zero e as casas com pinos representam o numeral um. Por exemplo, na Figura 7, no tabuleiro do Unplugged, está codificada a palavra “*maker*”. Observe que a letra “m”, na tabela do alfabeto (Figura 6),

Robô Ardu

Através do Robô Ardu, representado na Figura 8, o aluno compreende conceitos sobre automação com Arduino e desenvolvimento de *software*. O robô foi projetado para que o aluno determine o que ele irá fazer através de comandos divididos em três categorias: estado, ação e sentimento. O robô foi inspirado no Tamagotchi dos anos 1990, um brinquedo que consistia em cuidar de um pequeno animal de estimação virtual em que o dono tinha que dar carinho virtual, comida virtual, banho virtual e cuidados virtuais. A diferença do robô está na possibilidade de programá-lo de acordo com o desejo do seu dono.

Figura 8 – Robô Ardu



Fonte: elaborada pelos autores.

Para reduzir a complexidade dos primeiros passos no aprendizado da lógica de programação, foi desenvolvida e disponibilizada a biblioteca denominada “Robótica cognitiva”, que funciona no ambiente de programação do Arduino.

A linguagem de programação é o “C” customizado para Arduino e associado à biblioteca “Robótica cognitiva”. Quem está aprendendo

territórios de identidade: Baía do Rio Grande, Baixo Sul, Costa do Descobrimento, Litoral Sul, Médio Rio de Contas, Recôncavo e Região Metropolitana de Salvador.

Figura 10 – Municípios atendidos no estado da Bahia



Fonte: elaborada pelos autores.

Instituições atendidas

As oficinas realizadas nas instituições selecionadas foram ofertadas para os sujeitos com participação espontânea de livre consentimento, com autorização dos diretores das escolas, universidades e Organização Não Governamental (ONG). A maioria do público atendido foi de instituições de ensino da rede pública, com 18 unidades, representando

86%. As escolas públicas estaduais foram maioria, representando 67%. Dentre as instituições atendidas, quatro foram da zona rural, uma em área quilombola e três em áreas indígenas.

Comunidade indígena, quilombola e rural

Na escola indígena Pataxó Coroa Vermelha, do município de Santa Cruz Cabrália, a oficina de robótica foi ofertada para alunos do ensino fundamental. Observou-se que os estudantes tinham pouco contato com tecnologia e que a escola não tinha estrutura adequada para aplicação das dinâmicas. No município de Arataca, a oficina foi ofertada para alunos do ensino profissionalizante da Floresta do Cacau e do Chocolate Milton Santos no Centro Estadual de Educação Profissional do Campo Milton Santos (CEEP), instituição bem estruturada que atende a comunidade indígena e quilombola. Apesar de nunca terem contato com a robótica, os alunos demonstraram entendimento lógico. No município de Buerarema, o Colégio Estadual Enedina Oliva atende a comunidade indígena e rural da região, enfrentando dificuldades na estrutura da escola.

O Colégio Estadual Menandro Minahim atende comunidades rurais do município de Una. Foram relatadas dificuldades dos alunos na área de exatas, e o colégio nunca teve contato com a robótica. Observou-se, também, no Colégio Estadual Carneiro Ribeiro, do município de Uruçuca, uma estrutura precária e carência de recursos. Assim também a Escola Estadual Dr. Luiz Viana Filho no município de Itajuípe, que atende a comunidade rural da região. Apesar das dificuldades encontradas na estrutura das escolas e no conhecimento prévio dos alunos, os participantes tiveram um bom aproveitamento nas oficinas.

Universidades

Na capital baiana, foram aplicadas oficinas, *workshops*, palestras e minicursos para alunos universitários em instituições de ensino superior. Na Universidade do Estado da Bahia (UNEB), durante a SNCT, evento que recebeu mais de 2 mil pessoas e no qual os

sujeitos interagiram com os produtos criados, participando das atividades ofertadas.

Na Faculdade de Gestão e Negócios (FGN), na Universidade Federal do Oeste Baiano (UFOB) e na Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), os alunos participaram do minicurso intitulado “Programando o robô com sentimentos” de palestras sobre robótica na educação.

Organização Não Governamental (ONG)

Foi ofertada uma oficina de robótica no Centro Ecumênico União para jovens entre 13 a 17 anos. Notou-se que a ONG não possuía estrutura física adequada para a realização da atividade. Entretanto, os jovens interagiram com as atividades e, posteriormente, aplicaram a mesma oficina para crianças da instituição.

Aplicação

As atividades realizadas nas instituições baianas se caracterizaram pelas dinâmicas de interação com os artefatos criados, que tiveram o objetivo de despertar o interesse em robótica através do entendimento de conceitos computacionais, proporcionar o contato com a eletrônica e aproximar o sujeito da lógica de programação. Durante a pesquisa, foram realizadas cinco atividades:

1. Desafios com o tabuleiro Unplugged: os participantes realizaram atividades na criação de imagens em *pixel* e codificando e decodificando mensagens secretas através do *binary code*, conforme a Figura 11;
2. Interação com o Robô Ardu: os participantes interagiram com o robô através do aplicativo e dos seus diversos programas prontos e comandos de voz, conforme a Figura 12;
3. Minicurso “Programando o Robô Ardu”: os participantes programaram o robô utilizando a biblioteca de robótica cognitiva;
4. Palestra sobre robótica na educação: feita com enfoque nos produtos criados e na aplicação nas escolas;

5. Participação da SNCT: mostras, oficinas, minicursos e palestras.

Figura 11 – Tabuleiro Unplugged



Fonte: elaborada pelos autores.

Figura 12 – Robô Ardu

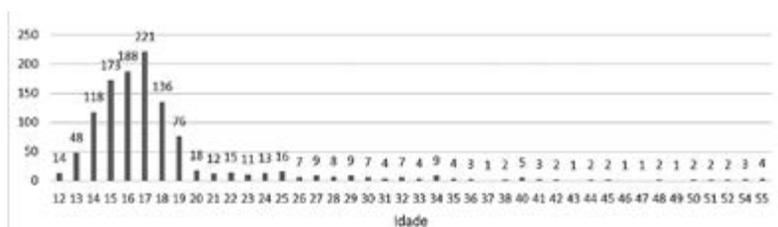


Fonte: elaborada pelos autores.

Resultados e discussões

Foi disponibilizado um questionário de participação de livre consentimento, ao qual 1.166 pessoas responderam espontaneamente durante as aplicações das oficinas nas instituições selecionadas. O público que experienciou as atividades relacionadas à robótica tinham entre 12 e 55 anos de idade, mas a maioria era composta por jovens entre 14 e 19 anos (Figura 13). Apesar de 89% dos participantes terem contato com smartphones, *tablets* ou computadores, apenas 27% realizaram atividades de robótica anteriormente. As meninas demonstraram interesse e desenvoltura para a realização dos desafios e representaram maioria, com 59% entre o total de indivíduos.

Figura 13 – Participantes por idade



Fonte: elaborada pelos autores.

Após a aplicação das oficinas, os participantes, espontaneamente, avaliaram as atividades realizadas, dando uma nota entre zero e dez. Para os desafios oferecidos com o tabuleiro do Unplugged, a maioria dos sujeitos deu notas elevadas (Figura 14). Foi observado um elevado grau de retenção dos conceitos computacionais abordados: a conversão de código decimal para binário e a criação de imagens em *pixels*, além da motivação e a criatividade.

Figura 14 – Nota para atividade com o Unplugged

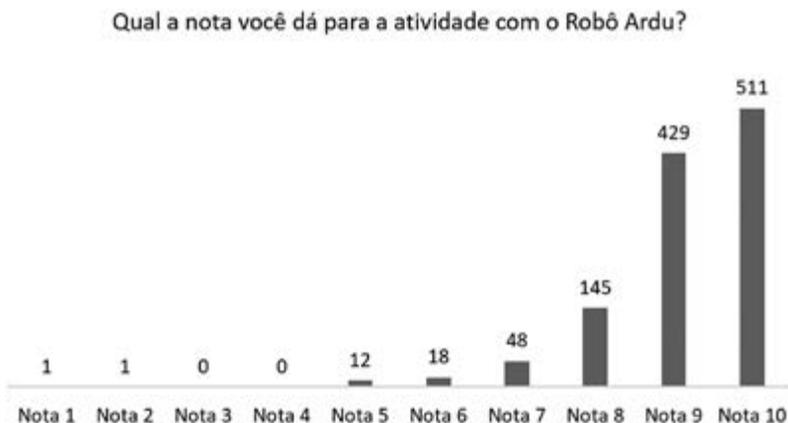


Fonte: elaborada pelos autores.

A interação com o Robô Ardu proporcionou uma ligação pessoal emocional. Os participantes, após aprenderem os conceitos de programação relacionados a ele, criaram a versão do seu robô, partindo do imaginário para o concreto, dando funcionalidades diversas e tornando-o seu “amigo”. A maioria dos indivíduos sequer tinha programado anteriormente, mas conseguiu criar sua versão do robô, alguns com funcionalidades mais simples, como, por exemplo, ao apertar o botão direito do robô, ele realizaria uma ação programada ou atividades mais complexas, como se aproximar do robô e ele informar a que distância ele está do sujeito. Além das habilidades de lógica de programação e raciocínio lógico, notou-se que a dinâmica pode auxiliar na concentração, resolução de problemas, trabalho em equipe e criatividade.

A Figura 15 expressa que a maioria dos indivíduos aprovou as atividades relacionadas ao Robô Ardu.

Figura 15 – Nota para atividade com o Unplugged



Fonte: elaborada pelos autores.

Conclusão

Durante o mapeamento das publicações de artigos científicos sobre a robótica educacional, foi essencial a utilização de ferramentas que auxiliam na realização de revisões sistemáticas e que disponibilizam informações para uma análise consistente de dados, auxiliando a produção científica. Também é significativo que, através dessas ferramentas, os pesquisadores consigam visualizar a qualidade das publicações, através do cruzamento dos dados das produções com a classificação de periódicos da Qualis e o seu fator de impacto JCR.

Os dados demonstram que o número de publicações científicas da temática da robótica educacional tem crescido nos últimos anos, principalmente entre os anos de 2017 e 2018. Podemos inferir que a aplicação da robótica educacional tem surtido efeito positivo, levando

à reflexão de quais maneiras poderemos intervir para potencializar, nos alunos, a construção do conhecimento.

O projeto aplicado durante a Semana Nacional de Ciência e Tecnologia, estendido por 12 meses, foi financiado pelo CNPq, proporcionando aos alunos de 21 municípios do estado da Bahia o contato com a robótica e a impressão 3D através de produtos educacionais inovadores e criados com o intuito de ensinar conceitos de computação e programação de forma divertida. A maioria dos sujeitos nunca tivera contato com robótica e impressão 3D antes do evento, mas demonstrou interesse e desenvoltura para a realização dos desafios.

Podemos concluir que, através da aplicação do projeto, plantamos uma semente na mente dos participantes, principalmente dos professores e dirigentes, de que é possível levar o aprendizado de tecnologia através da robótica e impressão 3D, e que podemos utilizar a ciência para a auxiliar na redução das desigualdades.

A partir do que foi exposto, a robótica educacional pode auxiliar as escolas e professores a oferecerem atividades lúdicas ligadas ao cotidiano dos alunos, incorporando tecnologia e potencializando o desenvolvimento de habilidades e competências importantes para o crescimento do aluno, ajudando-o na inserção no mercado de trabalho futuro. Ela demonstra caráter interdisciplinar e estimula a curiosidade e o interesse, levando os sujeitos na busca de novos conhecimentos, desenvolvendo, principalmente, o pensamento computacional, a colaboração, a comunicação e a resolução de problemas complexos.

Referências

ACCENTURE (Brasil). *América Latina: Competências para o Trabalho na Era das Máquinas Inteligentes*. [S. l.: Accenture], 2018. Disponível em: https://blog.burh.com.br/wp-content/uploads/2018/10/BURH_Tendencias_para_o_RH_2020_Artigo_Accenture.pdf. Acesso em: 17 jul. 2018.

BELL, T.; WITTEN, I.; FELLOWS, M. *Computer Science Unplugged*. [S. l.: s. n.], 2015a. Disponível em: https://classic.csunplugged.org/wp-content/uploads/2015/03/CSUnplugged_OS_2015_v3.1.pdf. Acesso em: 21 jun. 2019.

BELL, T.; WITTEN, I.; FELLOWS, M. *Computer Science Unplugged*. [S. l.]: CS Unplugged, 2015b.

BRASIL. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Qualis Periódicos e classificação de produção intelectual. *Portal Capes*, Brasília, DF, 2018. Disponível em: <https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/veiculoPublicacaoQualis/listaConsultaGeralPeriodicos.jsf>. Acesso em: 12 ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Ciência Tecnologia e Inovação. SNCT, Semana Nacional de Ciência e Tecnologia. Ciência para a Redução das Desigualdades. *SNCT*, Brasília, DF, 2018. Disponível em: <https://semanact.mcti.gov.br/snct2018/>. Acesso em: 10 dez. 2019.

CNPQ. Semana Nacional de Ciência e Tecnologia 2018: Ciência para a Redução das Desigualdades. *Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações*, Brasília, DF, 2018. Disponível em: <https://semanact.mcti.gov.br/snct2018/>. Acesso em: 10 nov. 2019.

DI LIETO, M.C.; INGUAGGIATO, E.; CASTRO E. *et al.* Educational Robotics intervention on Executive Functions in preschool children: a pilot study. *Computers in Human Behavior*, New York, v. 71, p. 16-23, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0747563217300195>. Acesso em: 10 nov. 2019.

GABRIELE L.; MAROCCO, D.; BERTACCHINI, F. *et al.* An educational robotics lab to investigate cognitive strategies and to foster learning in an arts and humanities course degree. *International Journal of Online Engineering*, Wien, v. 13, n. 4, p. 7-19, 2017.

Disponível em: <https://online-journals.org/index.php/i-joe/article/view/6962/4398>. Acesso em: 10 nov. 2019.

GRIFFIN, R. Education for life and work. In Educational. *Forum*, Amsterdam, v. 42, p. 183-187, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00131727809336300>. Acesso em: 10 dez. 2019.

IOANNOU A.; MAKRIDOU, E. Exploring the potentials of educational robotics in the development of computational thinking: a summary of current research and practical proposal for future work. *Education and Information Technologies*, v. 23, n. 1, 2018. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/325476089_Exploring_the_potentials_of_educational_robotics_in_the_development_of_computational_thinking_A_summary_of_current_research_and_practical_proposal_for_future_work/link/5c4304c7299bf12be3d30c9a/download. Acesso em: 10 nov. 2019.

JEON B.; PARK, J.W. Implementation of a modular robotic construction kit that fully supports science, technology, engineering, art, and mathematics education. *Advanced Science Letters*, Stevenson Ranch, v. 22, n. 11, p. 3413-3417, 2016. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/asp/asl/2016/00000022/00000011/art00049;jsessionid=17juh3xoc54p1.x-ic-live-02>. Acesso em: 10 nov. 2019.

KHANLARI, A. Teachers' perceptions of the benefits and the challenges of integrating educational robots into primary/elementary curricula. *European Journal of Engineering Education*, Abingdo, v. 41, n. 3, p. 1-11, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/281390875_Teachers'_perceptions_of_the_benefits_and_the_challenges_of_integrating_educational_robots_into_primaryelementary_curricula. Acesso em: 10 nov. 2019.

KIM B.-H.; LIM Y.-D.; JUNG M.-Y. *et al.* The effects of STEAM class using science-art-IT convergence art work for middle school

education under a free semester system in Korea. *Advanced Science Letters*, Abingdon, v. 23, n. 3, p. 1700-1704, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/316995787_The_Effects_of_STEAM_Class_Using_Science-ArtIT_Convergence_Art_Work_for_Middle_School_Education_Under_a_Free_Semester_System_in_Korea. Acesso em: 10 nov. 2019.

KRAMPL, A. Journal Citation Reports. *Journal of the Medical Library Association*, [s. l.], v. 107, n. 2, p. 280-283, 2019. Disponível em: <https://jmla.pitt.edu/ojs/jmla/article/view/646/824>. Acesso em: 10 nov. 2019.

LINERT J.; KOPACEK, P. Robots for Education (Edutainment). *IFAC-PapersOnLine*, Amsterdam, v. 49, n. 29, p. 24-29, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/311854397_Robots_for_Education_Edutainment. Acesso em: 10 nov. 2019.

PINTO, M. C. *Aplicação de arquitetura pedagógica em curso de robótica educacional com hardware livre*. 2011. Dissertação (Mestrado em Informática) – Instituto de Matemática, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

PLAZA P.; SANCRISTOBAL, E.; CARRO, G. *et al.* European Robotics Week to introduce robotics and promote engineering. *Computer Applications in Engineering Education*, New York, v. 26, n. 5, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cae.21966>.. Acesso em: 10 nov. 2019.

REIS, C. D. P. S. *Conhecimento em Computação como Fator Preponderante para Definição da Área de TI como Curso Superior*. 2017. Dissertação (Mestrado em Sistema e Computação) – Programa de Pós-graduação em Sistema e Computação, Universidade Salvador, 2017.

MY-SAE – Revisão Sistemática e Análise Semântica de Publicações.
Blog My-SAE (Semantic Analysis Expert), [s. l.], 18 fev. 2010.
Disponível em: www.my-sae.com. Acesso em: 10 jul. 2019.

SCOPUS Banco de dados de resumos e citações organizados por especialistas. *Elsevier*, Doetinchem, 2019. Disponível em: <https://www.elsevier.com/solutions/scopus>. Acesso em: 12 ago. 2019.

TORRES N.B.; GONZÁLEZ, R. L.; CARVALHO, J. L. *et al.*
A robot in the classroom of Early Childhood Education for the
development of basic spatial notions. *RISTI – Revista Ibérica de
Sistemas e Tecnologias de Informação*, [Silvares], n. 28, p. 14-28,
2018.

Introdução

O avanço da economia do conhecimento e o consequente aumento da importância do uso da propriedade industrial como forma de apropriação dos resultados de inovação impulsionaram, nas últimas duas décadas, o estabelecimento de importantes políticas públicas e ações de estímulo à busca por soluções inovadoras pelo governo, indústria, universidade e *habitats* de inovação, visando à geração de negócios e ao aumento da competitividade, bem como ao desenvolvimento tecnológico e socioeconômico do Brasil.

A partir da promulgação da Lei de Inovação, de nº 10.973/2004, o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) reestruturou suas ações de articulação institucional e de disseminação do conhecimento em propriedade industrial de forma a atender às políticas industriais brasileiras e às diretrizes governamentais. Desde então, o instituto vem desempenhando papel fundamental no Brasil como disseminador do conhecimento da propriedade intelectual, por meio da organização de cursos, palestras, parcerias com indústrias, empresas públicas, universidades, parques tecnológicos e como estimulador do uso de informações tecnológicas contidas nos documentos de patente.

Nesse contexto, o INPI se posiciona como um dos principais agentes articuladores do Sistema Nacional de Inovação, consolidando parcerias com entidades governamentais, indústrias, empresas, universidades e Institutos de Ciência e Tecnologia (ICTs) com vistas à disseminação da propriedade industrial nos mais diversos ambientes de inovação, contribuindo, assim, para o desenvolvimento socioeconômico e tecnológico do país.

O INPI tem envidado esforços para se modernizar e ampliar sua capilaridade no país com a modernização e informatização de seus serviços e a redução de custos operacionais por meio do incentivo ao *home office*, à extinção do serviço de protocolo presencial e à integração dos escritórios regionais aos ambientes de inovação. Atualmente, o INPI possui nove escritórios regionais e duas coordenações institucionais localizadas em capitais estratégicas do país, como São Paulo e Brasília.

O objetivo deste trabalho é analisar as ações implementadas e discutir os resultados alcançados no âmbito das articulações, parcerias e estratégias de disseminação realizadas nos últimos 15 anos, a fim de impulsionar ações de remodelagem da atuação do INPI junto aos *clusters* de inovação.

Desenvolvimento

Sob o ponto de vista cronológico, a Lei de Inovação, de nº 10.973/2004, destaca-se como marco legal das ações institucionais de disseminação do conhecimento em propriedade industrial, cujo foco estava voltado inicialmente para os núcleos de inovação tecnológica que estavam sendo estruturados nas universidades e que, paralelamente, favoreceu a criação de uma Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento (Acad) dentro do próprio instituto, ampliando o escopo para formar, também, recursos humanos altamente qualificados na área.

A Coordenação-Geral de Disseminação para a Inovação (CGDI), atual responsável por essas múltiplas atividades, conta com uma equipe multidisciplinar que gerencia tanto suas ações de articulação e de expansão regional por meio da Coordenação de Articulação e Fomento à Inovação (Coart), quanto as de disseminação, capacitação e pesquisa, que são realizadas pela Acad. Além disso, conta com o apoio fundamental de servidores das diversas áreas finalísticas do INPI, como também de colaboradores externos.

Em uma recente avaliação das ações empreendidas e dos resultados obtidos nesse período, foi possível estabelecer perspectivas futuras alinhadas às novas diretrizes do INPI. O modelo utilizado inicialmente caracterizava-se pelo deslocamento de servidores das áreas finalísticas rumo às diversas regiões do país para ações de sensibilização e treinamento na área de propriedade industrial e planejados mediante acordos de cooperação interinstitucional. Nessa época, as regionais abrigavam poucos servidores e serviços preponderantemente protocolares. Ao

longo dos anos, esse modelo foi sendo paulatinamente substituído pelo ensino à distância, realizado em parceria com a Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI), viabilizando a redução dos custos operacionais e aumento de escala. Desde o seu início, em 2011, os cursos à distância oferecidos pelo INPI já tiveram 28 edições realizadas, 57 mil inscritos e 20 mil pessoas certificadas, existindo, atualmente, mais de dez mil multiplicadores formados pelo INPI, sendo, em média, 800 capacitados por ano. Dentre os diversos cursos realizados em parceria com a OMPI, podemos destacar a criação do DL101PBR, curso para iniciantes que abrange os aspectos gerais e fundamentais da propriedade intelectual e que foi customizado por especialistas do INPI para dar ênfase, sobretudo, à legislação e a estudos de caso brasileiros.

O impacto das ações pode ser verificado no relatório publicado pela OMPI, *Wipo Academy Year in Review* (2017), que detalha os resultados do ensino a distância realizado em parceria com os escritórios de propriedade industrial de todo o mundo. Segundo a publicação, ainda que os cursos em língua inglesa continuem sendo os mais populares, o português já aparece como o terceiro maior idioma escolhido para fazer os cursos oferecidos pela OMPI, especialmente *on-line*. Em 2017, entre os países em desenvolvimento, países menos desenvolvidos e países com economias em transição, o Brasil teve o maior número de participantes nos cursos.

Além das ações de capacitação, presenciais e a distância, destaca-se, ainda, a realização de diversos acordos de cooperação técnica e a produção de mais de 500 publicações, dentre livros, livretos, catálogos, quadrinhos, panfletos, guias, vídeos e radares tecnológicos, no período entre 2004 e 2019. Em termos de formação *stricto sensu*, nesse mesmo período, o INPI tituló 216 mestres e doutores em propriedade intelectual e inovação e conta com relevante produção intelectual na área em questão, que, em números cumulativos, aproxima-se de mais de 700 publicações entre artigos, livros, capítulos de livros, congressos e produção de material didático.

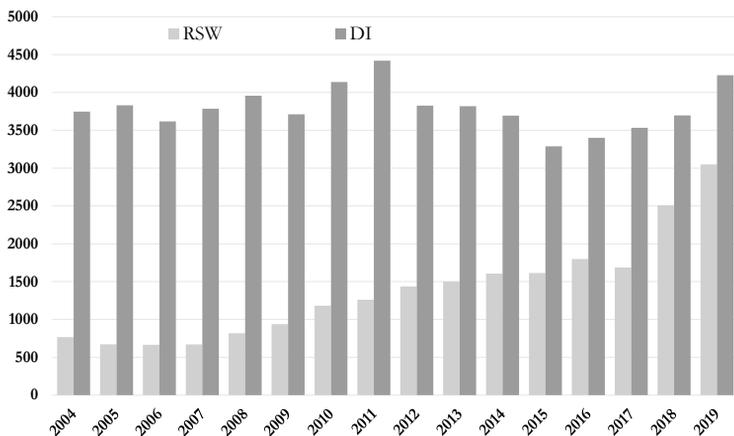
Somado a todo esse esforço de capacitação e disseminação, a realização de eventos, como o Congresso do INPI e o Encontro Acadêmico

de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento (Enapid), são importantes para o debate e crescimento da produção intelectual na área. Iniciativas paralelas, induzidas pelo INPI, destacam-se nesse cenário, como a do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), ao estabelecer a busca prévia de patentes como critério para elegibilidade de fomento à pesquisa ou a da Financiadora de Estudos e Projetos (Finep) ao criar a premiação para inventores inovadores. No meio acadêmico, podemos destacar a inserção do curso à distância em propriedade intelectual (DL101P BR) como disciplina eletiva nas graduações de 16 universidades do país.

Além desses, o crescimento das redes de propriedade industrial, a exemplo da Rede Mineira e da Rede NIT Nordeste, a abrangente capacitação realizada em praticamente todos os Núcleos de Inovação Tecnológica (NITs) do Brasil, a criação novos programas de pós-graduação *lato e stricto sensu* em propriedade industrial e inovação, como o Programa de Pós-Graduação em Ciência da Propriedade Intelectual de Sergipe e o Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a Inovação (Profnit), são resultados das ações realizadas pelo INPI em um pouco mais de uma década.

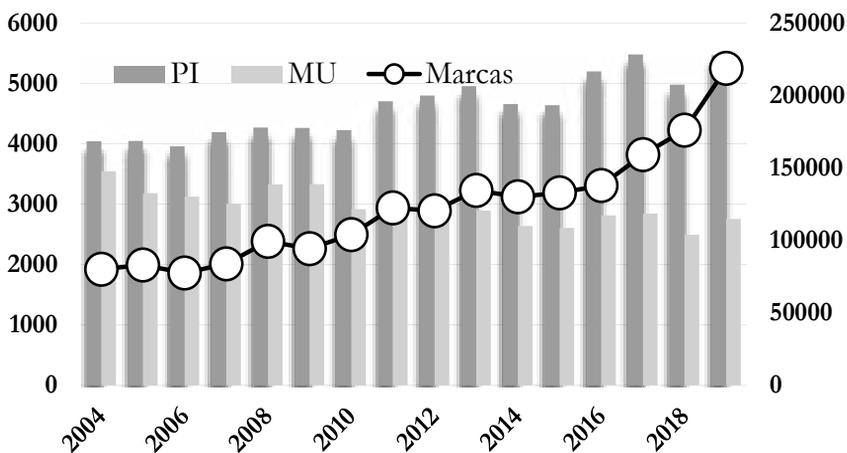
Sob a ótica da propriedade industrial, podemos destacar alguns indicadores de possíveis impactos das ações implementadas. Trata-se de uma análise exploratória, baseada em dados divulgados pela Assessoria de Assuntos Econômicos do INPI (Aecon) e relacionados especificamente aos depositantes residentes no Brasil. Os Gráficos 1 e 2 apresentam o número de pedidos realizados por residentes dos principais ativos de propriedade industrial no período de 2004 a 2019. Entre os principais resultados, destacamos um progressivo aumento da utilização do sistema relativos à propriedade por residentes, sendo de 298% a variação observada para Registro de *Software*, 13% Desenho Industrial, 35% Patente de Invenção e 173% Marcas. O Modelo de Utilidade é o único ativo que apresenta variação negativa relativa ao volume de pedidos no período observado (22%).

Figura 1 – Número de pedidos feitos por residentes em Registro de Software (RSW) e Desenho Industrial (DI) entre 2004 e 2019

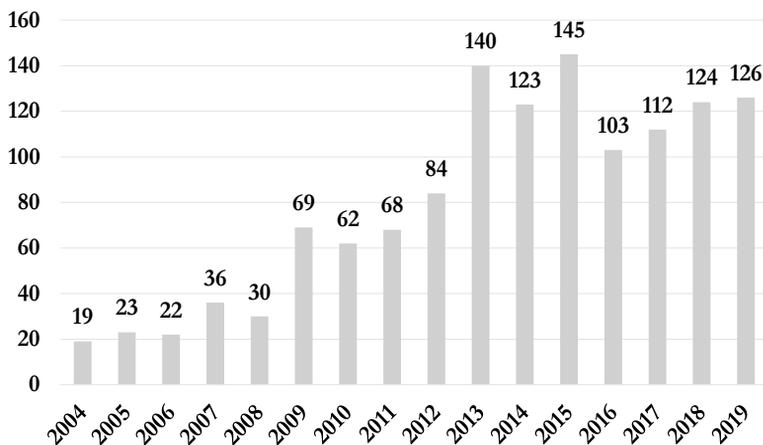


Fonte: elaborada pelos autores com dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (2020).

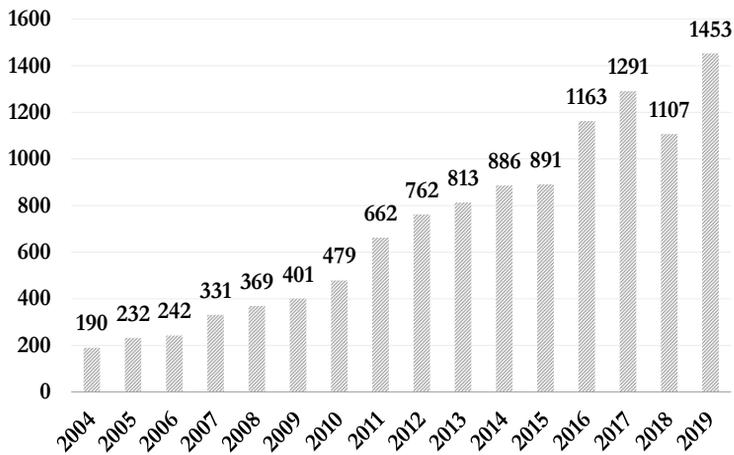
Figura 2 – Número de pedidos feitos por residentes em Patentes de Invenção (PI), Modelo de Utilidade (MU) e Marcas entre 2004 e 2019



Fonte: elaborada pelos autores com dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (2020).

Figura 3 – Número de depósitos de patente de invenção via PCT

Fonte: elaborada pelos autores com dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (2020).

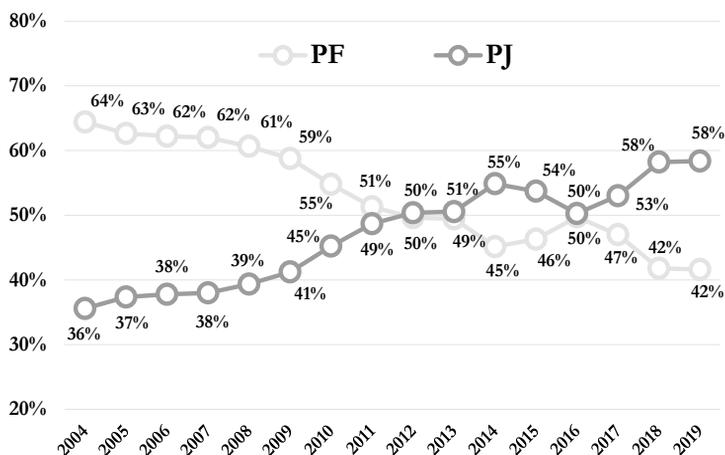
Figura 4 – Número de depósitos de patente de invenção por instituições de ensino superior

Fonte: elaborada pelos autores com dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (2020).

De acordo com os Gráficos 3 e 4, observou-se que os pedidos de patentes via Patent Cooperation Treaty (PCT) aumentaram 6.6 vezes, enquanto os pedidos de Patentes de Invenção por instituições de ensino superior brasileiras obtiveram um aumento de 7.6 vezes, passando de 190 em 2004 para 1.453 em 2019. Esse é um resultado bastante significativo, haja vista que 80% dos acordos de cooperação realizados pelo INPI tinham como foco governo e universidades.

Ao considerarmos todo o esforço de disseminação e ampliação dos acordos de cooperação interinstitucionais ao longo dos anos, é possível observar uma inversão no perfil do depósito de patentes de pessoa física para jurídica no ano de 2012, conforme apresentado na Figura 5, evidenciando o aumento da conscientização da importância do uso da propriedade industrial pelo setor produtivo brasileiro. Apesar dos avanços obtidos, em 2019, 42% dos pedidos de patente de invenção foram realizados por residentes, pessoas físicas, e 58% jurídicas, sendo 32% por pequenas, médias e grandes empresas e 26% por instituições de ensino, pesquisa e governo.

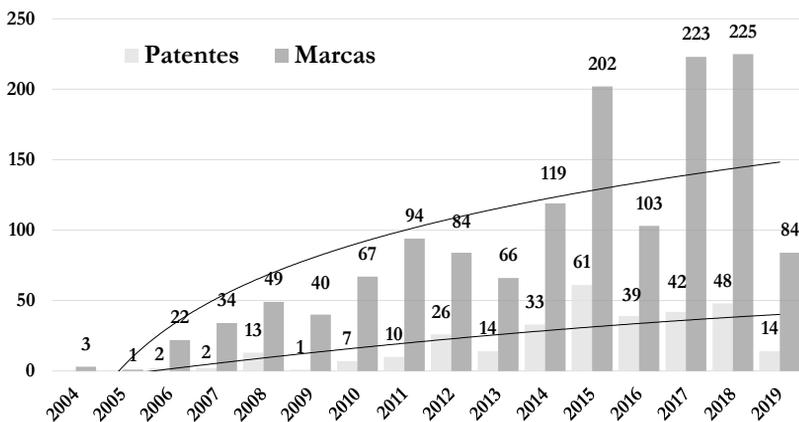
Figura 5 – Evolução dos pedidos de patente de invenção considerando a natureza jurídica: Pessoa Física (PF) e Pessoa Jurídica (PJ)



Fonte: elaborada pelos autores com dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (2020).

Um outro indicador importante é o balanço de pagamentos, que evidencia a expansão da utilização do sistema por nacionais. Conforme o disposto no Figura 6, o período entre 2004 e 2019 mostrou uma ascensão exponencial nos pagamentos, que chegaram a atingir patamares de US\$ 225 milhões para *royalties* e pagamentos de licença para utilização de marcas e de US\$ 48 milhões para patentes.

Figura 6 – Balanço de pagamentos entre 2004 e 2019



Fonte: elaborada pelos autores com dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (2020).

Correlacionar os indicadores brutos dos pedidos de proteção de ativos intangíveis de propriedade industrial com os resultados da disseminação realizada na última década foi um dos recursos utilizados para preconizar o rumo das futuras ações de incentivo à inovação, agora voltadas especificamente para as pequenas e médias empresas e indústrias do país, além de melhorar a qualidade dos pedidos de depósito recebidos pela instituição.

A realocação das regionais para ambientes próximos aos ecossistemas locais de inovação, movimento diretamente associado à estratégia institucional de construção de cooperações técnicas estruturantes, utilizando parceiros como a Empresa Brasileira de Pesquisa e Inovação Industrial (Embrapii) e a Associação Nacional de Entidades Promotoras

de Empreendimentos Inovadores (Anprotec), está sendo preponderante para o estímulo à proteção e ao uso estratégico da propriedade industrial em ambientes voltados para o desenvolvimento de produtos e processos inovadores. Bons exemplos podem ser observados nos estados de Minas Gerais, Rio Grande do Sul e Pernambuco, onde, atualmente, encontram-se instaladas nos Parques Tecnológicos da Federação das Indústrias do estado de Minas Gerais (FIEMG), da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), e no Porto Digital, respectivamente.

Conclusão

Diante do exposto, fica evidente o êxito obtido nas ações de promoção da propriedade industrial, sendo fundamental o trabalho em rede do INPI com demais atores do sistema nacional de inovação, não apenas no fomento a ecossistemas de conhecimento, mas, sobretudo, de ecossistemas de inovação, priorizando articulações e aproximações junto ao setor produtivo para a geração de negócios.

À luz dos novos caminhos para a disseminação da propriedade industrial, abertos pelo instituto, destaca-se o recente lançamento do programa INPI Negócios, que estabelece uma nova dinâmica institucional para a busca de ativos de propriedade industrial por empresas, centros de inovação e universidades brasileiras. Assim, por meio de diversas iniciativas impulsionadoras do uso do sistema de propriedade industrial, que perpassam o especializado suporte em dimensões da criação, proteção e comercialização, o INPI estimulará mais ativamente o ingresso de novos entrantes no sistema, de modo a conferir maior competitividade à indústria e alcance de novos mercados, inclusive internacionais. Para o último, destaca-se a adoção de trabalho em rede com escritórios internacionais e com os principais atores dos sistemas nacionais de inovação, posicionando o instituto como um importante agente promotor de negócios e facilitador da entrada do Brasil nas cadeias globais de valor.

Referências

BRASIL. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. *Divisão de Pós-Graduação e Pesquisa*. Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento. Relatório Anual CAPES 2020. Rio de Janeiro: DIPGP, 2020.

BRASIL. Lei nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004. Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, ano 141, n. 232, p. 1-12, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (Brasil). *Boletim mensal de propriedade industrial*: estatísticas preliminares. Rio de Janeiro: INPI, 2016. v. 1. Disponível em https://www.gov.br/inpi/pt-br/composicao/estatisticas/arquivos/publicacoes/boletim_jan-2016.pdf/view. Acesso em: 18 ago. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (Brasil). *Boletim mensal de propriedade industrial*: estatísticas preliminares. Rio de Janeiro: INPI, 2017. v. 2. Disponível em: https://www.gov.br/inpi/pt-br/composicao/estatisticas/arquivos/publicacoes/boletim_jan-2017.pdf/view. Acesso em: 18 ago. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (Brasil). *Boletim mensal de propriedade industrial*: estatísticas preliminares. / Presidência. Assessoria de Assuntos Econômicos (AECON). Rio de Janeiro: INPI, 2020. v. 5. Disponível em: https://www.gov.br/inpi/pt-br/composicao/estatisticas/arquivos/publicacoes/boletim_jan_2020.pdf. Acesso em: 18 ago. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (Brasil). *Indicadores de Propriedade Industrial (2000-2012)*: o uso do sistema de Propriedade Industrial no Brasil. / Presidência. Assessoria de Assuntos Econômicos (AECON). Rio de Janeiro: INPI, 2015. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/composicao/>

estatisticas/arquivos/publicacoes/indicadores-de-propriedade-industrial-2000_2012.pdf/view. Acesso em: 18 ago. 2019.

RODRIGUES, R. C.; TROTTE, P. E.; WINTER, E. Panorama das ações de disseminação e capacitação profissional em propriedade industrial no Brasil promovidas pela Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento (ACAD) do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). *In*: RUSSO, S. L.; SANTOS, M. R. M. C.; PRIESNITZ, M. C. *et al.* (org.). *Propriedade Intelectual, Tecnologias e Empreendedorismo*. Aracaju: Associação Acadêmica de Propriedade Intelectual, 2017. v. 1, p. 154-164.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. *The WIPO Academy Year in Review*. [S. l.: WIPO], 2017. Disponível em: https://welc.wipo.int/uploads/WELC/WELCEN_YEARREVIEW_2017.pdf. Acesso em: 18 ago. 2019.

Introdução

Não há mais dúvidas de que as atividades humanas modernas têm estimulado a liberação de gases como dióxido de carbono (CO_2), metano (CH_4) e óxidos de nitrogênio (NO_x) em quantidades inéditas nos últimos 800 mil anos, contribuindo decisivamente para o agravamento do efeito estufa no planeta. Estudos da Agência Internacional de Energia (AIE) sugerem que as emissões globais de CO_2 relacionadas ao consumo de energia devem aumentar relativamente pouco, entretanto, isso não é suficiente para evitar os graves impactos das mudanças climáticas.

A boa notícia é que o cenário global de energia está mudando, e a transformação sugere um futuro com uso de energia mais limpa. As fontes renováveis de energia podem desempenhar um papel importante na solução do dilema do aumento da capacidade de produção de energia, minimizando a interferência no meio ambiente. (BRASIL, 2016) Paralelamente, alguns estudos têm investigado a contribuição potencial de fontes de energias renováveis na composição da matriz global de energia. As pesquisas têm indicado que, até a segunda metade do século XXI, a contribuição das energias renováveis pode variar positivamente entre 20% e 50%, uma vez que estabeleçamos as políticas governamentais corretas. (ENERGY INFORMATION ADMINISTRATION, 2016) Para Van Der Hoeven (2013), a demanda por energia aumentará em 1% ao ano até 2040 a partir do cenário de políticas declaradas, no qual as fontes de baixo carbono, lideradas por energia solar fotovoltaica, forneceriam mais da metade desse crescimento, enquanto o gás natural, impulsionado pelo aumento do comércio de gás natural liquefeito, responde por mais um terço. Contudo, isso não é suficiente para compensar os efeitos de uma economia global em expansão e de uma população crescente. Por exemplo, o crescimento da frota mundial de automóveis deve dobrar para 2 bilhões, mas é improvável que a expansão de carros elétricos, juntamente com ganhos de eficiência de combustível, aumente o consumo de combustíveis fósseis para carros de passeio.

Infelizmente, a demanda por petróleo continuará a crescer para caminhões, aviação e petroquímica. Portanto, as emissões globais de CO_2 relacionadas ao consumo de energia devem aumentar relativamente

pouco, mas isso, por si só, não é suficiente para evitar os graves impactos das mudanças climáticas. Há muito a ser feito para conciliar os objetivos de acesso à energia para as populações mais pobres à preservação do clima e da qualidade do ar. O Acordo Internacional de Paris em 2015 (COP21) vislumbrou estabilizar Gases Efeito Estufa (GEE), tentando fortalecer a resposta global à ameaça das mudanças climáticas, mantendo o aumento da temperatura média global abaixo de 2° C em relação aos níveis pré-industriais, e de garantir esforços para limitar o aumento da temperatura a 1,5° C. (BRASIL, 2016) Os biocombustíveis se apresentam como alternativas para esse entrave entre a utilização de combustíveis e a sustentabilidade. Este trabalho avalia dados quantitativos de performances veiculares de veículos de passeios comercializados no Brasil e sugere melhorias na visualização das informações disponíveis na etiqueta nacional de conservação de energia para veículos.

Desenvolvimento

O que há em comum o simples ato de conectar a uma tomada o carregador dos nossos *smartphones* para mantê-los em funcionamento, o aquecimento de alimentos em um fogão a gás em nossas residências e o processo de funcionamento de poderosos motores a diesel de navios que atravessam oceanos transportando *commodities*? Uma possível resposta seria a nossa matriz energética, pois a junção de fontes primárias de energia dá vida às maravilhas modernas dos nossos tempos.

O conceito de energia, desenvolvido no século XIX, paralelamente à termodinâmica, tem sido utilizado para descrever vários fenômenos. De uma forma geral, diz-se que energia é a medida de capacidade de efetuar trabalho. A energia cinética é relacionada à inércia de corpos em movimento e depende da massa e da velocidade desses corpos. A energia mecânica, assim como a elétrica, apresenta as mais diversas aplicações, desde usos antigos, como em moinhos e tração animal, até os atuais, como em motores a explosão. Vejamos um breve histórico sobre alguns tipos de energia. Grimoni, Galvão e Udaeta (2015) relacionam alguns tipos de energia aos seus usos mais conhecidos:

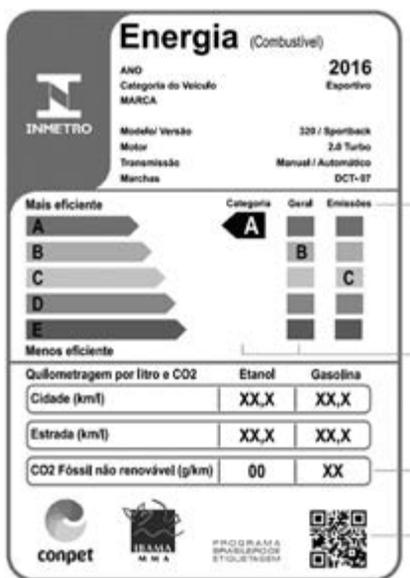
1. Petróleo: em 6000 a.C., o asfalto era usado pelos sumérios. Em, 2000 a.C., o petróleo cru foi utilizado como combustível, em 400 a.C., ele foi extraído de poço destilado para iluminação na Grécia. Já no século XII, em 1964, foi descoberto um poço em Baku, resultando na obtenção a partir do betume e do carvão. Em 1859, assistiu-se ao nascimento da indústria do petróleo e, em 1865, foi construído o primeiro oleoduto. Data de 1973 a primeira crise do petróleo a nível mundial e de 1979, a segunda;
2. Gás Natural(GN): data de 3000 a.C. a primeira referência histórica a fogos eternos e, em 2000 a.C., no Oriente Médio, registrou-se o primeiro uso do GN como combustível. Em 1000 a.C., o GN foi usado na China para aquecimento, iluminação, na manufatura de dutos de bambu e em perfurações de até mil metros. Entre 60 a 140 a.C., ele foi mencionado por Plutarco e, em 1536, sua existência foi mencionada na Venezuela. Em 1821, foram descobertos seus usos modernos nos Estados Unidos. Data de 1959 o início do transporte marítimo dos gases naturais liquefeitos.

Maugeri (2012) sugere que mudanças importantes em algumas premissas que norteavam a exploração de petróleo se apresentam como um novo componente na avaliação de projetos, que o panorama energético global vem mudando, e essa transformação aumentará o ritmo nas próximas décadas. Alguns estudos têm investigado o potencial de contribuição de fontes renováveis na matriz global de energia, levantando evidências de que essa categoria vai crescer no mundo todo de 20 a 50% até o ano de 2050. (BP STATISTICAL, 2016; ENERGY INFORMATION ADMINISTRATION, 2016; OUTLOOK..., 2016) Em uma dimensão global, o protocolo de Kyoto possui um Mecanismo de Desenvolvimento de energia Limpa (MDL), uma espécie de mercado de crédito de carbonos entre países. (GRIMONI; GALVÃO; UDAETA, 2015)

Todos os anos, representantes de 195 países se reúnem na Conferência das Partes (COP), da Convenção-Quadro das Nações Unidas sobre Mudanças do Clima (UNFCCC, na sigla em inglês). Nessas

reuniões, são discutidas medidas relacionadas à governança climática global, responsáveis por expressivos resultados, como o Protocolo de Quioto, que estabeleceu metas de redução de emissões para países desenvolvidos. Em dezembro de 2015, foi assinado o Acordo de Paris, que uniu esforços das nações signatárias para adotar uma economia de baixo carbono até o fim do século XXI. Com esse acordo, o Brasil se comprometeu a reduzir as emissões de gases de efeito estufa em 37% até 2025 e apresentou o indicativo de redução de 43% até 2030, ambos comparados aos níveis de 2005. Entre outras medidas, o Acordo de Paris tem o objetivo de manter o aumento da temperatura média global abaixo de 2° C em relação aos níveis pré-industriais e de garantir esforços para limitar o aumento da temperatura a 1,5° C. (BRASIL, 2016; GRIMONI GRIMONI; GALVÃO; UDAETA, 2015)

Figura 1 – Etiqueta Nacional de Conservação de Energia para Veículos (ENCE), com destaque para o consumo energético na categoria e no geral, assim como a classificação em relação aos poluentes



Fonte: adaptada de Conpet (2016).

Nesse caminho, o Programa Brasileiro de Etiquetagem (PBE) fornece aos consumidores informações sobre o desempenho de produtos, como, por exemplo, a eficiência energética. O PBE estimula a escolha dos consumidores por produtos mais eficientes e, por consequência, o desenvolvimento contínuo desses produtos na indústria. (INMETRO, 2020) O PBE veicular foi criado em 2008 a partir da parceria entre o Inmetro e o selo Conpet, com o objetivo de aumentar a eficiência energética dos veículos e a reduzir as emissões de poluentes. (MME, 2008) Podemos comparar diferentes veículos com a etiqueta nacional de conservação de energia e, dessa forma, temos a possibilidade de decidir por um produto mais eficiente e sustentável (Figura 1).

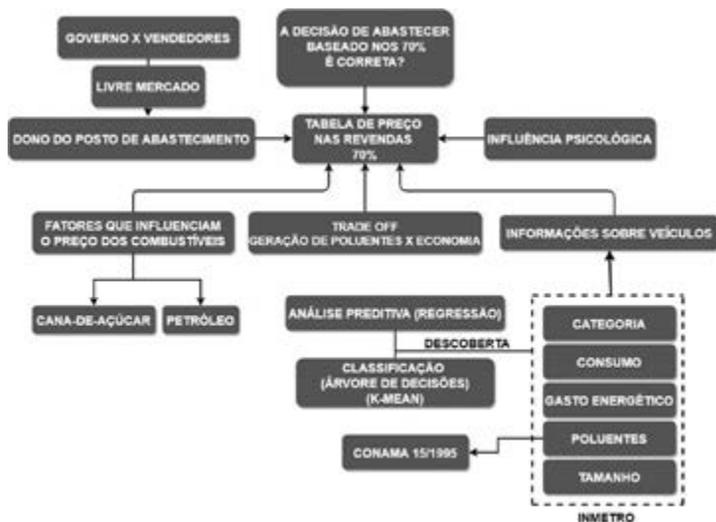
Metodologia

O mercado automotivo é considerado um dos mercados mais competitivos no mundo, com concorrência agressiva. (MACEDO, 2015) Segundo dados da Associação Nacional dos Fabricantes de Veículos Automotores (Anfavea), em 2019, a indústria automotiva foi responsável por 3% do Produto Interno Bruto (PIB) brasileiro. Em 2020, o país iniciou o ano com 26 fabricantes de veículos automotores, máquinas agrícolas e rodoviárias e ainda seria o 8º país produtor no *ranking* mundial (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DOS FABRICANTES DE VEÍCULOS AUTOMOTORES, 2020), o que coloca a indústria automobilística em uma corrida por mais mercado e aumento de vendas, exigindo não só o melhor produto, mas também uma excelente imagem, qualidade e menor custo.

No Brasil, iniciativas como a Lei nº 9.478, de 6 de agosto de 1997, também conhecida como a Lei do Petróleo, inaugurou um novo estágio na política energética do país, instituindo um conjunto de mudanças substanciais visando aperfeiçoar o aproveitamento da matriz de energia do país. As medidas incluíram a criação da Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis (ANP) e a liberação de preços dos combustíveis, instituindo a livre concorrência no mercado de revenda de combustíveis em 1º de janeiro de 2002. (AGÊNCIA NACIONAL DO PETRÓLEO, 2019)

A Figura 2 apresenta um desenho esquemático das fontes de dados utilizadas neste trabalho. Os motores *flex fuel*, motor de combustão interna projetado para abastecer com mais de um combustível, representaram um papel estratégico na política energética e na economia brasileiras. Esse combustível, geralmente, é misturado à gasolina com qualquer proporção de etanol. (FERREIRA; PRADO; SILVEIRA, 2009) Tal configuração permite uma escolha na hora de abastecer o veículo. Contudo, o consumidor, ao entrar em uma revenda de combustíveis, tem acesso à relação percentual do preço do etanol frente à gasolina do tipo C.

Figura 2 – Esquematização simplificada das possíveis relações entre os agentes econômicos do setor de biocombustíveis



Fonte: elaborada pelos autores.

Há um mito generalizado de que o consumidor teria uma vantagem econômica em abastecer etanol se o valor do etanol fosse até 70% do preço da gasolina. A Figura 1 aponta para a complexidade aparente no ato de abastecer um veículo. Uma vez que, além da proporção no preço de dois combustíveis, devemos considerar, *a priori*:

1. Informações veiculares exercem um papel relevante no consumo do combustível;
2. Proporção de etanol na gasolina C é regulamentada e, de tempos em tempos, há mudanças;
3. A influência psicológica exercida pela tabela de preços na entrada da revenda, informando a relação percentual entre os dois combustíveis.

Dados

Segundo Martins e Domingos (2011), quase toda atividade e experiência humanas envolvem coleta e análise de algum tipo de informação, isto é, dados. Na coleta de dados relativos ao comportamento ou outras características de um grupo de indivíduos, amostras aleatórias de um processo ou resultados de repetitivas medições sempre envolvem variação. Neste trabalho, procedemos às análises com base em amostras extraídas do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro), referentes a dados de veículos de passeio com moteres *flex*, entre 2018 e 2019, medidos no Programa Brasileiro de Etiquetagem (PBE). (INMETRO, 2020)

Análise estatística

Avaliamos 382 veículos com moteres *flex*, baseado em seis itens:

1. Categoria ou carros de passeios: micro compacto (até 6,5m², 214 modelos), compacto (entre 6,5 e 7,0m², 144 modelos), médio (entre 7 e 8 m², 212 modelos) e grande (acima de 8 m², 92 modelos);
2. Motor: 1.0, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.8 e 2.0;
3. Medição de poluentes em g/km: monóxido de carbono (CO), hidrocarbonetos não metano (NMHC), óxidos de nitrogênio (NOx);
4. Medição de gás de efeito estufa em g/km: dióxido de carbono (CO₂);

5. Consumo energético em mega *joules* (MJ/km) e consumo por quilometragem para etanol e gasolina dentro e fora da cidade.

Para todos esses dados, calculamos a média aritmética (\bar{x}), mediana (\tilde{x}), quartis (Q1 e Q3), Amplitude Interquartílica (AIQ), desvio padrão (σ), curtose (K), valor mínimo e máximo e amplitude total (R). As Tabelas 1, 2, 3 e 4 apresentam os resultados das medidas estatísticas características.

Tabela 1 – Estatística descritiva da categoria veículos micro compactos. Dados dos veículos leves, de 2018 a 2019, aprovados no Programa Brasileiro de Etiquetagem (PBE)

Medidas	NMHC (g/km)	CO (g/km)	Nox (g/km)	Gasolina_CO ₂ (g/km)	Etanol na Cidade (km/l)	Etanol na Estrada (km/l)	Gasolina na Cidade (km/l)	Gasolina Estrada (km/l)	Consumo energético (MJ/km)
\bar{x}	0,0183	0,3442	0,0284	94,9286	9,0786	10,3929	13,1500	15,0643	1,5479
Q1	0,0133	0,2570	0,0208	89,0000	8,7250	9,9000	12,6250	14,4750	1,4525
\tilde{x}	0,0140	0,3365	0,0265	92,5000	9,3000	10,3500	13,6000	15,1000	1,5100
Q3	0,0228	0,3970	0,0320	99,7500	9,6000	10,9750	14,0000	15,8750	1,6175
AIQ	0,0095	0,1400	0,0113	10,7500	0,8750	1,0750	1,3750	1,4000	0,1650
σ	0,0087	0,1185	0,0102	7,3742	0,6930	0,6978	1,0596	0,9237	0,1198
K	0,1589	0,1037	2,5053	-0,0446	-0,9318	-0,3012	-0,9585	0,2473	-0,6186
Mínimo	0,0370	0,5990	0,0550	111,0000	10,0000	11,5000	14,3000	16,3000	1,7900
Máximo	0,0070	0,1890	0,0170	86,0000	7,9000	9,0000	11,4000	13,0000	1,4000
R	0,0300	0,4100	0,0380	25,0000	2,1000	2,5000	2,9000	3,3000	0,3900

Fonte: elaborada pelos autores.

Tabela 2 – Estatística descritiva da categoria veículos compactos dados dos veículos leves, de 2018 a 2019, aprovados no Programa Brasileiro de Etiquetagem (PBE)

Medidas	NMHC (g/km)	CO (g/km)	Nox (g/km)	Gasolina_CO ₂ (g/km)	Etanol na Cidade (km/l)	Etanol na Estrada (km/l)	Gasolina na Cidade (km/l)	Gasolina Estrada (km/l)	Consumo energético (MJ/km)
\bar{x}	0,0201	0,4524	0,0206	103,6870	8,2939	9,7802	12,0420	14,0450	1,6880
Q1	0,0150	0,3945	0,0155	98,0000	7,8000	9,4000	11,3500	13,4500	1,6000
\tilde{x}	0,0210	0,4780	0,0200	104,0000	8,3000	9,8000	12,0000	14,1000	1,6900
Q3	0,0250	0,5255	0,0250	108,5000	8,7000	10,2000	12,8000	14,7000	1,7650
AIQ	0,0100	0,1310	0,0095	10,5000	0,9000	0,8000	1,4500	1,2500	0,1650
σ	0,0069	0,1370	0,0083	7,8780	0,6417	0,5758	0,9728	0,8612	0,1253
K	-0,7212	0,5372	1,2560	0,5710	-0,1716	1,1994	-0,1996	0,6850	0,6739
Mínimo	0,0070	0,0980	0,0030	89,0000	6,9000	7,7000	9,9000	11,1000	1,4500
Máximo	0,0350	0,7950	0,0470	129,0000	9,9000	10,8000	14,2000	15,7000	2,1000
R	0,0280	0,6970	0,0440	40,0000	3,0000	3,1000	4,3000	4,6000	0,6500

Fonte: elaborada pelos autores.

Tabela 3 – Estatística descritiva da categoria veículos médios dados dos veículos leves, de 2018 a 2019, aprovados no Programa Brasileiro de Etiquetagem (PBE)

Medidas	NMHC (g/km)	CO (g/km)	Nox (g/km)	Gasolina_CO ₂ (g/km)	Etanol na Cidade (km/l)	Etanol na Estrada (km/l)	Gasolina na Cidade (km/l)	Gasolina Estrada (km/l)	Consumo energético (MJ/km)
\bar{x}	0,0202	0,3947	0,0163	105,4882	8,0353	9,8271	11,6888	14,1388	1,7211
Q1	0,0160	0,2950	0,0110	98,2500	7,6000	9,5000	11,1000	13,8000	1,6100
\tilde{x}	0,0200	0,3900	0,0150	105,0000	8,0000	10,0000	11,7000	14,2000	1,7200
Q3	0,0260	0,4978	0,0200	110,0000	8,5000	10,3000	12,5000	14,8000	1,7800
AIQ	0,0100	0,2028	0,0090	11,7500	0,9000	0,8000	1,4000	1,0000	0,1700
σ	0,0073	0,1349	0,0075	8,9199	0,6557	0,6753	0,9882	0,9695	0,1464
K	-0,3682	-0,4345	3,9842	2,0415	-0,3728	3,0219	-0,4681	2,5850	1,7477
Mínimo	0,0060	0,0860	0,0040	91,0000	6,4000	7,0000	9,2000	10,2000	1,5000
Máximo	0,0370	0,7070	0,0540	140,0000	9,4000	10,9000	14,0000	15,8000	2,2800
R	0,0310	0,6210	0,0500	49,0000	3,0000	3,9000	4,8000	5,6000	0,7800

Fonte: elaborada pelos autores.

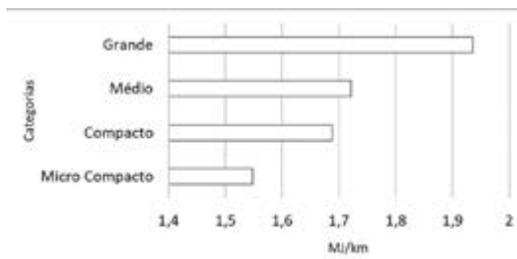
Tabela 4 – Estatística descritiva da categoria veículos grandes dados dos veículos leves, de 2018 a 2019, aprovados no Programa Brasileiro de Etiquetagem (PBE)

Medidas	NMHC (g/km)	CO (g/km)	Nox (g/km)	Gasolina_CO ₂ (g/km)	Etanol na Cidade (km/l)	Etanol na Estrada (km/l)	Gasolina na Cidade (km/l)	Gasolina Estrada (km/l)	Consumo energético (MJ/km)
\bar{x}	0,0197	0,3207	0,0176	118,7313	7,1090	8,9119	10,3985	12,8791	1,9360
Q1	0,0150	0,2020	0,0080	110,0000	6,7000	8,8000	9,9000	12,6000	1,8100
\tilde{x}	0,0210	0,2930	0,0140	118,0000	7,2000	9,0000	10,4000	13,0000	1,9100
Q3	0,0255	0,4020	0,0260	123,0000	7,5000	9,3000	11,1000	13,5000	2,0000
AIQ	0,0105	0,2000	0,0180	13,0000	0,8000	0,5000	1,2000	0,9000	0,1900
σ	0,0070	0,1811	0,0116	10,1393	0,5107	0,6566	0,8171	0,9524	0,1564
K	-0,7374	2,5891	-0,4875	0,7223	-0,5760	0,6491	-0,3417	0,5358	0,7277
Mínimo	0,0030	0,1090	0,0040	105,0000	6,1000	7,4000	8,7000	10,7000	1,7200
Máximo	0,0300	1,0000	0,0410	143,0000	8,0000	10,1000	11,7000	14,6000	2,3100
R	0,0270	0,8910	0,0370	38,0000	1,9000	2,7000	3,0000	3,9000	0,5900

Fonte: elaborada pelos autores.

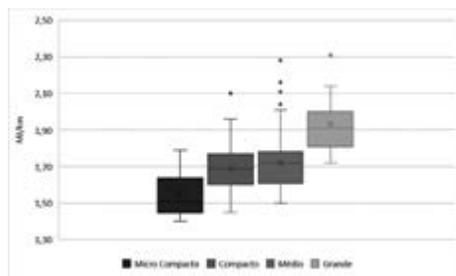
O consumo energético é uma medida importante para a categorização de veículos. Como retratado na Figura 3, veículos micro compactos apresentam menor valor médio de consumo energético, seguidos pelos compactos, médios e grandes, sucessivamente. Na Figura 4, os veículos micro compactos e grandes apresentam distribuições de dados claramente diferentes entre si, tal como os compactos e médios, que também são similares. Podemos notar, ainda, uma leve assimetria no primeiro e segundo quartis de todas as categorias, bem como a presença de *outliers* para o consumo energético das faixas superiores, indicando, portanto, valores mais altos de consumo.

Figura 3 – Consumo energético médio em MJ/km dos modelos de veículos por categoria



Fonte: elaborada pelos autores.

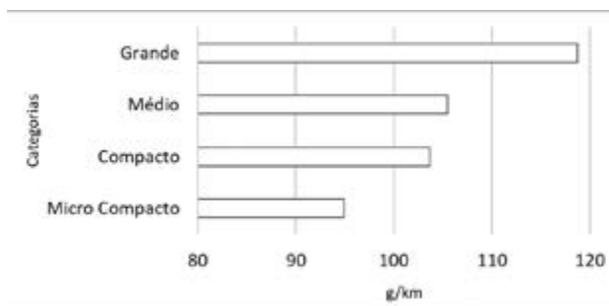
Figura 4 – Distribuição do consumo energético em MJ/km dos modelos de veículos por categoria



Fonte: elaborada pelos autores.

Os veículos de passeio são importantes geradores de gases de efeito estufa, por conta do CO_2 produzido durante o processo de combustão dos veículos. As medidas estatísticas trazidas nas Tabelas 1, 2, 3 e 4 indicam o perfil de emissão desse nocivo gás gerado pelos veículos comercializados no Brasil. A dispersão de CO_2 apresenta uniformidade entre os modelos de cada categoria, ratificado pela pequena diferença entre os valores calculados de \bar{x} e \tilde{x} , com K achatamento platicúrtico entorno de $\frac{1}{2}$, além de Coeficientes de Variação (CV) menores que 15%. Os maiores emissores de gases do efeito estufa nessa avaliação são os veículos da categoria grande. Assim como no consumo energético, os veículos médios e compactos são semelhantes na sua média de emissões de CO_2 (Figura 5) e distribuição de dados.

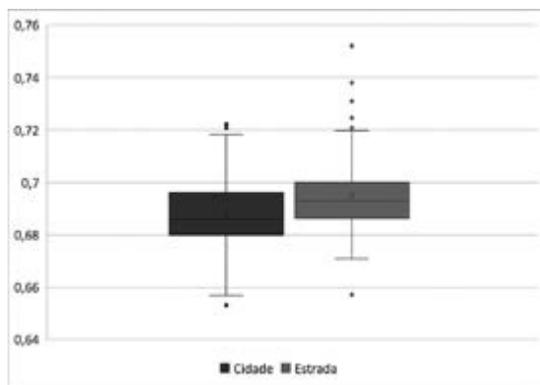
Figura 5 – Média de emissões de CO_2 dos veículos por categoria



Fonte: elaborada pelos autores.

Outro dado relevante que pode ser extraído dos dados coletados pelo PBE veicular é que, apesar da média e mediana da razão de consumo entre a gasolina e etanol estar entre 0.68 e 0.70, cada veículo tem valores específicos para essa razão, que pode variar entre 0.65 na cidade e 0.75 na estrada (Figura 6). A informação de quilometragem por litro se encontra na ENCE, entretanto, a razão de consumo não é claramente informada ao consumidor.

Figura 6 – Razão de consumo entre gasolina e etanol para todos os veículos avaliados



Fonte: elaborada pelos autores.

Considerações finais

Os resultados do estudo empírico, realizado a partir de amostras de dados do Inmetro, indicaram a não uniformidade nos itens mensurados para as categorias e modelos de veículos avaliados. Na análise do consumo energético, por meio da análise gráfico, foi evidenciada grande AIQ e presença de *outliers*, comportamento semelhante ao observado na emissão de CO₂, gás que contribui para o aquecimento global do planeta.

Uma mudança na sequência dos dados apresentados no ENCE para eficiência poderia auxiliar o consumidor a optar por veículos que

consomem menos e, por consequência, poluem menos. A primeira comparação seria a geral, seguida da nota em emissões e, só então, a nota da categoria. Dessa forma, consumidores conscientes tenderiam a escolher veículos mais sustentáveis.

Entendemos que fatores como poluentes e autonomia são importantes e não deveriam ser negligenciados no momento da decisão de abastecer. No momento em que a maioria dos veículos produzidos no Brasil é comissionada com motorização *flex fuel*, o que, sem dúvidas, dá ao consumidor brasileiro uma oportunidade que muitos países não têm, o *trade-off* entre meio ambiente e economia, à primeira vista, como o etanol é um substituto perfeito da gasolina, com baixas emissões de poluentes, incluindo gás de efeito estufa, a decisão de abastecer com gasolina gera um custo de oportunidade elevado. Materiais particulados em suspensão, resultado das emissões de poluentes, levam a problemas respiratórios, e o gás de efeito estufa contribui para o aquecimento global. O ENCE deve ser utilizado para informar ao consumidor qual a verdadeira razão de consumo entre gasolina e etanol para o seu veículo de forma clara, com o uso de uma porcentagem. Isso levaria ao aumento da eficiência na escolha do combustível, uma vez todos as revendas divulgam a razão de preços entre os combustíveis em placas na entrada ou próximo às bombas de combustível do estabelecimento.

Futuramente, a legislação poderia evoluir ao ponto de incluir baixas emissões de poluentes como um item de segurança para o pedestre. Além do possível uso de inteligência artificial para os motores *flex fuel*, indicando o tipo de combustível para aquele momento com base em parâmetros do veículo e forma de dirigir. Do ponto de vista da sociedade, os motoristas que pensam na coletividade e na sustentabilidade teriam mais oportunidades de optar pelo uso biocombustível, como etanol ou biodiesel.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DO PETRÓLEO (Brasil). Gás Natural e Biocombustíveis. *Agência Nacional do Petróleo*, Brasília, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anp/pt-br/>. Acesso em: 21 fev. 2020.

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DOS FABRICANTES DE VEÍCULOS AUTOMOTORES (Brasil). *Anuário da Indústria Automobilística Brasileira 2020*. São Paulo: ANFEVA, 2020. Disponível em: <https://anfavea.com.br/anuario2020/anuario.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2020.

BP STATISTICAL review of world energy June 2016. [S. l.: s. n.], 2016. Disponível em: <https://oilproduction.net/files/especial-BP/bp-statistical-review-of-world-energy-2016-full-report.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2020.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Acordo de Paris. *Portal do Ministério do Meio Ambiente*, Brasília, DF, 2016. Disponível em: <https://antigo.mma.gov.br/clima/ndc-do-brasil.html>. Acesso em: 21 fev. 2020.

BRASIL. Ministério de Minas e Energia. *Plano Nacional de Eficiência Energética – premissas e diretrizes básicas*. Brasília, DF: Ministério de Minas e Energia, 2008. Disponível em: https://cmsdespoluir.cnt.org.br/Documents/PDFs/Plano_Nacional_de_Eficiência_Energética_-_PNEF_-_final.pdf. Acesso em: 28 jun. 2020.

BRASIL. Lei nº 9.478, de 6 de agosto de 1997. Dispõe sobre a política energética nacional, as atividades relativas ao monopólio do petróleo, institui o Conselho Nacional de Política Energética e a Agência Nacional do Petróleo e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 16925, 7 ago. 1997.

CONPET. *Programa Brasileiro de Etiquetagem Veicular*. [Brasília, DF: s. n.], 2016. Disponível em: http://www.inmetro.gov.br/consumidor/pbe/veiculos_leves_2016.pdf. Acesso em: 20 jun. 2020.

ENERGY INFORMATION ADMINISTRATION. *International Energy Outlook 2016 – With Projections to 2040*. Washington, DC: EIA, 2016. Disponível em: [https://www.eia.gov/outlooks/ieo/pdf/0484\(2016\).pdf](https://www.eia.gov/outlooks/ieo/pdf/0484(2016).pdf). Acesso em: 21 fev. 2020.

FERREIRA, A. L.; PRADO, F. P. A.; SILVEIRA, J. J. Flex cars and the alcohol price. *Energy Economics*, Amsterdam, v. 31, n. 3, p. 382-394, 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140988309000061>. Acesso em: 21 fev. 2020.

GRIMONI, J.; GALVAO, L. C.; UDAETA, M. *Iniciação a Conceitos de Sistemas Energéticos para o Desenvolvimento Limpo*. São Paulo: EdUSP, 2015. v. 58.

INMETRO. O Programa Brasileiro de Etiquetagem. *IMETRO*, Brasília, DF, [201-]. Disponível em: https://www2.inmetro.gov.br/pbe/conheca_o_programa.php. Acesso em: 28 jun. 2020.

MACEDO, R. D.; SOARES, N. S. Análise da balança comercial e da competitividade da indústria automobilística brasileira no mercado internacional. *Observatorio de la Economía Latinoamericana*, Málaga, 2015. Disponível em: <https://ideas.repec.org/a/erv/observ/y2015i20816.html>. Acesso em: 28 jun. 2020.

MARTINS, G. A.; DOMINGUES, O. *Estatística geral e aplicada*. São Paulo: Atlas, 2011.

MAUGERI, L. Oil: the next revolution – The Unprecedented Upsurge of Oil Production Capacity and What It Means for the World. *Belfer Communications Office*, Cambridge, 2012. Disponível em: <https://www.belfercenter.org/publication/oil-next-revolution#:~:text=The%20Unprecedented%20Upsurge%20of%20Oil,It%20Means%20for%20the%20World&text=Contrary%20to%20what%20most%20people,steep%20dip%20in%20oil%20prices>. Acesso em: 21 fev. 2020.

OUTLOOK for Energy: a view to 2040. *Exxon Mobil*, [s. l.], 2016.
Disponível em: <https://corporate.exxonmobil.com/Energy-and-innovation/outlook-for-energy/Outlook-for-Energy-A-perspective-to-2040#ExxonMobilsupportstheParisAgreement>. Acesso em: 21 fev. 2020.

VAN DER HOEVEN, M. *World energy outlook 2012*. Tokyo: International Energy Agency, 2013.



MOBILIDADE URBANA, TECNOLOGIAS E ECONOMIA COMPARTILHADA: OS PRÓXIMOS QUILÔMETROS DOS VEÍCULOS AUTOMOTORES NO BRASIL

Fernando Raimundo Moraes Santos
George Henrique de Azevedo
Leandro Brito Santos
Sérgio Maravilhas

Introdução

Ao longo da história, a imposição cultural para práticas de acúmulo, aquisição e propriedade de bens esteve enraizada na sociedade, levando à concepção dessas práticas como formas seguras e conservadoras de realizar investimentos e aplicações financeiras. Esse comportamento, motivado pelo capitalismo, contribuiu para a concentração de pessoas nos grandes centros urbanos, ocasionando o crescimento desordenado e com infraestruturas viárias, na maioria dos casos, inadequadas.

A mobilidade urbana se tornou um dos principais desafios das metrópoles brasileiras, que buscam disponibilizar um sistema que atenda de forma satisfatória às necessidades e anseios da população, não esquecendo de atender, também, as pessoas com necessidades especiais nos mais diversos meios de locomoção. (BARA, 2019)

Porém, é justamente diante desse cenário que, na década de 1990, surgiram os conceitos de “economia compartilhada” e “consumo colaborativo” como fenômenos capazes de oferecer soluções e conduzir a sociedade por caminhos sustentáveis. (CHASE, 2015; RIFIKIN, 2016) Esse novo modelo socioeconômico vem se consolidando, impulsionado por robustas inovações tecnológicas e pela popularização da Tecnologia da Informação e Comunicação (TIC) e, com isso, tornando-se capaz de transformar o comportamento das pessoas e até mesmo de segmentos consolidados e tidos como referências em inovações, como, por exemplo, a indústria automobilística. (DEMAILLY; NOVEL, 2014)

Esse movimento traz à tona novos conceitos de sustentabilidade e conectividade, que, de forma disruptiva, conduzem o mundo por vieses tecnológicos e de colaborativismo. É justamente essa quebra de paradigma inerente à posse e à propriedade que vem escrevendo o enredo de boa parte das histórias de sucesso de aplicativos de compartilhamento dos mais variados tipos de bens. Neste estudo, daremos ênfase ao compartilhamento de veículos sob o contexto da mobilidade urbana e de cidades inteligentes.

Revisão bibliográfica

A economia compartilhada surgiu nos Estados Unidos, no final do século XX, como uma alternativa para reduzir os custos de transações financeiras. (SHIRKY, 2012) Os estudos sobre a economia convencional e seus impactos na sociedade contemplam um tema amplamente discutido e de ostensivo referencial teórico. Porém, desde o advento das TICs, o mundo vem sofrendo uma série de transformações, que necessitam de pesquisas que permitam teorizar as inúmeras quebras de paradigmas econômicos e sociais, com aplicações ainda em desenvolvimento no âmbito organizacional. Segundo Belk (2014), o compartilhamento é um fenômeno que nasce com a humanidade enquanto o consumo compartilhado surge com o acesso à internet. Para Drucker (2012), a sociedade de hoje, em boa parte, já pode ser considerada pós-capitalista, uma vez que modificou o cenário político, econômico, social e moral do mundo. Atualmente, vivencia-se uma sociedade da informação, em que o valor advém da produtividade e da inovação. Diante desse cenário, define-se o termo “economia compartilhada”, apresentando os conceitos-chave compilados por Botsman e Rogers (2011, p. 183-184):

1. A geração de valor (monetário e não monetário) a partir da exploração de ativos ociosos;
2. A presença clara de valores como transparência, humanidade e autenticidade nas decisões de curto, médio e longo prazo;
3. Valorização dos pares do lado da oferta, sejam eles empresas ou não, dando-lhes respeito e poderes com o compromisso de tornar suas vidas melhores, sob o ponto de vista econômico e social;
4. Beneficiar os pares do lado da demanda com a capacidade de obter produtos e serviços de maneira mais eficiente, podendo gerar apenas o acesso e não necessariamente a propriedade;

5. A construção de negócios em mercados distribuídos ou redes descentralizadas, capazes de criar um sentimento de pertença, responsabilidade coletiva e de benefício mútuo através da comunidade construída.

Com os avanços tecnológicos, a economia compartilhada se tornou uma tendência para satisfazer as mais variadas necessidades de consumo, inclusive oferecendo inovações de compartilhamento e colaborativismo *people to people*, em segmentos outrora dominados exclusivamente por “empresas”. Esse conceito sugere a experiência e o acesso à utilização temporária de recursos existentes, ao invés da aquisição e propriedade. Esse novo comportamento transcende até mesmo os fatores econômicos, devido a uma intensa discussão global voltada para os impactos ambientais e à necessidade de um desenvolvimento sustentável, através da conscientização da utilização de recursos naturais, que estão cada vez mais escassos.

Esse tipo de consumo se caracteriza como uma explosão nas formas tradicionais de troca, as quais têm sido reinventadas através de tecnologias de rede. O consumo colaborativo pode ocorrer em três modelos distintos: o modelo de sistema de serviços de produtos, como o caso de compartilhamento de bicicletas, brinquedos e filmes, o modelo de mercado de redistribuição, que está ligado às trocas e doações, como troca de livros, roupas, brechós ou feiras de troca, e o modelo de estilo de vida, ligado ao compartilhamento de bens intangíveis, como os sistemas de hospedagens e sistemas de caronas. (BOTSMAN; ROGERS 2011)

A revolução tecnológica que vem acontecendo nas últimas décadas ultrapassa o paradigma da economia clássica, que afirma que o lucro é fundamental para a sobrevivência da organização. (DRUCKER, 2012) São perceptíveis as inúmeras transformações da sociedade atual e a popularização de um novo paradigma, no qual as pessoas exercem papel de destaque, tornando as organizações coadjuvantes em um conceito de consumo colaborativo e compartilhado. (CHASE, 2015)

Novos paradigmas e estudos apontam para uma preocupação global com o desenvolvimento sustentável, oferecendo diretrizes capazes

de suprir as necessidades da geração atual sem comprometer a existência e o desenvolvimento das gerações futuras. (BOYD; JALAL; ROGERS, 2008)

Impactos tecnológicos na mobilidade urbana

A busca pela diminuição da emissão dos gases de efeito estufa é o ponto crucial para uma mobilidade urbana sustentável. Dessa forma, uma grande quantidade de inovações tecnológicas vem sendo implementadas, utilizando conceitos de *smart cities* e *crowdsourcing*. Consequentemente, nos últimos anos, intensificaram-se as discussões sobre *open data* para que os dados relevantes sejam disponibilizados ao público e possam ser utilizados, reutilizados, analisados e compartilhados.

As informações geradas por uma grande metrópole são muito relevantes, e esses dados são de interesses de empresas, do poder público e dos cidadãos, que usufruem, de forma direta ou indireta, de alguma ferramenta tecnológica para sua locomoção. Os serviços digitais, a popularização da internet e os próprios objetos conectados às redes Internet of Things (IoT), como Redes de Sensores sem Fio (RSSF), sistemas embarcados e câmeras, proporcionam um grande volume de dados, que é comumente utilizado e transformados em informações com as técnicas de *big data*. Quando tratados e aplicados de forma específica, esses dados são capazes de proporcionar a compreensão da realidade e de orientar o comportamento dos usuários de um determinado serviço, auxiliar no planejamento de políticas públicas e propiciar diversas soluções tecnológicas no que se diz respeito à mobilidade urbana. (BIANCHI et al., 2018)

Com isso, a mobilidade vem ganhando um novo formato, deixando de ser orientada por veículo para ser orientada pela tecnologia. (BIANCHI et al., 2018) A empresa Deloitte, em pesquisa realizada em 2015, sugeriu cinco tendências principais: o foco do planejamento a partir da perspectiva do usuário, a integração e a inteligência dos sistemas de mobilidade, tendo impacto direto na promoção da intermodalidade

e autonomia do usuário para a escolha da frota, a flexibilização de tarifas e pagamentos, como sistemas de integração e precificação dinâmica dos bilhetes e unificação de plataformas de pagamento, a automação e a segurança dos sistemas em diversos níveis, desde a automatização de bilhetagem até veículos autônomos e a inovação nos setores público e privado que inclui novos formatos de parcerias.

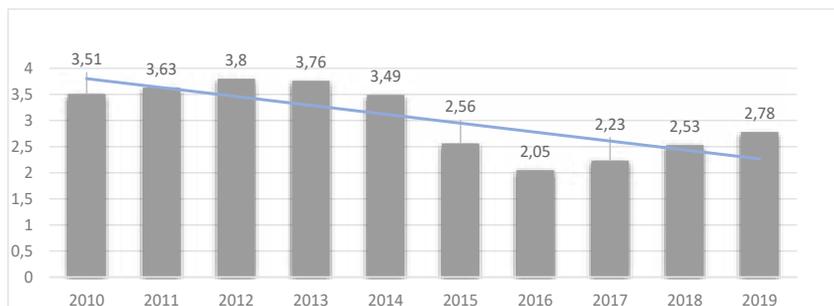
Compartilhamento de veículos

Com o aumento da população mundial, a mobilidade se tornou um enorme desafio nas grandes metrópoles, e os veículos automotores passaram a ser o principal obstáculo, ao invés de promover a locomoção das pessoas com eficiência e qualidade. Nesse contexto, a precariedade do setor de transportes no Brasil se tornou cada vez mais evidente, apresentando diversas fragilidades, desde o planejamento de políticas públicas de mobilidade e infraestrutura até a implementação nos seus respectivos modais.

Diante desse cenário, nos últimos três anos, o setor automotivo brasileiro enfrentou seu momento de maior crise no intervalo de 2010 a 2019. A média de crescimento anual do Produto Interno Bruto (PIB) nesse período foi de 1,39%. Ainda segundo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2020), o Brasil teve um aumento populacional de 194 milhões, em 2010, para 210 milhões, em 2019, caracterizando uma estagnação do setor automobilístico quando comparado ao aumento populacional desse período.

Considerando o volume recorde de vendas de 3,8 milhões de veículos em 2012, o setor automotivo sofreu uma queda de 32% em relação ao volume de vendas no ano de 2019, com apenas 2,78 milhões de veículos vendidos. (FEDERAÇÃO NACIONAL DA DISTRIBUIÇÃO DE VEÍCULOS AUTOMOTORES, 2020)

A Figura 1 apresenta o volume de vendas do setor automotivo entre 2010 e 2019.

Figura 1 – Histórico de vendas do setor automobilístico em dez anos

Fonte: elaborada pelos autores, com dados da Federação Nacional da Distribuição de Veículos Automotores(2020).

O modelo de negócio de toda a cadeia automotiva está em rápida e profunda transformação. Alternativas de propulsão são uma imposição ambiental na maioria dos países em que são produzidos veículos. A automação avança em ritmo acelerado, bem como a conectividade entre veículos e até entre cidades e estradas “inteligentes”. O compartilhamento é outra tendência inexorável, que coloca empresas de tecnologia e *startups* em condições de colaborar ou competir com os tradicionais fabricantes/comerciantes de veículos e componentes. (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DOS FABRICANTES DE VEÍCULOS AUTOMOTORES, 2020)

A mobilidade urbana está relacionada ao deslocamento ou transporte diário de mercadorias no espaço urbano. Ela envolve o uso de veículos, estradas, calçadas e outras infraestruturas que permitem às pessoas o ir e vir. (VACCARI; FANINI, 2016) Atualmente, o tema ultrapassou a esfera logística e socioeconômica, implicando inúmeras discussões sobre sustentabilidade, tecnologia e políticas públicas de mobilidade urbana, que desafiam as entidades governamentais e a indústria automobilística a oferecerem soluções inteligentes e sustentáveis para uma população cada vez mais consciente e conectada, popularizando o conceito de cidades inteligentes.

O compartilhamento de veículos está ficando cada vez mais popular ao redor do mundo, tornando-se a preferência de toda uma geração de jovens. (RIFKIN, 2015) Um número cada vez maior de pessoas utiliza esse serviço, no qual são disponibilizados carros em postos-chaves da cidade, facilitando o acesso ao uso dos veículos. Para Cusumano (2015), as *startups* surgidas com diretrizes de economia compartilhada e aplicações *on-line* reúnem indivíduos que possuem ativos subutilizados e pessoas interessadas em alugá-los por períodos curtos. Esses moldes colocam em risco empresas tradicionais e consolidadas devido à possibilidade das redes *peer-to-peer* crescerem exponencialmente. É uma iniciativa que já acontece em mais de 27 países e com mais de 1,7 milhão de usuários. (RIFKIN, 2015)

Estima-se que existam mais de 500 empresas no setor de compartilhamento de veículos ao redor do mundo. Essas empresas oferecem soluções diferentes em mobilidade, em que motoristas não pagam por seguro, gasolina, manutenção ou, ainda, por estacionamentos pré-determinados, mas são cobrados pelo tempo de uso do veículo, pela distância percorrida ou por um cálculo levando essas duas variáveis em conta. (COHEN; KIETZMANN, 2014)

Novas práticas e tendências de compartilhamento de veículos

As *startups* têm se tornado o principal viés de inovação em mobilidade urbana no Brasil e no mundo, e a capacidade de empreender e implementar novas ideias e conceitos em ferramentas capazes de absorver, ordenar, agilizar e efetivar a locomoção de uma grande quantidade de pessoas tem sido a solução para minimizar os impactos da falta de recursos, infraestrutura e planejamento urbano das cidades de modo geral, sem deixar de exercer um papel de inclusão socioeconômica e de acesso à informação.

A utilização do veículo individual tem movimentado o mercado dos aplicativos que visam oferecer soluções inovadoras para reduzir

a ociosidade da frota de veículos individuais e facilitar a contratação dos mais diversos serviços de compartilhamento de veículos, como, por exemplo, Easy Taxi, Uber, Sidecar, Lyft, Cabify e 99 Pop. Além disso, nota-se um desenvolvimento de iniciativas de compartilhamento de veículos de pessoa para pessoa, como os aplicativos Zipcar, Blablacar e Autolib, e de caronas, como, por exemplo, Caronetas, Bynd e Zump, unindo pessoas com itinerários em comum. Outra modalidade disponível é a de aluguel de veículos entre pessoas físicas, como Moobie e Zazcar.

Em um cenário de iminente transformação, as montadoras já iniciaram o processo de adaptação. A BMW, por exemplo, lançou o DriveNow, serviço oferecido em 13 cidades da Europa. O programa permite o aluguel de veículos da marca através de um aplicativo. Outro gigante que mergulhou nesse mercado é a Toyota, que lançou, em 2019, o Toyota Mobility Services, a sua plataforma de mobilidade urbana. Para utilizar esse serviço, é necessário realizar um cadastro através do aplicativo, enviar uma foto da carteira de motorista, preencher informações do cartão de crédito e depois localizar e escolher pelo *smartphone*, o veículo, data e local de retirada.

Esse conceito de *car sharing*, além de apresentar uma série de inovações tecnológicas, proporciona a seus clientes a oportunidade de experimentar diversos modelos, alimentando o desejo dos usuários e ampliando seu relacionamento com o mercado e até com consumidores que antes não teriam acesso a veículos da marca. Toda essa mobilização por parte das montadoras é uma forma de atender o novo consumidor e se preparar para as novas tendências do segmento. Segundo Rifikin (2015), daqui a 25 anos o compartilhamento de veículos será a norma e ser dono de carro será uma raridade.

Em 2018, o artigo “Five trends transforming the Automotive Industry”, publicado pela empresa inglesa Pricewaterhouse Coopers, apontou as tendências mais relevantes que irão revolucionar a indústria automobilística na próxima década. Segundo o estudo, os carros serão desenvolvidos com foco em conectividade, o compartilhamento será o principal vetor da mobilidade urbana e os veículos elétricos serão

cada vez mais populares, tornando-se um nicho de mercado capaz de atender às mais diferentes classes sociais. Outro fato relevante apontado na pesquisa é a projeção de que os veículos autônomos serão utilizados em um de cada três quilômetros percorridos por um automóvel. Conseqüentemente, prevê-se a diminuição global da frota de veículos devido aos mais variados formatos de compartilhamento e ao baixo custo desse tipo de transporte.

Mesmo que esses serviços tenham se tornado muito populares nos últimos anos, ainda gerem discussão sobre até que ponto toda essa mobilização tecnológica tem de fato proporcionado uma mobilidade sustentável em vez de apenas ser mais um negócio promissor. Em contraponto, identifica-se a melhoria da eficiência e a otimização dos transportes urbanos, inclusive tendo todas essas modalidades papel importante no planejamento de mobilidade urbana das cidades ao redor do mundo.

Metodologia da pesquisa

Para alcançar o objetivo desta pesquisa, optou-se pela realização de uma pesquisa bibliográfica. A pesquisa bibliográfica se utiliza de dados extraídos de publicações científicas, ou seja, permuta ou troca informações entre pesquisadores acadêmicos. Boccato (2006, p. 266) a descreve pesquisa bibliográfica como:

[...] a pesquisa bibliográfica busca a resolução de um problema (hipótese) por meio de referenciais teóricos publicados, analisando e discutindo as várias contribuições científicas. Esse tipo de pesquisa trará subsídios para o conhecimento sobre o que foi pesquisado, como e sob que enfoque e/ou perspectivas foi tratado o assunto apresentado na literatura científica. Para tanto, é de suma importância que o pesquisador realize um planejamento sistemático do processo de pesquisa, compreendendo desde a definição temática, passando pela construção lógica do trabalho até a decisão da sua forma de comunicação e divulgação.

Na pesquisa bibliográfica, foram encontrados 38 artigos e publicações utilizando os termos “economia compartilhada”, “consumo colaborativo” e “mobilidade urbana” nas bases de dados da Associação Nacional de Pós-Graduação e Pesquisa em Administração (Anpad), Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), Scientific Periodicals Eletronic Library (Speel) e Google Acadêmico. Após a leitura dos títulos, resumos e palavras-chave, foram selecionados 17 artigos e publicações aderentes aos termos “economia compartilhada”, “veículos automotores”, “sustentabilidade”, “tecnologias”, “cidades inteligentes” e “mobilidade urbana”. Ademais, os artigos foram analisados por completo para entender a metodologia aplicada e os resultados apresentados.

Resultados

Nesta seção, descrevem-se os resultados obtidos por meio da pesquisa bibliográfica na base de dados da Associação Nacional de Pós-Graduação e Pesquisa em Administração (Anpad), Speel e Google Acadêmico. Para a captação dos artigos e trabalhos apresentados nesta seção, foram considerados o tema da pesquisa, seus objetivos, aplicação e resultados com aderência a este texto.

Hemais e demais autores (2014) afirmam que uma das principais características dos indivíduos da sociedade atual é a fácil aceitação a avanços tecnológicos. Dessa forma, eles utilizam a internet para, entre outras coisas, comprar e vender produtos em diversos mercados, não somente aqueles próximos às regiões em que residem.

Com essa mesma linha de pensamento, Botsman e Rogers (2011) abordam, em seu artigo, que o consumo colaborativo nasceu *on-line* devido ao fenômeno do compartilhamento em grupos virtuais, e que o compartilhamento está se tornando cada vez mais popular em todo o mundo. Argumentam que massa crítica, capacidade ociosa, crença no bem comum e confiança entre estranhos são os quatro princípios essenciais que norteiam o consumo colaborativo. Segundo os autores, o consumo colaborativo pode se dar de duas formas distintas: como

“par provedor”, ao alugar ou compartilhar bens, ou como “par usuário”, ao consumir os serviços e produtos.

Para Ferreira e demais autores (2016), a economia compartilhada é uma tendência que surgiu como alternativa para satisfazer necessidades diversas, que, anteriormente, eram atendidas predominantemente por empresas. Trata-se de um novo padrão de consumo, caracterizado pela priorização do compartilhamento de bens em detrimento da propriedade. Agora, os consumidores podem ter acesso a produtos e pagar pela experiência de tê-los temporariamente, em vez de adquiri-los. Gansky (2010) complementa que diversas grandes empresas tiveram que se reestruturar para manterem sua competitividade no mercado.

Cusumano (2015), em seu trabalho, lembra que as *startups* de economia compartilhada também refletem a tendência mais ampla de “servitização”, no sentido de que, ao vender os produtos diretamente, as empresas poderiam expandir seus mercados em potencial, alugando acesso a produtos que as pessoas precisam.

Maurer e demais autores (2012) afirmam que, como toda mudança de comportamento, essa nova forma de colaboração exige uma mudança de mentalidade, atitudes e comportamentos, bem como a criação de uma consciência coletiva acerca do padrão atual de consumo que seja capaz de questionar e modificar as práticas vigentes. Não se trata de propagar uma substituição aos modelos atuais de consumo, mas propor uma alternativa viável para a aquisição de serviços, bens e mercadorias sem a necessidade de posse.

Chase (2015) argumenta que o conceito de compartilhamento está conduzindo à transição da economia industrial para a economia colaborativa, estabelecendo as bases para que as gerações futuras entendam melhor que o acesso não implica propriedade e que o compartilhamento faz sentido.

Boyd, Jalal e Rogers (2008) defendem que o desenvolvimento sustentável oferece a possibilidade de potencializar o desenvolvimento econômico sem deixar de proteger o meio ambiente. Essa perspectiva tem causado muita preocupação, não apenas no âmbito governamental, mas nas organizações e, principalmente, nas pessoas. O desenvolvimento

sustentável torna possível a execução de uma política estratégica e holística, incentivando a importância do relacionamento entre a sociedade e o meio ambiente.

Para Cohen e Kietzmann (2014), a percepção pública de bens compartilhados mudou substancialmente nos últimos anos. Embora as propriedades coproprietárias sejam amplamente aceitas há algum tempo – por exemplo, no compartilhamento de tempo –, a noção de compartilhar bicicletas, carros ou até mesmo andar sob demanda agora está começando a ganhar popularidade generalizada. A emergente economia compartilhada é particularmente interessante no contexto de cidades que lutam com o crescimento populacional e o aumento da densidade. Embora o compartilhamento de veículos prometa reduzir os problemas de tráfego, congestionamento e poluição da cidade, os modelos de negócios associados não estão isentos de problemas.

Melo, Moros e CauChick-Miguel (2017) defendem que, com a crescente urbanização e consequente aumento do congestionamento, a falta de estacionamentos e os problemas relacionados com a poluição, os serviços de compartilhamento de carros emergem como alternativas potenciais.

Conclusão

Este texto buscou apresentar, através da revisão bibliográfica e da pesquisa do estado da arte, um conteúdo capaz de contribuir para o entendimento acadêmico e organizacional a respeito do fenômeno da economia compartilhada e do consumo colaborativo na temática do compartilhamento de veículos e suas respectivas tendências tecnológicas.

Observou-se a preocupação na abordagem dos diversos autores e estudos citados em apontar de maneira enfática a desconstrução dos padrões tradicionais de consumo e a quebra de paradigma dos princípios da economia capitalista. Também se notou a importância tecnológica desse processo disruptivo, que proporciona acesso aos mais variados perfis de consumidores das mais distintas classes sociais. Outros fatores

preponderantes apontados na maior parte dos estudos pesquisados são a sustentabilidade e a utilização de energias limpas devido às limitações dos recursos naturais e combustíveis fósseis, além da necessidade de reduções drásticas, eficazes e imediatas de gases que contribuem para o agravamento do efeito estufa.

Durante a pesquisa, notou-se a escassez de conteúdos relevantes nas bases da Anpad e Speel, se considerarmos a atualidade do tema abordado. Espera-se que o presente estudo também possa colaborar com o interesse acadêmico sobre esses fenômenos, a fim de estimular novas pesquisas acerca desse tema em constante transformação.

Referências

ALGAR, R. Collaborative consumption, Leisure Report. *Oxygen Consulting*, New York, p. 16-17, 2007. Disponível em: <https://www.oxygen-consulting.co.uk/wp-content/uploads/2011/08/collaborative-consumption.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2020.

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DOS FABRICANTES DE VEÍCULOS AUTOMOTORES (Brasil). *Anuário da Indústria Automobilística Brasileira*. São Paulo: ANFEVA, 2020. Disponível em: <https://anfavea.com.br/anuario2020/anuario.pdf>. Acesso em: 29 maio 2020.

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DOS FABRICANTES DE VEÍCULOS AUTOMOTORES (Brasil). *Anuário Estatístico da Indústria Automobilística Brasileira*. São Paulo: ANFEVA, 2012. Disponível em: <https://anfavea.com.br/anuario2019/anuario.pdf>. Acesso em: 29 maio 2020.

BARA, G. Mobilidade urbana para todos, o que você tem a ver com isso?. *FIESP*, São Paulo, 2019. Disponível em: <https://www.fiesp.com.br/indices-pesquisas-e-publicacoes/artigo-mobilidade-urbana-para-todos-o-que-voce-tem-ver-com-isto/>. Acesso em: 25 jun. 2020.

BARROS, C. A. A “invisibilidade” do mercado de baixa renda nas pesquisas de marketing. *In: ENCONTRO DE MARKETING*, 2., 2006, Salvador. *Anais [...]*. Salvador: Anpad, 2006. Disponível em: <https://xdocs.com.br/doc/a-invisibilidade-do-mercado-de-baixa-renda-vqoev4vzw7n6>. Acesso em: 29 maio 2020.

BARROS, C. A. A. Representations of poverty and digital inclusion: Clashes over alterity in the field of technology and the virtual universe. *Journal of Latin American Communication Research*, New York, v. 2, p. 92-114, 2012a. Disponível em: <http://journal.pubalaic.org/index.php/jlacr/article/view/32>. Acesso em: 29 maio 2020.

BARROS, C. A. A. Tecnologias digitais, sociabilidade e território: um estudo entre jovens pertencentes às camadas populares no Brasil. *Avatares de la comunicación y la cultura*, Santiago del Estero, v. 4, p. 1-17, 2012b. Disponível em: https://redib.org/Record/oai_articulo2543494-tecnologias-digitais-sociabilidade-e-%E2%80%9Cterrit%C3%B3rio%E2%80%9D-um-estudo-entre-jovens-pertencentes-%C3%A0s-camadas-populares-brasil. Acesso em: 29 maio 2020.

BELK, R. You are what you can access: sharing and collaborative consumption online. *Journal of Business Research*, New York, v. 67, p. 1595-1560, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0148296313003366>. Acesso em: 29 maio 2020.

BIANCHI, C.; GOMES, T.V. Z.; SANTANA, A. C. *et al.* O impacto da inovação tecnológica na mobilidade urbana da cidade de São Paulo. *Revista Ethos*, Brasília, DF, v. 21, p. 1-30, 2018. Disponível em: <https://www3.ethos.org.br/wp-content/uploads/2018/05/Artigo-Mobilidade.pdf>. Acesso em: 29 maio 2020.

BOCCATO, V. R. C. Metodologia da pesquisa bibliográfica na área odontológica e o artigo científico como forma de comunicação. *Revista Odontologia*, São Paulo, v. 18, n. 3, p. 265-274, 2006. Disponível em: <http://arquivos.cruzeirosuleducacional.edu.br/>

principal/old/revista_odontologia/pdf/setembro_dezembro_2006/metodologia_pesquisa_bibliografica.pdf. Acesso em: 29 maio 2020.

BOTSMAN, R.; ROGERS, R. *What's Mine is Yours: how collaborative consumption is changing the way we live*. Londres: Harper Collins, 2011.

BOYD, J. A.; JALAL, K. F.; ROGERS, P. P. *An Introduction to Sustainable Development*. Oxford: Earthscan, 2008.

CHASE, R. *Peers Inc: how people and platforms are inventing the collaborative economy and reinventing capitalism*. Filadélfia: PublicAffairs, 2015.

COHEN, B.; KIETZMANN, J. Ride on! Mobility Business Models for the Sharing Economy. *Organization e Environment*, [s. l.], v. 27, p. 279-296, 2014. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1086026614546199>. Acesso em: 29 maio 2020.

COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPÉIAS. *Green Paper: o impacto dos transportes sobre o ambiente*. Bruxelas: Serviço das Publicações Oficiais das Comunidades Européias, 1992.

CUSUMANO, M. A. Technology strategy and management: how traditional firms must compete in the sharing economy. *Communications of the ACM*, New York, v. 58, n. 1, p. 32-34, 2015.

DEMAILLY, D.; NOVEL, A. S. The sharing economy: make it sustainable. *Journal Studies*, Boston, v. 7, p. 3-14, 2014. Disponível em: <https://www.iddri.org/en/publications-and-events/study/sharing-economy-make-it-sustainable#:~:text=MAKING%20THE%20SHARING%20ECONOMY%20A%20SUSTAINABLE%20ECONOMY&text=Emerging%20initiatives%20that%20enable%20the,and%20improve%20their%20environmental%20performance>. Acesso em: 7 jun. 2020.

DIGITAL Age Transportation – The future of urban mobility. *Deloitte*, [s. l.], 2015. Disponível em: www2.deloitte.com/tr/en/pages/public-sector/articles/digital-age-transportation-article.html. Acesso em: 7 jun. 2020.

DRUCKER, P. F. *Rumo à Nova Economia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

FEDERAÇÃO NACIONAL DA DISTRIBUIÇÃO DE VEÍCULOS AUTOMOTORES (Brasil). *Anuário 2020: o desempenho da destruição automotiva no Brasil*. São Paulo: FENABRAVE, 2020. Disponível em: fenabreve.org.br/anuarios/Anuario2020.pdf. Acesso em: 10 jul. 2020.

FERREIRA, K. M.; MÉXAS, M. P.; ABREU, W. *et al.* Economia compartilhada e consumo colaborativo: 41 uma revisão da literatura. In: CONGRESSO NACIONAL DE EXCELÊNCIA EM GESTÃO, 12.; INOVARSE – RESPONSABILIDADE SOCIAL APLICADA, 3., Rio de Janeiro 2016. *Anais [...]*. Rio de Janeiro: [s. n.], 2016. Disponível em: https://www.inovarse.org/sites/default/files/T16_369.pdf. Acesso em: 18 jun. 2020.

GANSKY, L. *The Mesh: why the future of business is sharing*. Estados Unidos: Penguin, 2010.

HEMAIS, M. W.; BORELLI, F.C.; CASOTTI, L. M. *et al.* Economia, marketing e indivíduos de baixa renda: o interesse após uma história de indiferença. *Revista de Ciências da Administração*, Florianópolis, v. 16, p. 49-64, 2014. Disponível em: <https://periodicos.ufsc.br/index.php/adm/article/view/2175-8077.2014v16n39p49>. Acesso em: 25 jun. 2020.

IBGE. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação: Brasil População total, homens e mulheres 2010-2060. *IBGE*, Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>. Acesso em: 14 jul. 2020.

KOTLER, P.; ARMSTRONG, G. *Princípios de marketing*. 9. ed. São Paulo: Prentice Hall, 2003.

LÜBECK, M. R.; FALLAVENA, L. H. A.; SANTINI, F. O. *et al.* Diga-Me no que andas e te Direi quem és: Aspectos de Influência nos Jovens da Classe C Brasileira para Adquirir Automóveis. *Revista Brasileira de Marketing*, São Paulo, v. 13, n. 3, p. 17-35, 2014. Disponível em: <https://periodicos.uninove.br/remark/article/view/12037>. Acesso em: 14 jul. 2020.

MATZLER, K.; VEIDER, V.; KATHAN, W. Adapting to the Sharing Economy. *MIT Sloan Management Review*, v. 56, n. 2, p. 71-77, 2015.

MAURER, A. M.; FIGUEIRÓ, P. S.; CAMPOS, S. A. P. *et al.* Yes, we also can! O desenvolvimento de iniciativas de consumo colaborativo no Brasil. *In: ENCONTRO DA ANPAD*, 32., 2012, Rio de Janeiro. *Anais [...]*. Rio de Janeiro: Anpas, 2012. p. 22-26 Disponível em: http://www.anpad.org.br/admin/pdf/2012_ESO968.pdf. Acesso em: 14 jul. 2020.

MELO, Y. O.; MOROS. R.; CAUCHICK-MIGUEL, P. A. Compartilhamento de veículos no contexto de sistema produto-serviço: análise de uma iniciativa de implementação no Brasil e comparação com sistemas na Europa. *Produto e Produção*, Porto Alegre, v. 18, n. 3, p. 20-34, 2017. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/ProdutoProducao/article/view/70837>. Acesso em: 14 jul. 2020.

MORAES JÚNIOR, V. F.; ARAÚJO, A. O.; REZENDE, I. C. C. Estudo bibliométrico da área ensino e pesquisa em gestão de custos: triênio 2007-2009 do Congresso Brasileiro de Custos. *Revista Reunir*, Campina Grande, v. 3, n. 2, p. 20-38, 2013. Disponível em: <https://reunir.revistas.ufcg.edu.br/index.php/uacc/article/view/52>. Acesso em: 29 maio 2020

OICA. Paris, [201-]. Disponível em: <http://www.oica.net>. Acesso em: 7 maio 2020.

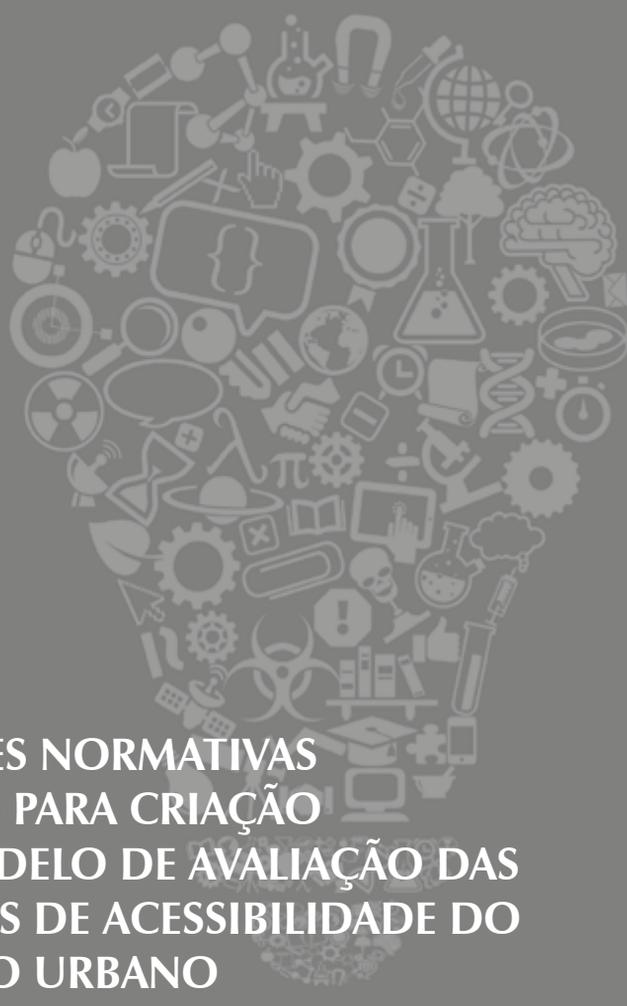
PEREZ, C.; BAIRON, S. Universos de sentido da população de baixa renda no Brasil: semânticas da estabilidade, da ascensão social e da mobilidade. *Matrizes*, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 177-191, 2013. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/matrizes/article/view/69413>. Acesso em: 14 jul. 2020.

PWC Five Trends Transforming The Automotive Industry. *PwC*, Londres, 2018. Disponível em: <https://www.pwc.com/gx/en/industries/automotive/publications/eascy.html>. Acesso em: 7 jun. 2020.

RIFKIN, J. *The Zero Marginal Cost Society: the internet of things, the collaborative commons, and the eclipse of capitalismo*. Nova Iorque: Pelgrave Macmillan, 2015.

SHIRKY, C. *Lá vem todo mundo: o poder de organizar sem organizações*. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 2012.

VACCARI, L. S.; FANINI, V. *Mobilidade Urbana*. Paraná: CREA-PR, 2016. (Série de Cadernos Técnicos da Agenda Parlamentar). Disponível em: <https://www.crea-pr.org.br/ws/wpcontent/uploads/2016/12/mobilidade-urbana.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2020.



DISCURSÕES NORMATIVAS E TÉCNICAS PARA CRIAÇÃO DE UM MODELO DE AVALIAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE ACESSIBILIDADE DO MOBILIÁRIO URBANO DE SALVADOR

Eduardo Manuel de Freitas Jorge
Gustavo Barreto Franco
Isabelle Paim das Virgens Moitinho
Macello Santos de Medeiros

Introdução

A acessibilidade é um assunto muito relevante e que abrange diversos setores da sociedade. A Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) (2004) define a acessibilidade, por meio da norma NBR 9050, como a possibilidade e condição de alcance, percepção e entendimento para a utilização, com segurança e autonomia, de edificações, espaços, mobiliários, equipamentos urbanos e elementos. O teórico Lefebvre (1978) defende o “direito à cidade”, que seria traduzido como direito à mobilidade urbana, hoje assegurada por lei.

Com a Constituição Federal de 1988, o Brasil passou a promover uma maior inserção das pessoas com deficiência ou com mobilidade reduzida no âmbito das políticas públicas, gerando uma proteção legal a seus direitos e uma maior visibilidade social. Algumas normas e regulamentos também foram criados para proteger e assegurar direitos a essas pessoas, como o Decreto nº 914, de 6 de setembro de 1993, o qual implementa a Política Nacional para a Integração da Pessoa Portadora de Deficiência, e o Decreto nº 3.956, de 8 de outubro de 2001, que promulgou a Convenção Interamericana para a Eliminação de Todas as Formas de Discriminação contra as Pessoas Portadoras de Deficiência. Além disso, em 2015, foi publicada a Lei nº 13.146, que trouxe o Estatuto da Pessoa com Deficiência, que se transformou em um marco para a garantia da acessibilidade no país.

Além das pessoas com deficiência, são abarcadas nesse grupo as pessoas com mobilidade reduzida, que inclui os idosos, que, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é todo indivíduo com 60 anos ou mais, sendo que, no Brasil, existem mais de 28 milhões de pessoas nessa faixa etária, contabilizando 13% da população do país, pessoas obesas – segundo o Ministério da Saúde 55,7% da população tem excesso de peso –, às pessoas com criança de colo de até um ano de idade, e, de modo geral, pessoas com deficiências temporárias que, em contato com barreiras, expressam cerceamento de locomoção.

A criação de políticas públicas deve assegurar a acessibilidade, priorizando o acesso ao desenho universal, conceito desenvolvido por

profissionais da área de arquitetura na Universidade da Carolina do Norte, nos Estados Unidos. Esse conceito tem o objetivo de conceber produtos e ambientes para a utilização de todos, no seu potencial máximo, sem a utilização de adaptação ou de projetos especializados para pessoas com deficiência.

Apesar da existência dessas legislações, as pessoas com deficiência ou mobilidade reduzida ainda encontram muitas dificuldades. As maiores são as barreiras arquitetônicas e atitudinais. Essas barreiras, além de impedirem a livre circulação, geram uma desigualdade social. Muitos exemplos de barreiras arquitetônicas são encontrados nas cidades, tais como: calçadas com buracos, escadas, portas e corredores estreitos, banheiros não adaptados, telefones públicos mal instalados, falta de sinalização ou má sinalização. As normas da ABNT não são aplicadas em muitos locais e, em outros, as adaptações não seguem os requisitos definidos.

Nos espaços de entretenimento, educação e cultura, no Brasil, ainda não foram sistematizadas as adaptações, modificações ou construções necessárias para gerar uma acessibilidade e mobilidade, que, por sua vez, é essencial ao crescimento ordenado das cidades.

A legislação e a acessibilidade

A criação da legislação brasileira sobre acessibilidade teve seu marco guiado por experiências internacionais em que a Organização das Nações Unidas (ONU) teve grande influência nas decisões. Em 1948, a ONU apresentou a Declaração Universal dos Direitos Humanos, a qual declarava as pessoas iguais e destacava que suas necessidades fundamentais deveriam ser respeitadas. Depois, em 1971, apresentou a Declaração dos Direitos do Deficiente Mental e, em 1975, a Declaração dos Direitos das Pessoas Portadoras de Deficiência, sendo um grande avanço para a defesa dos direitos de acessibilidade. A década de 1980 foi decretada pela ONU como Década das Nações Unidas para as Pessoas, e isso fez com que o debate sobre acessibilidade ganhasse mais força no cenário brasileiro.

Em 1978, no Brasil, a constituição recebeu a primeira emenda tratando dos direitos da pessoa portadora de deficiência, na qual “é assegurada aos deficientes a melhoria de condição social e econômica especialmente mediante educação especial e gratuita”. (CLEMENTE, 2002 apud BRASIL, 1978)

Na década de 1980, no Brasil, foi criada Lei Federal nº 7.405/1985, que tornou obrigatória a colocação do símbolo internacional de acesso. Essa lei definia os locais e serviços que poderiam ser utilizados por pessoas com deficiência, além de definir as dimensões acessíveis para escadas, elevadores, rampas de acesso e vagas de estacionamento. A constituição de 1988 inseriu em seu texto alguns dispositivos de acessibilidade para garantir às pessoas com deficiência e mobilidade reduzida uma maior participação social, promovendo acessibilidade às edificações e aos serviços de transporte e assegurando a todos os brasileiros o direito de ir e vir.

As principais leis de acessibilidade em solo brasileiro foram a Lei nº 10.048, de 08 de novembro de 2000, que assegura a preferência ou prioridade às pessoas com deficiência, aos idosos, às gestantes, às lactantes, às pessoas acompanhadas por crianças de colo e aos obesos nas instituições financeiras e estabelecimentos comerciais e similares nos quais existam caixas, balcões ou guichês para atendimento e a Lei nº 10.098, de 19 de dezembro de 2000, que estabeleceu a supressão de barreiras e de obstáculos nas vias e espaços públicos, no mobiliário urbano, na construção e reforma de edifícios e nos meios de transporte e de comunicação. Depois, foi sancionado o Decreto nº 5.296, de 2 de dezembro de 2004, o qual regulamentou as duas leis. O Estatuto da Pessoa com Deficiência surgiu em 2015, pela Lei nº 13.146 de 2015, sendo o documento máximo que determina as condições para as pessoas com deficiência no Brasil.

A ABNT, em 1985, apresentou a primeira norma sobre acessibilidade, a NBR 9050. Essa norma foi atualizada em 2015 e tem o objetivo de proporcionar a utilização, de maneira autônoma, independente e segura, do ambiente, edificações, mobiliário, equipamentos urbanos

e elementos à maior quantidade possível de pessoas, independentemente de idade, estatura ou limitação de mobilidade ou percepção.

No âmbito local, tem-se a Lei nº 9.069 de 30 de junho de 2016, que dispõe sobre o Plano Diretor de Desenvolvimento Urbano do Município de Salvador (PDDU) e dá outras providências, a qual explana critérios do deslocamento de pedestres e de pessoas com deficiência ou com mobilidade reduzida no município de Salvador e que servirá como base de análise para este estudo.

Para falar sobre acessibilidade, é preciso retomar as circunstâncias de como a deficiência foi tratada pela sociedade no decorrer do tempo. No século XV, crianças deformadas eram atiradas nos esgotos de Roma. Na Idade Média, os portadores de deficiência eram abrigados nas igrejas e passaram a ganhar a função de bobos da corte. Entre os séculos XVI e XIX, as pessoas com deficiências ainda eram isoladas em asilos, conventos, albergues, ou até mesmo em hospitais psiquiátricos, os quais não tinham nenhum tratamento psicológico especializado, sendo verdadeiras prisões. Só partir do século XX as pessoas com deficiência passaram a serem vistas como cidadãos com direitos e deveres na sociedade.

Conforme Cambiaghi (2007), na sociedade atual, há uma conscientização da necessidade de garantir autonomia pessoal, segurança e deslocamentos acessíveis como forma de proporcionar o exercício da cidadania por essa parcela da população.

Os cidadãos têm necessidade de se deslocar dentro dos centros urbanos para realizar suas atividades cotidianas, porém, as condições oferecidas pelas cidades precisam dar suporte a essa mobilidade, tais como o mobiliário urbano, telefone público ou a realização da travessia de uma rua. A mobilidade deve ser entendida como um movimento essencial para o crescimento ordenado das cidades, e elas devem ser vistas como organismos vivos que prezam em atender os anseios dos seus usuários.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2004), a deficiência é definida, em uma abordagem física e individual, como uma perda ou anormalidade de uma estrutura do corpo ou de uma função fisiológica, incluindo funções mentais. Em uma perspectiva sociocultural,

a deficiência é vista como “[...] produto da articulação entre condição biológica e contingências históricas, sociais e espaciais”. (CARVALHO-FREITAS, 2007, p. 23)

Atualmente, a abordagem biopsicossocial trata o indivíduo como parte de um sistema maior, abrangendo suas potencialidades, os aspectos biológicos, psicológicos, sociais e organizacionais, aspectos esses que contribuem para a concepção integral da condição humana. Essa abordagem faz uma relação entre os fatores ambientais e pessoais, sendo os fatores ambientais o ambiente construído e as relações sociais, que são externos ao indivíduo, e os fatores pessoais são o histórico e o estilo de vida da pessoa. Segundo Simões e Bispo (2006), a deficiência é uma condição individual e a incapacidade é o resultado social, ou seja, o não atendimento das necessidades da pessoa com deficiência pela sociedade em que ela está inserida. Com isso, uma pessoa com deficiência ou mobilidade reduzida que venha a ter uma incapacidade ou dificuldade de acesso a determinados serviços sofre com os fatores externos à sua deficiência, na falta de adaptações da sociedade.

Surge, então, o conceito de desenho universal, entendido como um processo de criar produtos acessíveis para todas as pessoas, independentemente de suas características pessoais, idade ou habilidades. Assim, esse conceito tenta evitar a necessidade de ambientes e produtos especiais para pessoas com deficiências, assegurando que todos possam utilizar com segurança e autonomia os diversos espaços construídos e objetos. Nota-se, assim, que a sociedade segue buscando soluções para a total inclusão da acessibilidade e o exercício pleno da cidadania por parte das pessoas com deficiência ou com mobilidade reduzida.

Contextualização do mobiliário urbano

O mobiliário urbano é definido, conforme a Lei nº 10.098 de 19 de dezembro de 2000, como “o conjunto de objetos existentes nas vias e espaços públicos, superpostos ou adicionados aos elementos da urbanização ou da edificação [...]”. (BRASIL, 2000, p. 2)

Assim, o mobiliário urbano inclui todos os equipamentos que proporcionam ao cidadão circulação eficiente, informação e comunicação adequadas, locais de lazer e bem-estar como um todo. Segundo Jáuregui (2001, p. 116-117),

o mobiliário urbano pode ser considerado um complemento importante na qualificação do espaço urbano a proposta de um tipo de equipamento mais adequado à função e compatível com as características formais do espaço onde se pretende a respectiva inserção.

Alguns autores consideram a denominação “mobiliário urbano” muito restritiva. Segundo Creus (1996), essa expressão vem da tradução literal de outras línguas com significação de decorar, mas, para o autor, decorar e mobiliar as cidades não são as únicas funções do mobiliário, sugerindo ele o termo “elementos urbanos”, definidos como elementos utilitários que se integram à paisagem das cidades. Para Guedes (2005), a expressão “equipamento urbano” melhor se encaixa, pois, dessa maneira, o conceito abrangeria objetos de maior porte, destinados ao uso no meio urbano, estando contidos na categoria de equipamentos urbanos.

Na definição de Montenegro (2005), o mobiliário urbano é composto pelos artefatos direcionados à comodidade e ao conforto dos usuários e, em especial, dos pedestres. O autor afirma que o mobiliário urbano “[...] compõe o ambiente no qual está inserido e faz parte do desenho urbano das cidades, interagindo com seus usuários e com o contexto sociocultural e ambiental”. (MONTENEGRO, 2005, p. 29) Segundo Mourthé (1998), no contexto brasileiro, o emprego desse termo utilizado é uma forma de padronizar as discursões.

A terminologia empregada neste estudo será “mobiliário urbano”, a qual definirá objetos componentes das paisagens urbanas que são implantados em espaços públicos para auxiliar a prestação de serviços nos serviços de segurança, na mobilidade urbana e na sensação de conforto por parte dos usuários. O termo “elementos urbanos”, por sua vez, será empregado como um sinônimo.

A seguir, é apresentada a classificação do mobiliário urbano de acordo com alguns autores. Primeiramente, temos a Associação Brasileira de Normas Técnicas (1986), Mourthé (1998) e Freitas (2008), que utilizam para categorização somente a função do mobiliário, e essa classificação, além de facilitar o trato desses objetos, criando categorias diferenciadas, dá ênfase à utilidade dos equipamentos no espaço público. Na classificação de Kohlsdorf (1996), além da função, é considerada a escala. Por fim, tem-se Guedes (2005), o qual embasa sua classificação na forma e na escala, sendo essa classificação importante durante a análise do conjunto do mobiliário urbano em relação à paisagem, pois determinados objetos interferem mais do que outros por conta das dimensões que possuem. O Quadro 1 sintetiza os critérios e as classificações do mobiliário urbano citadas pelos autores mencionados.

Quadro 1 – Autores, critérios e classificações do mobiliário urbano

Autores	Critérios	Classificação do mobiliário
Associação Brasileira de Normas Técnicas (1986)	Função	Circulação e transporte, cultura e religião, esporte e lazer, infraestrutura, segurança pública e proteção, abrigo, comércio, informação e comunicação visual, ornamentação da paisagem e ambientação urbana.
Mourthé (1998)	Função	Elementos decorativos, mobiliário de serviço, mobiliário de lazer, mobiliário de comercialização, mobiliário de sinalização, mobiliário de publicidade.
Freitas (2008)	Função	Descanso e lazer, jogos, barreiras, abrigos, comunicação, limpeza, infraestrutura e paisagismo.
Kohlsdorf (1996)	Função e escala	Elementos de informação apostos, pequenas construções, mobiliário urbano.
Guedes (2005)	Forma e escala	Elementos de pequeno porte, elementos de médio porte, elementos de grande porte.

Fonte: elaborado pelos autores.

Os critérios utilizados nessa classificação são importantes para analisar a estética e a usabilidade do mobiliário urbano. A partir desse estudo, pode-se analisar os elementos que possuem maior interferência na paisagem urbana e na mobilidade da população.

Os elementos urbanos, ao serem projetados para atender às suas funções, interferem na percepção dos indivíduos sobre os espaços e mostram, assim, a importância da abordagem desse mobiliário, levando em consideração a percepção ambiental.

Em um estudo realizado por Kilicaslan, Malkoc e Turel (2008), nota-se que a presença do mobiliário urbano adequado influencia na “vida das ruas”, quando esses elementos estão inadequados às expectativas das pessoas e, por isso, recebem avaliações negativas.

Segundo Ribeiro, Martins e Monteiro (2008), a disposição inadequada do mobiliário urbano nas calçadas é considerada uma barreira à utilização desses espaços públicos, mostrando, assim, o impacto que o equipamento urbano causa na vida social, já que ele deve se adequar aos espaços públicos para que não vire um instrumento de exclusão socioespacial. Para Bins Ely e Turkienicz (2005), o mobiliário urbano deve ser implantado no espaço público com critérios que considerem a acessibilidade de pessoas portadoras de deficiências, mostrando o papel de integração social que esses elementos têm.

Elementos e critérios para criação de um modelo de avaliação do mobiliário urbano

Os dados obtidos através das pesquisas bibliográficas, tendo como base as leis, normas e regulamentos, tanto em âmbito nacional como local, serão aliados a uma metodologia criada por Hosking e Walker (2011), disponível no site da Universidade de Cambridge, intitulada Map of Key Activities (MKA).

O MKA é um processo de criação do *design* inclusivo que contém as fases de exploração, criação e avaliação, administradas pela gestão, através de um sistema de realimentação, ou seja, em qualquer

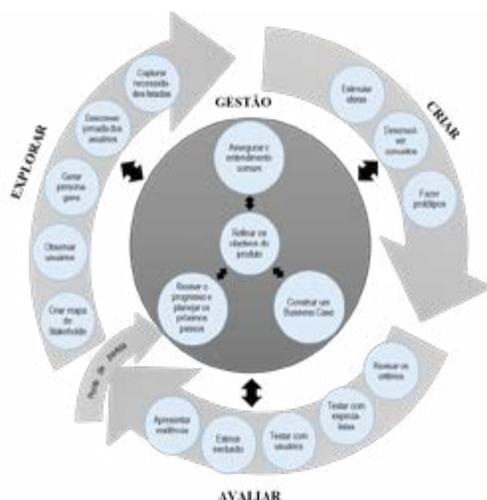
momento, uma etapa anterior pode ser revista e alterada, até o fim de todo o processo.

As fases são definidas da seguinte maneira:

1. Fase “explorar”: considera um *design* centrado no usuário, apresentado a lista de necessidades, obtida através da exploração e compreensão do contexto, levando em consideração as informações dos usuários e das demais partes interessadas;
2. Fase “criar”: é a fase criativa que define o protótipo e as alternativas;
3. Fase “avaliar”: centrada nas necessidades do usuário e na usabilidade. Nessa fase, o protótipo é confrontado com testes reais, sendo baseado nas informações da fase exploratória.

A Figura 1 mostra, graficamente, o ciclo do MKA.

Figura 1 – Map of Key Activities (MKA)



Fonte: adaptada de Hosking e Walker (2011, tradução nossa).

A utilização dessa ferramenta, intitulada “mapa de avaliação da acessibilidade”, com algumas adaptações, pode ser um instrumento para

auxiliar na criação de um modelo de avaliação do mobiliário urbano de Salvador. Os ajustes necessários são os seguintes:

1. Na fase “explorar”, serão utilizadas as etapas de criação de um mapa de *stakeholder* – partes interessadas – para analisar a população que utiliza o mobiliário, ou seja, para observar usuários, percebendo, assim, suas necessidades, para descrever a jornada dos usuários a partir do modo como o mobiliário é utilizado, e a captura de necessidade seria substituída por uma lista de critérios a serem avaliados. Sendo acrescentada uma revisão bibliográfica como fonte do conhecimento a ser empregado. A etapa de geração de personagens não será utilizada, pois ela não traz utilidade alguma para o processo de avaliação;
2. Na fase “criar”, serão estimuladas as ideias, pensando no desenho universal do mobiliário urbano, depois será desenvolvido um conceito a partir das normas e técnicas vigentes. Por fim, serão criados protótipos em impressão 3D de alguns pontos previamente escolhidos para a melhor verificação da acessibilidade do equipamento urbano;
3. Já a fase “avaliar” é a materialização do modelo de avaliação em campo, sendo estudada a aplicabilidade do modelo e gerando as considerações finais sobre a avaliação realizada.

A gestão será marcada pela coordenação das demais fases, fazendo uma revisão do progresso e planejando os próximos passos, refinando os objetivos, assegurando, assim, um entendimento global do processo.

Impressão 3D e o desenvolvimento de um modelo de mobiliário acessível

Os primeiros sinais de tecnologia de impressão 3D apareceram no início da década de 1980, sendo chamados de “tecnologias de prototipagem rápida”. Esse nome se refere ao fato de que os processos de

impressão 3D terem sido originalmente concebidos como um método rápido e mais rentável para a criação de protótipos para o desenvolvimento de produtos dentro da indústria.

A tecnologia da impressão 3D é fundamentada em dois critérios, sendo o primeiro critério a sua fabricação através da disposição de camadas que vão sendo fabricadas sucessivamente até que se obtenha a geometria completa da peça e o segundo é o conceito da representação de uma geometria tridimensional por um suporte qualquer, que, atualmente, refere-se à construção da geometria através de parâmetros dentro de um *software* digital.

Segundo Takagaki (2012), a construção de camadas é o princípio básico da impressão 3D, pois consiste na fabricação de uma peça a partir da deposição de um determinado material em camadas sobrepostas repetidas vezes até que se tenha a peça completa.

As técnicas e processos desenvolvidos ao longo da história da impressão 3D continuam sendo progressivamente aprimoradas. No início da produção dos sistemas de impressão, eles eram basicamente utilizados nas etapas do desenvolvimento dos produtos, principalmente aqueles em fase de estudo, porém, com a evolução, passaram a ser empregados com a finalidade de teste, para melhorar a confiabilidade do produto e das decisões tomadas no desenvolvimento do processo. Depois, foi usada na fabricação ferramental para testes, avaliação e melhorias nos processos produtivos convencionais, sendo, por último, utilizada diretamente na produção de bens acabados para o mercado. (VOLPATO, 2007)

A utilização da tecnologia 3D surge como um importante aliado para o desenvolvimento de um modelo de avaliação de acessibilidade do mobiliário urbano da cidade de Salvador. Através da impressão 3D, pretende-se criar um protótipo com alguns pontos de ônibus, em locais predefinidos para, assim, ter uma melhor visualização dos critérios de acessibilidade a serem avaliados e melhorados.

Conclusão

Para a construção de uma sociedade igualitária, ainda é preciso enfrentar inúmeros desafios, sendo a garantia da acessibilidade um das mais importantes. A nova visão de cidadania está intimamente ligada à acessibilidade e ao direito das pessoas com deficiência e mobilidade reduzida, na tentativa de aliar a palavra “cidadania” a outros conceitos, como igualdade, diversidade, equidade, mobilidade, direito à cidade, cidadania, democracia, participação, autonomia, inclusão social e direitos humanos.

Com o surgimento das legislações e discussões internacionais sobre acessibilidade, o Brasil começou a legislar sobre o assunto, para colocar em prática o discurso de inclusão social, pois o governo acredita que as leis representam um caminho para a promoção e para a igualdade social.

De acordo com o censo de 2010, realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), quase 46 milhões de brasileiros – cerca de 24% da população – declararam alguma dificuldade em pelo menos uma das habilidades investigadas – enxergar, ouvir, caminhar ou subir degraus –, ou disseram possuir deficiência mental/intelectual. (IBGE, 2012) A cidade de Salvador não se encontra devidamente adaptada para que a população com deficiência e/ou mobilidade reduzida consiga usufruir do seu direito de ir e vir e, com isso, exercer a cidadania em sua plenitude.

A configuração atual dos produtos acarreta, muitas vezes, fatores de exclusão para uma parcela significativa da população. Essa exclusão acontece porque os ambientes e os mobiliários urbanos, que constituem, neste capítulo, o foco da análise, são desenvolvidos para a média de uma população, que não possui limitações físicas.

O resultado é que existem diversos ambientes, produtos e serviços com problemas de uso, dos quais grande parcela da população não consegue usufruir plenamente. A definição de critérios e formas mais eficazes e eficientes para a identificação e catalogação desses equipamentos urbanos pode gerar um grande benefício para a solução dos problemas enfrentados pela população.

Muitas pesquisas têm mostrado que é necessário considerar os aspectos funcionais dos elementos, além do conforto dos usuários, quando se estuda o mobiliário urbano no espectro da acessibilidade. Desse modo, a funcionalidade do equipamento das cidades é tida como um fator importante para o exercício da cidadania plena.

As grandes questões urgentes e desafiadoras desse século são a acessibilidade universal e a mobilidade urbana, temas que impactam tanto a economia quanto a qualidade de vida das pessoas. O alinhamento entre a inovação e a tecnologia para projetar espaços mais eficientes no que se refere às questões sociais, econômicas e ambientais é de suma importância para a obtenção de soluções mais eficazes para resolver problemas atuais.

O estabelecimento dos critérios, métodos e técnicas para a avaliação da acessibilidade do mobiliário urbano, levando em consideração a segurança e ergonomia dos mobiliários, além do nível de qualidade da mobilidade da população local, tanto para as pessoas com deficiência e mobilidade reduzida como também para a população que não tem necessidades especiais, torna-se crucial para o desenvolvimento da cidade.

Portanto, essa avaliação apresenta-se como uma ferramenta para os órgãos governamentais desenvolverem políticas de adequação da infraestrutura urbana, visando aumentar a sua acessibilidade.

Em função da natureza generalista desta pesquisa, muitas outras poderão ser realizadas, abordando temas específicos em relação à mobilidade urbana e às questões relativas à acessibilidade. Em relação ao mobiliário urbano, pode estimular outras pesquisas relevantes acerca da sua influência em relação à paisagem nas cidades, levando em conta a sua qualidade estética.

Além disso, outros métodos e critérios de avaliação de mobiliários urbanos podem ser desenvolvidos utilizando por base a pesquisa aqui apresentada, contribuindo, assim, para uma maior riqueza e crescimento do conhecimento científico.

Referências

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. *ABNT NBR 6023: informação e documentação: artigo em publicação periódica científica impressa: apresentação*. Rio de Janeiro: ABNT, 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. *NBR 9050: acessibilidade a edificações, mobiliário, espaços e equipamentos urbanos*. Rio de Janeiro: ABNT, 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. *NBR 9283: mobiliário urbano*. Rio de Janeiro: ABNT, 1986.

BINS ELY, V. H. M.; TURKIENICZ, B. Método da grade de atributos: avaliando a relação entre usuário e ambiente. *Ambiente Construído*, Porto Alegre, v. 5, n. 2, p. 77-88, 2005. Disponível em: <http://www.seer.ufrgs.br/index.php/ambienteconstruido/issue/view/283>. Acesso em: 20 jun. 2020.

BRASIL. [Constituição (1988)]. *Constituição da República Federativa do Brasil*. Brasília, DF: Presidência da República, 1988.

BRASIL. Decreto nº 3.956, de 8 de outubro de 2001. Promulga a Convenção Interamericana para a Eliminação de Todas as Formas de Discriminação contra as Pessoas Portadoras de Deficiência. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, ano 132, n. 194, p. 1, 9 out. 2001. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2001/d3956.htm. Acesso em: 20 jun. 2020.

BRASIL. Decreto nº 914, de 6 de setembro de 1993. Institui a Política Nacional para a Integração da Pessoa Portadora de Deficiência, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, ano 131, n. 171, p. 1333-1334, 8 set. 1993. Revogado. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/d0914.htm. Acesso em: 20 jun. 2020.

BRASIL. Decreto nº 5.296, de 2 de dezembro de 2004. Regulamenta as Leis nos 10.048, de 8 de novembro de 2000, que dá prioridade de atendimento às pessoas que especifica, e 10.098, de 19 de dezembro de 2000, que estabelece normas gerais e critérios básicos para a promoção da acessibilidade das pessoas portadoras de deficiência ou com mobilidade reduzida, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, ano 141, n. 232, p. 5-10, 3 dez. 2004. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/decreto/d5296.htm. Acesso em: 20 jun. 2020.

BRASIL. [Emenda Constitucional (1978)]. *Constituição da República Federativa do Brasil*. Brasília, DF: Presidência da República, 1978.

BRASIL. Lei nº 7.405, de 12 de novembro de 1985. Torna obrigatória a colocação do “Símbolo Internacional de Acesso” em todos os locais e serviços que permitam sua utilização por pessoas portadoras de deficiência e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 16541, 13 nov. 1985. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/1980-1988/l7405.htm. Acesso em: 20 jun. 2020.

BRASIL. Lei nº 10.048, de 8 de novembro de 2000. Dá prioridade de atendimento às pessoas que especifica, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, ano 138, n. 216-E, p. 1, 9 nov. 2000. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l10048.htm. Acesso em: 20 jun. 2020.

BRASIL. Lei nº 10.098, de 19 de dezembro de 2000. Estabelece normas gerais e critérios básicos para a promoção da acessibilidade das pessoas portadoras de deficiência ou com mobilidade reduzida, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, ano 130, n. 244-E, p. 2-3, 20 dez. 2000. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L10098.htm. Acesso em: 20 jun. 2020.

BRASIL. Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015. Institui a Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Estatuto da Pessoa com Deficiência).

Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano 152, n. 127, p. 1, 7 jul. 2015. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2015/lei/113146.htm. Acesso em: 20 jun. 2020.

BUECHLEY, L.; ROSNER, D. K.; PAULOS, E. *et al.* DIY for CHI: Methods, Communities, and Values of Reuse and Customization. *CHI '09 Extended Abstracts on Human Factors in Computing Systems*, New York, p. 4823-4826, 2009. Disponível em: <http://doi.org/10.1145/1520340.1520750>. Acesso em: 20 jun. 2020.

CAMBIAGHI, S. *Desenho Universal: métodos e técnicas para arquitetos e urbanistas*. São Paulo: SENAC, 2007.

CARVALHO-FREITAS, M. N. *A inserção de pessoas com deficiência em empresas brasileiras – um estudo de caso sobre as relações entre concepções de deficiência, condições de trabalho e qualidade de vida no trabalho*. 2007. Tese (Doutorado em Ciências Econômicas) – Faculdade de Ciências Econômicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/CSPO-72UKVU/1/maria_nivalda.pdf. Acesso em: 20 jun. 2020.

CREUS, M. Q. Espacios, muebles y elementos urbanos. *In*: SERRA, J. *Elementos urbanos, mobiliário y microarquitectura*. Barcelona: Gustavo Gili, 1996. p. 6-14.

FREITAS, R. M. As inovações tecnológicas. *In*: MASCARÓ, J. L. (org.). *Infraestrutura da Paisagem*. Porto Alegre: Mais Quatro, 2008. p. 23.

GARCIA, C. A. *Sub Programa Nacional para Trabalhadores Portadores de Deficiência*. São Paulo: FUNDACENTRO, 2004.

GUEDES, J. B. *Design no urbano: metodologia de análise visual de equipamentos no meio urbano*. 2005. Tese (Doutorado em Desenvolvimento Urbano) – Universidade Federal de Pernambuco,

Recife, 2005. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/3115/1/arquivo5409_1.pdf. Acesso em: 20 jun. 2020.

HOSKINGI.; WALKER, S. How to get started?. [S. l.: s .n.], 2011. Disponível em: <http://cms.hfes.org/Cms/media/CmsImages/2016HCSCybersociophysicalSystemsModeling.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

IBGE. *Censo Brasileiro de 2010*. Rio de Janeiro: IBGE, 2012.

INSTITUTE FOR HUMAN CENTERD DESIGN. History of Universal Design. *IHCD*, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://www.humancentereddesign.org/index.php?option=Content&Itemid=26#>. Acesso em: 18 jun. 2020.

JÁUREGUI, J. M. *Recife: utopia viva – Workshop de Desenho Urbano*. 2001. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Arquitetura e Urbanismo) –Faculdade de Arquitetura e Urbanismo de Pernambuco, Recife, 2001.

KILICASLAN, C.; MALKOC, E.; TUREL, H. Comparative Analysis of Traditional, Modern, and Renovated Streets in Physical, Visual, and Life Aspects; A Case Study on Buca District Izmir (Turkey). *Indoor and Built Environment*, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 403-413, 2008. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/247732149_Comparative_Analysis_of_Traditional_Modern_and_Renovated_Streets_in_Physical_Visual_and_Life_Aspects_A_Case_Study_on_Buca_District_-_Izmir_Turkey. Acesso em: 19 jun. 2020.

KOHLSDORF, M. E. *A apreensão da Forma da Cidade*. Brasília, DF: EdUNB, 1996.

LEFEBVRE, H. *O direito à cidade*. São Paulo: Documentos, 1978.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. *Técnicas de pesquisa*. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2002.

MONTENEGRO, G. *A produção do mobiliário urbano em espaços públicos: o desenho do mobiliário urbano nos projetos de reordenamento das orlas do RN*. 2005. Dissertação (Mestrado em Arquitetura e Urbanismo) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2005. Disponível em: https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFRN_5bf9fd89c9af89c8e0776341ba7b4805. Acesso em: 20 jun. 2020.

MOURTHÉ, C. *Mobiliário Urbano*. Rio de Janeiro: 2AB, 1998.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Classificação Internacional da Funcionalidade, Incapacidade e Saúde*. Lisboa: OMS, 2004. Versão Portuguesa. Disponível em: <http://www.crpsp.org.br/arquivos/CIF.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2020.

RIBEIRO, G. S.; MARTINS, L.; MONTEIRO, C. G. Acessibilidade em Olinda-PE: és para quem Oh linda cidade?. In: ENTAC-ENCONTRO NACIONAL DE TECNOLOGIA DO AMBIENTE CONSTRUÍDO, 12., 2008, Fortaleza. *Anais [...]*. Fortaleza: ANTAC, 2008.

SALVADOR (BA). Lei nº 9.069, de 30 de junho de 2016. Dispõe sobre o Plano Diretor de Desenvolvimento Urbano do Município de Salvador – PDDU 2016 e dá outras providências. *Diário Oficial do Município*: seção 1, Salvador, 1 jul. 2016. Disponível em: <http://www.sucom.ba.gov.br/wp-content/uploads/2016/07/LEI-n.-9.069-PDDU-2016.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2020.

SIMÕES, J.F.; BISPO, R. *Design Inclusivo: acessibilidade e usabilidade em produtos, serviços e ambientes*. 2. ed. Lisboa: Centro Português de Design, 2006. v. 1. Disponível em: https://www.academia.edu/4705947/Design_Inclusivo_Vol1. Acesso em: 21 jun. 2020.

TAKAGAKI, L. K. Capítulo 3. Tecnologia de Impressão 3D. *Revista Inovação Tecnológica*, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 28-40, 2012. Disponível em: <https://doczz.com.br/doc/26444/capitulo-3.-tecnologia-de->. Acesso em: 21 jun. 2020

TEIXEIRA, S. Brasileiros atingem maior índice de obesidade nos últimos treze anos. *Rede BiblioSUS*, Brasília, DF, 26 jul. 2019. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45612-brasileiros-atingem-maior-indice-de-obesidade-nos-ultimos-treze-anos#:~:text=No%20Brasil%2C%20mais%20da%20metade,%25%20e%20as%20mulheres%2040%25>. Acesso em: 20 jun. 2020.

VOLPATO, N. *Prototipagem Rápida: tecnologias e aplicações*. São Paulo: Edgard Blücher, 2007.



POLISSACARÍDEOS FÚNGICOS DEMONSTRAM POTENCIAL TERAPÊUTICO COADJUVANTE PARA O DIABETES

Pâmala Évelin Pires Cedro
Alana Caise dos Anjos Miranda
Tátilla Putumujú Santana Mendes
Gildomar Lima Valasques Junior

Introdução

O estudo de compostos naturais com propriedades biológicas é de significativa relevância para a saúde e tem sido interesse de inúmeros pesquisadores. Os polissacarídeos estão entre os biopolímeros mais abundantes do planeta e podem ser oriundos de microrganismos, como os fungos. Esses biopolímeros se destacam por apresentarem propriedades biológicas antioxidantes, anti-inflamatórias, anticoagulantes, antimicrobianas, antinociceptivas, dentre outras, que, atreladas ao fato de serem compostos naturais, justificam o interesse de muitos pesquisadores e da indústria farmacêutica.

O diabetes mellitus é uma doença metabólica crônica grave que tem atingido um crescente número de indivíduos e perspectivas indicam tendência no aumento desse número nas próximas décadas. Esse aumento progressivo é consequência, principalmente, de fatores dietéticos, hábitos de vida, obesidade, aumento de espécies reativas de oxigênio e seus danos oxidativos, entre outros. (ZHAO et al., 2018)

A intervenção clínica no diabetes mellitus é baseada no controle glicêmico, seja a partir do uso de insulina e sensibilizadores ou pela terapia baseada no uso de inibidores de enzimas hidrolisantes de carboidratos, como a α -amilase. (TELAGARI; HULLATTI, 2015) Os tratamentos para diabetes mellitus têm demandado altos custos financeiros a diversos países (SIRISIDTHI; KOSAI; JIRAUNGKOORSKUL, 2016) e é causa predominante de mortalidade. Dessa forma, pesquisas que envolvam a descoberta de novas substâncias eficazes e com menos efeitos colaterais precisam ser estimuladas, com o intuito de sanar os problemas que envolvem o quadro de diabetes mellitus.

A diversidade dos recursos naturais encontrados no Brasil desperta o interesse em isolar e selecionar fungos filamentosos para obtenção de polissacarídeos e avaliar, experimentalmente, um possível efeito hipoglicemiante.

Uma vez que a descoberta de novas substâncias com potencial terapêutico, oriundas de fontes naturais, contribui significativamente

para o desenvolvimento tecnológico, científico, econômico e ambiental do país; Este trabalho buscou compreender o potencial de polissacarídeos fúngicos em inibir a enzima α -amilase e suas repercussões, demonstrando estudos atuais e perspectivas futuras.

Polissacarídeos fúngicos e importância médica

Os polissacarídeos são polímeros formados por mais de dez monossacarídeos, unidos através de ligações glicosídicas, podendo ser encontrados na forma linear ou com ramificações em sua cadeia. Tais biomoléculas são onipresentes na natureza e apresentam diversas atividades biológicas e farmacológicas, o que permite que sejam exploradas para a produção de alimentos funcionais como agentes terapêuticos, podendo, também, substituir os polímeros sintéticos convencionais. (REN et al., 2019)

Na cultura oriental, os fungos, principalmente os cogumelos e seus constituintes, são amplamente empregados na dieta e em medicamentos. (FENG et al., 2020; SONG; TENG; ZHU, 2020) Estudos em todo o mundo têm buscado investigar a relação entre a composição desses fungos e suas conhecidas aplicabilidades na medicina tradicional. Dentre esses constituintes e, conseqüentemente, os grandes responsáveis por suas atividades biológicas, estão os polissacarídeos, que fazem parte da composição de fungos.

Polissacarídeos do tipo β -glucanos, por exemplo, são utilizados no mercado atual como drogas antitumorais e imunomoduladoras. (CHAKRABORTY et al., 2019) A maioria dos estudos nessa perspectiva tem buscado relacionar as propriedades medicinais conhecidas de determinados fungos com a sua estrutura e composição em polissacarídeos, decifrando, assim, suas propriedades biológicas e potenciais aplicações.

O câncer é considerado uma das doenças mais graves que acomete os seres humanos. É, também, uma das principais causas de óbitos no mundo. Estima-se que o câncer tenha sido responsável por

mais de 8,2 milhões de mortes nos últimos anos. Como estratégia de defesa, o corpo dispõe da imunostimulação necessária para prevenção e combate de infecções, doenças inflamatórias e câncer. (YU et al., 2018) Quanto às vias biológicas, estudos demonstram que os polissacarídeos podem regular a imunidade, principalmente de duas maneiras. Eles podem destruir diretamente as células cancerígenas e fortalecer o sistema imunológico, melhorando as atividades das células de macrófagos, linfócitos T, células NK (Natural Killer) e produção de citocinas. Assim, os polissacarídeos podem induzir a geração de fatores imunes para melhorar a resposta imunológica do organismo. (FENG et al., 2020; WANG et al., 2018)

Os polissacarídeos obtidos a partir de esporos de *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst, contendo exclusivamente resíduos de β -D-glicose, foram avaliados quanto a constituintes antitumorais em estudos conduzidos por Fu, Shi e Ding (2019). Os ensaios de atividade antitumoral *in vivo* mostraram que esses polissacarídeos podem inibir significativamente o crescimento do tumor S180 em camundongos sem demonstrar nenhuma reação tóxica relacionada. Outro fungo de interesse é o *Agaricus bisporus*, um basidiomiceto comestível e medicinal. Seus polissacarídeos estão relacionados à bioatividade, incluindo a estimulação da imunidade e funções antioxidantes, anticancerígenas, hepatoprotetoras, anti-inflamatórias e antiobesidade. A análise de composição monomérica de seus polissacarídeos revelou, principalmente, glicose, galactose, fucose e xilose, cada um com uma cadeia principal que se alterna em α e β -glucano. (FENG et al., 2020) O cogumelo comestível e medicinal *Pleurotus feruleus* apresenta polissacarídeos com atividade imunostimuladora, aumentando significativamente a maturação e migração de células dendríticas *in vivo*. Além disso, esses polissacarídeos são capazes de aumentar significativamente as respostas imunes celulares específicas de antígenos induzidas pela vacina baseada em células dendríticas. (YUAN et al., 2020)

Quanto à atividade antioxidante, o destaque é para o controle dos radicais livres. Quando em excesso, os radicais livres são nocivos aos organismos vivos e apresentam um papel significativo em várias patologias

ligadas ao estilo de vida, como câncer, diabetes e aterosclerose, estando também relacionado ao envelhecimento precoce. (CHEN; HUANG, 2019) As propriedades antioxidantes dos polissacarídeos provavelmente estão relacionadas às suas habilidades de eliminação de radicais livres, quelação de íons metálicos e capacidade de redução. (LI et al., 2018) A caracterização estrutural e a atividade antioxidante de polissacarídeos de quatro espécies de *Auricularia*: *A. cornea*, *A. auricula*, *A. polytricha* e *M. fungus* foram estudadas por Su e Li (2020). Os resultados apresentados demonstraram que os polissacarídeos das quatro *Auricularia* eram compostos, principalmente, por manose e galactose e apresentaram boa resistência à oxidação. No estudo realizado por Li e demais autores (2018), as frações purificadas e solúveis de polissacarídeo de *A. bisporus*, compostas predominantemente de glicose, demonstraram potencial atividade antioxidante *in vitro*, efeitos antienvhecimento *in vivo* e efeitos protetores no fígado, rins, cérebro e pele contra os problemas de envelhecimento induzidos em ratos.

O aumento descontrolado do colesterol é um importante fator de risco para doenças cardíacas e óbitos, envolvendo aterosclerose, hipertensão e outras doenças cardiovasculares. Polissacarídeos ácidos de *Agaricus blazei Murrill*, compostos, principalmente, de dextrano, demonstraram atividade hipolipemiante. O mecanismo hipolipemiante do polissacarídeo de *A. blazei* provavelmente está relacionado à promoção da transformação e efluxo intracelular de colesterol por ativação da via de sinalização PPAR γ -LXR α -ABCA1/ABCG1, que desempenha um papel importante na regulação de colesterol. (LI et al., 2020)

A α -glucosidase é uma importante hidrolase envolvida no metabolismo de carboidratos. Essa enzima, quando inibida, retarda a liberação e absorção de glicose, consequentemente reduzindo a glicose no sangue pós-prandial e em jejum. Devido aos efeitos colaterais dos inibidores sintéticos existentes no mercado, os estudos de polissacarídeos com potencial para inibição da atividade da α -glucosidase podem ser uma alternativa para o controle do diabetes. (CAO et al., 2020) Um estudo utilizando o fungo saprófito *Hypsizygus marmoreus* demonstrou, em sua caracterização química, polissacarídeos compostos

monomericamente por manose, glicose e galactose. Além disso, em seus experimentos, foi avaliada positivamente a capacidade inibitória da α -glucosidase por esses polissacarídeos. (SONG; TENG; ZHU, 2020) O fungo comestível *Cordyceps militaris* possui relação com diversas atividades biológicas, incluindo imunomoduladora, antioxidante, antitumoral, anti-inflamatória, hipolipidêmico, hepatoprotetora, antinociceptiva, contra o vírus influenza, entre outros. (ZHANG, J. et al., 2019) Em estudo realizado por Wu e demais autores (2020), foi demonstrada a atividade inibitória da enzima α -glucosidase utilizando polissacarídeos de *C. militaris*. Os polissacarídeos de *Pleurotus eryngii* apresentaram, em sua composição monossacarídica, manose, glicose e galactose, sendo que o principal componente foi a glicose. Quanto à atividade biológica, mostrou resultados para inibição significativa da atividade da enzima α -glucosidase por inibição do tipo competitiva. (ZHENG et al., 2019)

A atividade antiviral de polissacarídeos de cogumelos também tem sido amplamente investigada. Essa atividade pode ocorrer pela inibição da infecção por vírus, interferindo em algumas etapas do ciclo de vida do vírus e/ou melhorando as respostas imunes antivirais do hospedeiro. (HE et al., 2020) Polissacarídeo do tipo α -glucano, obtido do cogumelo comestível *Pleurotus abalones*, em estudo realizado por Wang e demais autores (2011), apresentou atividade de inibição na transcriptase reversa do HIV-1. Além disso, exibiu atividades antioxidante, antiproliferativa contra células MCF7 de câncer de mama, antiproliferativa contra células HepG2 de câncer no fígado e manifestou uma ação hipoglicêmica em camundongos diabéticos.

Além das atividades fisiológicas descritas, muitas outras estão ligadas aos fungos. A diversidade de bioatividades relacionadas aos polissacarídeos é extensa e tem ajudado a formular novas vacinas e medicamentos direcionados. (BARBOSA et al., 2020) Porém, há ainda um potencial a ser explorado e a necessidade de avançar em estudos para a compreensão da relação estrutura e atividade dos polissacarídeos, compreendendo seu modo de ação de forma detalhada. (XIAO; ZHOU; ZHANG, 2019)

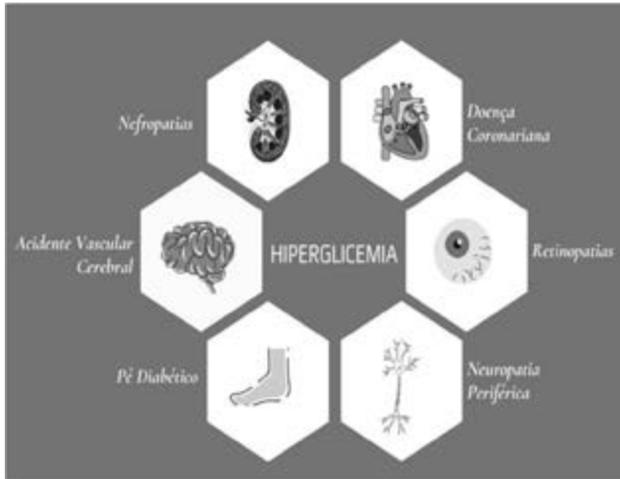
Inibição da amilase como mecanismo de controle da hiperglicemia

As amilases são enzimas responsáveis pela clivagem de polímeros de glicose em moléculas menores. O amido constitui uma porção significativa da dieta humana. As amilases digerem o amido em moléculas menores, como maltoses, que são posteriormente digeridas por maltases, liberando duas moléculas de glicose. (DES GACHONS; BRESLIN, 2016) As moléculas de glicose podem ser absorvidas e, assim, cumprir as demandas energéticas do indivíduo.

A α -amilase é a enzima mais abundante na saliva humana. Essa proteína é produzida, principalmente, pelas glândulas salivares e pelo pâncreas. As amilases salivar e pancreática são codificadas por genes distintos e apresentam níveis diferentes de atividade frente ao amido. A digestão inicia na boca por ação da amilase salivar, porém, o contato da enzima com o amido é logo interrompido após o bolo alimentar ser ingerido e entrar em contato com o suco gástrico, uma vez que a mudança do pH reduz a atividade da enzima. Com isso, a maior parte do amido é digerida pelas amilases pancreáticas, que são liberadas na porção do duodeno no intestino delgado. (DES GACHONS; BRESLIN, 2016) Após ação das amilases, enzimas do tipo glicosidase, presentes na borda em escova do intestino, concluem o processo de digestão, liberando monossacarídeos, como a glicose, que é transportada via corrente sanguínea para os tecidos alvos, nos quais adentram via transportadores do tipo GLUT. A passagem da glicose para os tecidos, via transportadores GLUT, é realizada por intermédio da sinalização do hormônio insulina, produzido pelas células β -pancreáticas. (HANTZIDIAMANTIS; LAPPIN, 2019)

Em indivíduos diabéticos, por haver defeitos na ação ou secreção de insulina, a absorção da glicose por tecidos como músculo esquelético, cardíaco e tecido adiposo se torna dificultada. Dessa forma, a glicose fica retida na corrente sanguínea. Os altos níveis de glicose na corrente sanguínea são compreendidos como um quadro conhecido por hiperglicemia, que, se não controlada, leva ao desenvolvimento de inúmeras complicações a longo prazo (Figura 1).

Figura 1 – Complicações do diabetes mellitus



Fonte: adaptada de Chawla, Chawla e Jaggi (2016, p. 546).

Nesse contexto, a α -amilase, que catalisa a endo-hidrólise das ligações $\alpha(1-4)$ -D-glicosídicas do amido, constitui um importante alvo terapêutico para o controle da hiperglicemia. A inibição dessa enzima e consequente inibição da hidrólise do amido resultam na redução nos níveis de glicose, colaborando para a regulação da glicemia pós-prandial. (AGU et al., 2019; TYSOE et al., 2016) Nessa perspectiva, polissacarídeos obtidos de fungos filamentosos estão sendo relatados quanto à capacidade de inibir enzimas envolvidas na clivagem de carboidratos. (CAO et al., 2019; SINGH; BEDI; SHRI, 2017) A busca por compostos naturais com potencial hipoglicemiante tem o intuito de produzir novos fármacos mais específicos e com menor possibilidade de gerar efeitos colaterais.

Ensaio para determinação de inibição da enzima α -amilase

A α -amilase é uma classe de proteína hidrolisada que está ativamente envolvida como molécula receptora e pode ser usada como alvo terapêutico para o tratamento do diabetes. O interesse em identificar constituintes farmacologicamente ativos que podem inibir a α -amilase tem como argumento o fato de apresentarem menos efeitos colaterais e possuírem menor custo em comparação com medicamentos farmacoterapêuticos sintéticos, como a Acarbose e o Miglitol. Visto isso, avaliar a inibição de enzimas glicosídeses por polissacarídeos é uma estratégia promissora.

Diversos compostos derivados de fontes naturais, principalmente glicosídeos, alcalóides, hipoglicanos, goma galactomanana, polissacarídeos, esteróides, peptidoglicano, guanidina, peptídeos glicol e terpenóides mostraram atividade biológica contra a hiperglicemia. (SHAH et al., 2018)

São realizados muitos ensaios *in vitro*, *in vivo* e *in silico* frente à atividade de inibição da enzima α -amilase. Um inibidor pode interagir com uma enzima de diversas maneiras. Estudos sobre a cinética da inibição são uma ferramenta importante que nos permite distinguir entre mecanismos inibitórios. (KALITA et al., 2018)

Estudos conduzidos por Lakshmana Senthila e demais autores (2019) investigaram as propriedades inibitórias *in vitro* e *in silico* do fucoidan extraído de *Turbinaria conoides* contra a α -amilase. Os ensaios de inibição revelaram 85% de inibição da α -amilase pelo polissacarídeo de forma dose-dependente. As análises *in silico*, por sua vez, revelaram que a relação do fucoidan como um inibidor da α -amilase está associado ao número de interações, comprimento das ligações de hidrogênio e energia de ligação. Polissacarídeos extraídos da casca de grão de bico também demonstram potencial atividade inibitória contra a α -amilase com resultados satisfatórios e efeito inibidor dose-dependente. (AKHTAR et al., 2019)

O polissacarídeo isolado de *Momordica charantia* demonstrou atividade inibidora da α -amilase *in vitro* de 89,1%, exibindo maior

atividade inibitória em comparação aos anti-hiperglicêmicos típicos e, portanto, poderia ser um inibidor natural promissor para a α -amilase. Esse resultado pode ser explicado pela capacidade do polissacarídeo funcionar como um inibidor competitivo. Competindo com o amido e se ligando de forma reversível ao sítio catalítico, reduzindo, assim, a hidrólise do amido pela enzima. (TAN; GAN, 2016)

Polissacarídeos sulfatados também apresentam capacidade de inibir enzimas glicosidases. Em um estudo realizado por Koh, Lu e Zhou (2020), a análise da atividade de inibição da α -amilase por polissacarídeos sulfatados oriundos de algas marinhas revelou que tanto o V_{Max} quanto o K_M diminuíram significativamente com o aumento da concentração do polissacarídeo sulfatado. Isso é característico de um inibidor do tipo não competitivo. (KOH; LU; ZHOU, 2020)

A atividade antidiabética por um complexo polissacarídeo-proteína de *Corbicula fluminea* foi avaliada utilizando modelos *in vitro* e *in vivo*, em que o quadro de diabetes foi induzido por estreptozotocina em ratos. A atividade inibitória *in vitro* da α -amilase pelo complexo demonstrou uma inibição do tipo competitiva. A atividade antidiabética nos ensaios *in vivo* foi evidenciada por fatores como redução de perda de peso corporal, diminuição de lesões de órgãos, redução dos níveis de glicose sanguínea em jejum, aumento na tolerância à glicose, melhora no metabolismo lipídico e funções hepáticas, além de diminuição do estresse oxidativo. Além disso, demonstraram que as atividades antidiabéticas do complexo polissacarídeo-proteína estavam associadas à ativação da via de sinalização fosfoinositida 3-quinase/proteína quinase B. (WANG et al., 2019)

Em situações de inibição não competitiva, o inibidor se liga à enzima em uma concentração infinitamente alta de substrato. Segundo Ramsay e Tipton (2017), o inibidor não competitivo não se liga à enzima livre, apenas ao complexo enzima-substrato. Assim, a inibição não competitiva age reduzindo o número de moléculas enzimáticas funcionais que podem realizar a reação. Isso, por sua vez, levará a uma diminuição significativa do V_{Max} .

Segundo Bhagavan e Ha (2015), os inibidores competitivos podem ser considerados análogos estruturais do substrato e, portanto,

competem pelos mesmos locais de ligação na enzima. Devido a essa competição, se for fornecido substrato suficiente, o efeito do inibidor competitivo poderá ser superado, isto é, o substrato acabará por ocupar todos os locais de ligação. O V_{Max} da reação catalisada por enzima na presença de um inibidor competitivo permanece inalterada, no entanto, o K_M é aumentado, uma vez que uma maior concentração de substrato é necessária para superar os efeitos inibitórios do competidor.

Podem existir, ainda, outros tipos de inibição. Na inibição acompetitiva, por exemplo, uma determinada molécula inibidora se liga ao complexo enzima-substrato em um local que não o sítio ativo, gerando, conseqüentemente, um complexo inativo composto por enzima-substrato-inibidor e, à medida que o inibidor diminui a atividade enzimática, há um acúmulo local de substrato. Os valores de V_{Max} e de K_M nesse tipo de inibição tendem a diminuir. Apesar de pouco relatados de descoberta de drogas, inibidores acompetitivos podem ter efeitos adversos do ponto de vista fisiológico. (STRELOW et al., 2012) Na inibição mista, o inibidor se liga à enzima na presença e na ausência de substrato, de modo que ambos os equilíbrios acima estejam operando. O valor de V_{Max} diminui e o K_M pode diminuir ou aumentar. (MAZZEI; CIURLI; ZAMBELLI, 2016)

A Tabela 1 resume os principais tipos de inibição enzimática e sua relação sobre o V_{Max} e K_M .

Tabela 1 – Tipos de inibição enzimática

Tipo de inibição	V_{Max}	K_M
Competitiva	Não se altera	Aumenta
Não-competitiva	Diminui	Não altera
Acompetitiva	Diminui	Diminui
Mista	Diminui	Aumenta ou diminui

Fonte: elaborada pelas autoras.

Muitos estudos corroboram para determinar a atividade de polissacarídeos frente à inibição de enzimas glicosidases como a α -amilase utilizando modelos experimentais *in vitro*, *in vivo* e *in silico*. Tais

pesquisas são interessantes para compreender as formas com que moléculas bioativas oriundas de , tais como os polissacarídeos, atuam, a fim de justificar o seu emprego como um agente terapêutico com menos efeitos colaterais para o controle do diabetes.

Conclusão

O diabetes mellitus é uma das doenças mais prevalentes em todo o mundo. Novas abordagens terapêuticas são constantemente requisitadas com o intuito de regular os níveis de glicose pós-prandial. Uma possível estratégia seria a redução na absorção de glicose, utilizando inibidores de enzimas digestivas de carboidratos. Uma vez que os atuais inibidores apresentam diversos efeitos colaterais indesejáveis, inibidores naturais, tais como polissacarídeos obtidos de , têm se destacado nessa perspectiva e, portanto, merecem ser explorados como um promissor meio farmacológico natural para o tratamento e prevenção da diabetes.

Referências

AGU, K. C.; ELUEHIKE, N.; OFEIMUN, R. O. *et al.* Possible anti-diabetic potentials of *Annona muricata* (soursop): inhibition of α -amylase and α -glucosidase activities. *Clinical Phytoscience*, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 21, 2019. Disponível em: <https://clinphytoscience.springeropen.com/track/pdf/10.1186/s40816-019-0116-0.pdf>. Acesso em: 4 jan. 2020.

AKHTAR, H. M. S.; ABDIN, M.; HAMED, Y. S. *et al.* Physicochemical, functional, structural, thermal characterization and α -amylase inhibition of polysaccharides from chickpea (*Cicer arietinum* L.) hulls. *LWT*, [s. l.], v. 113, p. 108265, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002364381930605X?via%3Dihub>. Acesso em: 4 abr. 2020.

BARBOSA, J. R.; FREITAS, M. M. S.; MARTINS, L. *et al.* Polysaccharides of mushroom *Pleurotus spp.*: New extraction techniques, biological activities and development of new technologies. *Carbohydrate Polymers*, Orlando, v. 229, p. 115550, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861719312184>. Acesso em: 4 abr. 2020.

BHAGAVAN, N.V.; HA, C.-E. Chapter 6 – Enzyme Kinetics. *Essentials of Medical Biochemistry*, Amsterdam, p. 63-84, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124166875000063?via%3Dihub>. Acesso em: 15 jun. 2020.

CAO, H.; MA, S.; GUO, H. *et al.* Comparative study on the monosaccharide compositions, antioxidant and hypoglycemic activities *in vitro* of intracellular and extracellular polysaccharides of liquid fermented *Coprinus comatus*. *International journal of biological macromolecules*, Amsterdam, v. 139, p. 543-549, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381912/>. Acesso em: 4 abr. 2020.

CAO, X.; XIA, I.; LUI, D. *et al.* Inhibitory effects of *Lentinus edodes* mycelia polysaccharide on α -glucosidase, glycation activity and high glucose-induced cell damage. *Carbohydrate polymers*, Orlando, v. 246, p. 116659, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014486172030833X>. Acesso em: 5 abr. 2020.

CHAKRABORTY, I.; SEN, I. K.; MONDAL, S. *et al.* Bioactive polysaccharides from natural sources: a review on the antitumor and immunomodulating activities. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, [s. l.], v. 22, p. 101425, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S187881811931504X>. Acesso em: 5 abr. 2020.

CHAWLA, A.; CHAWLA, R.; JAGGI, S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, [s. l.],

v. 20, n. 4, p. 546-551, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27366724/>. Acesso em: 8 maio 2020.

CHEN, F.; HUANG, G. Extraction, derivatization and antioxidant activity of bitter melon polysaccharide. *International journal of biological macromolecules*, Amsterdam, v. 141, p. 14-20, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813019363585>. Acesso em: 8 maio 2020.

DES GACHONS, C. P.; BRESLIN, P. A. S. Salivary amylase: digestion and metabolic syndrome. *Current diabetes reports*, Philadelphia, v. 16, n. 10, p. 102, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27640169/>. Acesso em: 8 maio 2020.

FENG, Y.; ZHANG, J.; WEN, C. *et al.* Recent advances in *Agaricus bisporus* polysaccharides: Extraction, purification, physicochemical characterization and bioactivities. *Process Biochemistry*, [s. l.], v. 94, p. 39-50, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359511320300106>. Acesso em: 15 jun. 2020.

FU, Y.; SHI, L.; DING, K. Structure elucidation and anti-tumor activity in vivo of a polysaccharide from spores of *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst. *International journal of biological macromolecules*, Amsterdam, v. 141, p. 693-699, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124166875000063?via%3Dihub>. Acesso em: 15 jun. 2020.

HANTZIDIAMANTIS, P. J.; LAPPIN, S. L. Physiology, Glucose. *StatPearl*, [s. l.], 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545201>. Acesso em: 18 jul. 2020.

HE, X.; FANG, J.; GUO, Q. *et al.* Advances in antiviral polysaccharides derived from edible and medicinal plants and mushrooms. *Carbohydrate polymers*, Orlando, v. 229, p. 115548, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861719312160>. Acesso em: 18 jul. 2020

KALITA, D.; HOLM, D. G.; LABARBERA, D.V. *et al.* Inhibition of α -glucosidase, α -amylase, and aldose reductase by potato polyphenolic compounds. *PLoS One*, San Francisco, v. 13, n. 1, p. 0191025, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370193/>. Acesso em: 18 jul. 2020.

KOH, A. H. S.; LU, J.; ZHOU, W. Structural dependence of sulfated polysaccharide for diabetes management: fucoidan from *Undaria pinnatifida* inhibiting α -glucosidase more strongly than α -amylase and amyloglucosidase. *Frontiers in Pharmacology*, Singapore, v. 11, p. 831, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00831/full>. Acesso em: 20 nov. 2020.

LAKSHMANA SENTHILA, S.; RAGHU, C. H. A.; ARJUNB, P. *et al.* In vitro and in silico inhibition properties of fucoidan against α -amylase and α -D-glucosidase with relevance to type 2 diabetes mellitus. *Carbohydrate polymers*, Orlando, v. 209, p. 350-355, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30732817/>. Acesso em: 5 set. 2020.

LI, S.; LIU, M.; ZHANG, C. *et al.* Purification, in vitro antioxidant and in vivo anti-aging activities of soluble polysaccharides by enzyme-assisted extraction from *Agaricus bisporus*. *International journal of biological macromolecules*, Amsterdam, v. 109, p. 457-466, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29274427/>. Acesso em: 5 set. 2020.

LI, Y.; SHENG, L.; LU, X. *et al.* Isolation and purification of acidic polysaccharides from *Agaricus blazei* Murill and evaluation of their lipid-lowering mechanism. *International Journal of Biological Macromolecules*, Amsterdam, v. 157, p. 276-287, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813020330488>. Acesso em: 5 set. 2020.

MAZZEI, L.; CIURLI, S.; ZAMBELLI, B. Isothermal titration calorimetry to characterize enzymatic reactions. *Methods in*

enzymology, New York, p. 215-236, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26794356/>. Acesso em: 5 set. 2020.

RAMSAY, R. R.; TIPTON, K. F. Assessment of enzyme inhibition: a review with examples from the development of monoamine oxidase and cholinesterase inhibitory drugs. *Molecules*, New York, v. 22, n. 7, p. 1192, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714881/>. Acesso em: 17 out. 2020.

REN, Y.; BAI, Y.; ZHANG, Z. *et al.* The Preparation and Structure Analysis Methods of Natural Polysaccharides of Plants and Fungi: a Review of Recent Development. *Molecules*, New York, v. 24, n. 17, p. 2-26, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6749352/>. Acesso em: 17 out. 2020.

SHAH, S.B.; SARTAJ, L.; ALI, F. *et al.* Plant extracts are the potential inhibitors of alpha amylase a review. *MOJ Bioequivalence & Bioavailability*, [s. l.], v. 5, n. 5, P. 270-273, 2018. Disponível em: <https://medcraveonline.com/MOJBB/plant-extracts-are-the-potential-inhibitors-of-alpha-amylase-a-review.html>. Acesso em: 17 out. 2020.

SINGH, V.; BEDI, G. K.; SHRI, R. *In vitro* and *in vivo* antidiabetic evaluation of selected culinary-medicinal mushrooms (Agaricomycetes). *International journal of medicinal mushrooms*, New York, v. 19, n. 1, p. 17-25, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/314301763_In_Vitro_and_In_Vivo_Antidiabetic_Evaluation_of_Selected_Culinary-Medicinal_Mushrooms_Agaricomycetes. Acesso em: 17 out. 2020.

SIRISIDTHI, K.; KOSAI, P.; JIRAUNGKOORSKUL, W. Antidiabetic activity of the lingzhi or reishi medicinal mushroom *Ganoderma lucidum*. *SA Pharmaceutical Journal*, Lyttelton, v. 83, n. 8, p. 45-47, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/314301763_In_Vitro_and_In_Vivo_Antidiabetic_Evaluation_of_Selected_Culinary-Medicinal_Mushrooms_Agaricomycetes. Acesso em: 23 set. 2020.

SONG, Q.; TENG, A.-G.; ZHU, Z. Chemical structure and inhibition on α -glucosidase of a novel polysaccharide from *Hypsizygus marmoreus*. *Journal of Molecular Structure*, Amsterdam, v. 1211, p. 128110, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002228602030435X>. Acesso em: 23 set. 2020.

STRELOW, J.; GROSSMAN, A.; BRIMACOMBE, K. *et al.* Mechanism of action assays for enzymes. *In*: MARKOSSIAN, S.; GROSSMAN, A.; BRIMACOMBE, K. *et al.* (ed.). *Assay Guidance Manual*. [S. l.]: Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Science, 2012. p. 105-127. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22553861/>. Acesso em: 23 set. 2020.

SU, Y.; LI, L. Structural characterization and antioxidant activity of polysaccharide from four auriculariales. *Carbohydrate polymers*, Orlando, v. 229, p. 115-407, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22553861/>. Acesso em: 23 set. 2020.

TAN, H.-F.; GAN, C.-Y. Polysaccharide with antioxidant, α -amylase inhibitory and ACE inhibitory activities from *Momordica charantia*. *International journal of biological macromolecules*, Amsterdam, v. 85, p. 487-496, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813016300241>. Acesso em: 23 set. 2020.

TELAGARI, M.; HULLATTI, K. *In-vitro* α -amylase and α -glucosidase inhibitory activity of *Adiantum caudatum* Linn. and *Celosia argentea* Linn. extracts and fractions. *Indian journal of pharmacology*, Bombay, v. 47, n. 4, p. 425-429, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26288477/>. Acesso em: 23 set. 2020.

TYSOE, C.; WILLIAMS, L. K.; KEYSERS, R. *et al.* Potent human α -amylase inhibition by the β -defensin-like protein helianthamide. *ACS central science*, Washington, D.C., v. 2, n. 3, p. 154-161, 2016. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.5b00399>. Acesso em: 6 jul. 2020.

WANG, C. R.; NG, T. Z.; FANG, J. C. *et al.* Isolation of a polysaccharide with antiproliferative, hypoglycemic, antioxidant and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from the fruiting bodies of the abalone mushroom *Pleurotus abalonus*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, London, v. 63, n. 6, p. 825-832, 2011. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.5b00399>. Acesso em: 6 jul. 2020.

WANG, Y.-Y.; ZHU, J.; MA, H. *et al.* Antidiabetic activity of a polysaccharide-protein complex from Asian Clam (*Corbicula fluminea*) in streptozotocin-induced diabetic rats and its underlying mechanism. *Food e function*, Cambridge, v. 10, n. 9, p. 5574-5586, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31432066/>. Acesso em: 6 jul. 2020.

WANG, Z.; XIE, J.; SHEN, M. *et al.* Sulfated modification of polysaccharides: Synthesis, characterization and bioactivities. *Trends in food science & technology*, Mysore, v. 74, p. 147-157, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924224417305526>. Acesso em: 6 jul. 2020.

WU, L.; SU, H.; HAO, Y. *et al.* Chemical structure and inhibition on α -glucosidase of the polysaccharides from *Cordyceps militaris* with different developmental stages. *International Journal of Biological Macromolecules*, Amsterdam, v. 148, p. 722-736, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31972201/>. Acesso em: 4 mar. 2020.

XIAO, Z.; ZHOU, W.; ZHANG, Y. Fungal polysaccharides. *Advances in Pharmacology*, New York, v. 87, p. 277-299, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/fungal-polysaccharide#:~:text=Fungal%20polysaccharides%20are%20a%20subject,depends%20on%20the%20fungal%20species>. Acesso em: 8 jul. 2020.

YU, Y.; SHEN, M.; SONG, Q. *et al.* Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources:

a review. *Carbohydrate polymers*, Orlando, v. 183, p. 91-101, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31972201/>. Acesso em: 4 mar. 2020.

YUAN, P.; AIPIRE, A.; WEI, X. *et al.* Comparison of the structural characteristics and immunostimulatory activities of polysaccharides from wild and cultivated *Pleurotus feruleus*. *Journal of Functional Foods*, Amsterdam, v. 72, p. 104050, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464620302747>. Acesso em: 4 mar. 2020.

ZHANG, J.; WEN, C.; DUAN, Y. *et al.* Advance in *Cordyceps militaris* (Linn) Link polysaccharides: Isolation, structure, and bioactivities: a review. *International journal of biological macromolecules*, Amsterdam, v. 132, p. 906-914, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954592/>. Acesso em: 7 mar. 2020.

ZHAO, H.; LAI, Q.; ZHANG, J. *et al.* Antioxidant and hypoglycemic effects of acidic-extractable polysaccharides from *Cordyceps militaris* on type 2 diabetes mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, [s. l.], v. 2018, p. 1-15, 2018. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/9150807/>. Acesso em: 12 mar. 2020.

ZHENG, X.; SUN, H.; WU, L. *et al.* Structural characterization and inhibition on α -glucosidase of the polysaccharides from fruiting bodies and mycelia of *Pleurotus eryngii*. *International Journal of Biological Macromolecules*, Amsterdam, v. 156, p. 1512-1519, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31972201/>. Acesso em: 14 ago. 2020.

Introdução

Pandemia. Um cenário completamente desconhecido para as pessoas que possuem menos de 100 anos de idade. Toda a sociedade, de uma hora para a outra, começou a ser abalada nas suas estruturas. Empresas precisaram ser repensadas. Algum tempo atrás, acreditava-se que o sucesso do passado garantiria sucesso no futuro. A covid-19 fez todos repensarem suas atitudes e, principalmente, levou a uma reflexão global. Se, antes, as empresas davam prioridade à qualidade e à produtividade, agora, a agenda aponta para as necessidade de sobrevivência, seja das pessoas, das empresas ou dos negócios.

Para entendermos esse cenário multifacetado, precisamos apresentar os desafios enfrentados pelas empresas, os obstáculos para o desenvolvimento de inovações e, principalmente, compreendermos mais sobre essa pandemia. Essas são fotografias de um momento que, juntas, poderão compor o filme desse momento histórico tão desafiador quanto inesperado.

Desafios das empresas em momentos de pandemia

O cenário atual tem afetado radicalmente a dinâmica de todas as empresas, muitas das quais se depararam com a possibilidade de não manterem suas atividades frente a um futuro incerto e/ou sem um delineamento antes conhecido. Apesar desse cenário, uma das saídas prováveis é pela via da inovação de produtos e serviços.

O que determina a permanência e o sucesso de qualquer empreendimento nesses momentos inesperados é a capacidade de adaptação ao novo cenário, cada vez mais mutante, que se mostra incerto, mas apresenta oportunidades, diante das circunstâncias adversas, para a modernização dos produtos, serviços e processos, buscando, de modo incessante, a otimização de todos os elementos envolvidos, além da preocupação com a demandas, otimizando os processos e produtos.

Para tanto, faz-se necessário, mais do que nunca, aproveitar o momento para implementar as invenções e inovações tecnológicas.

Antes de mais nada, é preciso ter claras as diferenças existentes e inerentes a duas categorias que muitas vezes se confundem: a invenção e a inovação.

Invenção e inovação: as duas faces de Juno

Assim como a figura de Juno se apresentava com duas faces, cada uma olhando para um lado, muitos ainda confundem conceitos, tais como invenção e inovação. A invenção é o resultado de processo criativo, de pesquisa científica ou experimentação, cujo maior critério de sucesso é a originalidade. As invenções vêm definindo várias etapas ou momentos da nossa história. Assim, pode-se destacar a invenção da máquina a vapor, levando a reboque a Revolução Industrial, a invenção do transistor década de 1940, que possibilitou o desenvolvimento dos circuitos integrados e, posteriormente, toda a Revolução das Tecnologias da Informação e Comunicação (TICs), que, com suas múltiplas aplicações, retroalimentam o processo de inovação.

A inovação pode ser vista como o resultado de um processo de desenvolvimento que conduz a novos produtos ou processos comercializáveis, no qual o critério de sucesso pode ser medido pelo desempenho no mercado, conforme o posicionamento adotado por Burgelman, Christensen e Wheelwright (2008). Assim, concluímos que inovação não é invenção. Para se ter uma ideia, segundo dados do autor citado, nos Estados Unidos, apenas 0,2% das invenções chegam ao mercado. Para Schumpeter (1988, p. 85),

uma invenção é uma ideia, esboço ou modelo para um novo ou melhorado artefato, produto, processo ou sistema. Uma inovação, no sentido econômico somente é completa quando há uma transação comercial envolvendo uma invenção e assim gerando riqueza.

Segundo a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (2010, p. 44, tradução nossa), dentre os fatores que afetam diretamente a criação de inovações está o sistema educacional dos países:

Os sistemas de educação desempenham um papel amplo no apoio à inovação porque as sociedades baseadas no conhecimento contam com uma força de trabalho altamente qualificada e flexível em todos os setores da economia e da sociedade. A inovação requer a capacidade de aprender e atualizar continuamente as habilidades.¹

Cenário atual da inovação no Brasil

A Pesquisa de Inovação (Pintec) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) é uma pesquisa realizada a cada três anos, cobrindo os setores da indústria, serviços, eletricidade e gás. Assim, os dados apresentados e discutidos a seguir referem-se ao triênio de 2015 a 2017. As informações oriundas dessa pesquisa têm sido amplamente utilizadas pela comunidade acadêmica, associações de classe, empresas e órgãos governamentais, por exemplo, na elaboração de políticas, especialmente de Ciência, Tecnologia e Inovação (CT&I).

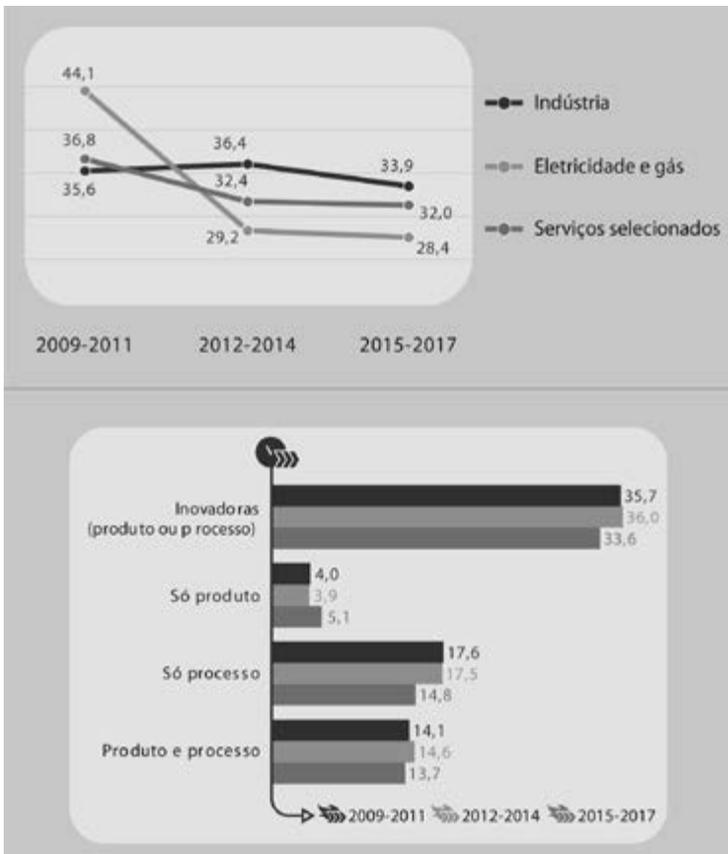
A pesquisa estimou que, de um universo de 116.962 empresas com dez ou mais pessoas ocupadas, aproximadamente um terço foi inovadora em produto ou processo, perfazendo uma taxa geral de inovação de 33,6% no período de 2015 a 2017. Os dispêndios em atividades inovativas das empresas inovadoras atingiram o montante de R\$ 67.3 bilhões em 2017. Apesar desse cenário aparentemente positivo e animador, notou-se uma queda de 2.4 pontos percentuais (p.p.) relativamente ao triênio anterior, sugerindo uma fase recente de maior recrudescimento das dificuldades enfrentadas pelas empresas para

1 Texto original: "Education systems play a broad role in supporting innovation because knowledge-based societies rely on a highly qualified and flexible labour force in all sectors of the economy and society. Innovation requires the capacity to continually learn and upgrade skills".

realizar a inovação. Deduz-se que, com um cenário de pandemia, esses valores tendem a ser ainda menores no próximo triênio.

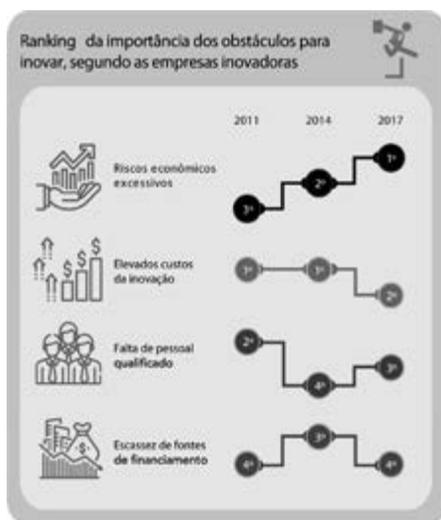
Os entrevistados pela pesquisa realizada apontam as seguintes dificuldades ou obstáculos para o desenvolvimento de ações inovativas por parte das empresas: riscos econômicos excessivos, elevados custos de inovação, falta de pessoal qualificado e escassez de fontes de financiamento.

Figura 1 – Taxa de inovação por setores de atividades (%) e por taxa de inovação (%)



Fonte: adaptada de IBGE (2017).

Figura 2 – Importância dos obstáculos para inovar, segundo as empresas inovadoras (%)



Fonte: adaptada de IBGE (2017).

Destaque deve ser feito para o item que indica que a falta de pessoal qualificado é um obstáculo para termos cada vez mais empresas inovadoras, mas, se observarmos os dados relativos às fontes de informação que as empresas buscam para o desenvolvimento de processos inovativos, as universidades e outros centros de ensino superior, segundo a denominação da Pintec, chegam a apenas 18,5% das indústrias, enquanto os concorrentes chegam a 55,4%. Ou seja, a indústria opta por buscar dados e informações junto aos concorrentes, não nas instituições educativas. Ressalte-se que essas informações se referem ao período de 2015 a 2017. Se considerarmos as redes de informações informatizadas, esse percentual chega a 78,4%. Isso demonstra um distanciamento entre as instituições educativas e o setor produtivo. Se considerarmos que as instituições de ensino, notadamente da Rede Federal de Educação Profissional Científica e Tecnológica, trabalham com pesquisas aplicadas, cremos que elas podem vir a se constituir em alternativas viável para a reversão desse cenário.

Como o momento é novo e inesperado, é preciso buscar o máximo de informações a respeito para que possamos fazer um enfrentamento adequado, mais eficaz e eficiente. Portanto, precisamos conhecer um pouco a respeito da pandemia que ora se apresenta, seus impactos no mundo, no Brasil, fazer um comparativo entre esses cenários e projetar os possíveis caminhos para sua superação.

Considerando que estamos lidando com algo inteiramente novo, pelo menos para a geração atual, daremos uma maior ênfase aos aspectos relacionados à pandemia.

Pandemia: um olhar sobre os cenários passados e atual

A existência de pandemias não é um fato isolado ou inesperado na história da humanidade. O que faz com que a pandemia do SARS-CoV-2 assuma características inéditas e diferenciadas das demais é o fato de que as outras se desenvolveram em ambientes de menor interação e integração entre os países e as pessoas. Outro fator que merece destaque é o avanço dos meios de transporte, que, ao mesmo tempo em que encurtam distâncias, permitem que haja uma disseminação mais aceleradas das doenças. O aumento da densidade populacional também contribui negativamente nos impactos desse problema de saúde pública.

Antes de fazermos uma discussão sobre o papel da inovação tecnológica na busca por soluções para essa situação, faz-se necessário entender um pouco melhor sobre o que vem a ser uma pandemia, como elas ocorreram no curso da história e quais são as suas consequências. Precisamos olhar para o passado para entendermos melhor o presente e nos prepararmos para o futuro. “Pandemia”, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é um termo usado para designar uma doença que rapidamente se dissemina por diversas partes de diversas regiões, continental ou mundial, através de uma contaminação sustentada. Faz-se necessário chamar atenção ao fato de que essa denominação não se refere, necessariamente, à gravidade da doença, mas ao poder de

contágio e de disseminação ou proliferação geográfica. Esse entendimento é necessário para evitar que ocorra um medo irracional da doença.

Historicamente, encontramos diversos marcos relacionados a pandemias. Um dos primeiros registros históricos que encontramos trata da Peste de Justiniano, que teria ocorrido por volta de 541 D.C. e que matou entre 500 mil e 1 milhão de pessoas, apenas em Constantinopla. Essa pandemia, que se iniciou no Egito, espalhou-se pela Síria, Turquia, Irã e parte da Europa, tendo uma duração de aproximadamente 200 anos.

Outro destaque é a Peste Negra, que ocorreu entre os anos de 1.333 e 1.351, causando a morte de 50 milhões de pessoas na Europa e na Ásia. No século XVI, em 1580, surgiu a primeira pandemia de gripe, que se espalhou pela Ásia, Europa, África e Américas. Em 1889, um subtipo da influenza A chegou até o Rio de Janeiro, sendo originária da Rússia. Essa gripe foi chamada de Gripe Russa. Ao todo, morreram, no mundo, 1 milhão de pessoas.

Já no início do século XX, em 1918, surgiu a Gripe Espanhola, que causou a morte de 20 a 50 milhões de pessoas em todo o mundo. Desse montante, 20 milhões morreram no período de dois anos entre os anos de 1918 e 1919. Ainda no período de 1918 e 1922, o Tifo levou 2 milhões de pessoas à morte na Europa Oriental e na Rússia.

Doenças que hoje são controláveis por medicamentos e vacinas já atingiram em cheio a humanidade, inclusive em tempos mais recentes. Pode-se destacar a tuberculose, que, no período de 100 anos entre 1850 e 1950 ceifou a vida de 1 bilhão de habitantes e a varíola, com 300 milhões entre os anos de 1896 e 1980. O sarampo é um outro exemplo de doença que matava 6 milhões de pessoas por ano até 1963, e que hoje pode ser evitada com uma dose da Tríplice Viral (SCR) aos 12 meses de idade e uma dose da Tetra Viral (SCRV) aos 15 meses de idade. O simples processo de vacinação evita um problema de saúde pública tão grave. Outras doenças, como a malária, que desde 1980 causa 1 milhão de mortes por ano, ainda não possui uma vacina eficiente, estando disponível apenas remédios para tratamento dos sintomas.

Diante desse breve retrospecto histórico, fica evidenciada a necessidade de buscar apoio na ciência e na tecnologia para o enfrentamento de pandemias como a da covid-19.

A covid-19 no mundo

Em visita ao *site* da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas),² tomamos conhecimento de que a covid-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus, identificado pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China. Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou que o surto do novo coronavírus constituía uma emergência de saúde pública de importância internacional. Ressalte-se que esse é o mais alto nível de alerta da Organização. Já em 11 de março de 2020, a covid-19 passou a ser caracterizada pela OMS como uma pandemia. É preciso lembrar que o mesmo alerta de emergência já havia sido decretado em outros momentos, a saber:

- a. 25 de abril de 2009: pandemia de H1N1;
- b. 5 de maio de 2014: disseminação internacional de poliovírus;
- c. 8 agosto de 2014: surto de ebola na África Ocidental;
- d. 1 de fevereiro de 2016: vírus zika e aumento de casos de microcefalia e outras malformações congênitas;
- e. 18 maio de 2018: surto de ebola na República Democrática do Congo.

Em 19 de junho de 2020, a OMS contabilizou, no mundo, 8.385.440 casos confirmados da covid-19 e 450.686 mortes. Esse cenário, por continentes e regiões, era o seguinte:

- a. Região africana: 201.178 casos confirmados e 4.595 mortes;

2 Ver em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.

- b. Região das Américas: 4.092.526 casos confirmados e 212.517 mortes;
- c. Região europeia: 2.490.815 casos confirmados e 190.903 mortes;
- d. Região do mediterrâneo oriental: 856.650 casos confirmados e 19.041 mortes;
- e. Região do Pacífico Ocidental: 202.489 casos confirmados e 7.257 mortes;
- f. Região do Sudeste Asiático: 541.041 casos confirmados e 16.360 mortes.

A covid-19 no Brasil e no mundo

Segundo o *site* do governo federal,³ em 20 de junho de 2020, o Brasil contabilizava 1.067.579 casos confirmados da covid-19, com uma taxa de incidência de 508 para cada 100 mil habitantes. Com relação aos óbitos, o número chegou a 49.976, o que representava uma taxa de mortalidade de 23,8 por 100 mil habitantes. Apesar de os números serem bastante elevados, a taxa de infectados pela doença atingia apenas 0,53% da população, com uma taxa de letalidade de 4,7%. Por outro lado, a taxa de recuperação é de 49%, o que significaria dizer que aproximadamente 519 mil pessoas estariam “curadas”. A preocupação aumentou em face do crescimento no número de casos e do não achatamento da curva de propagação da doença, ao passo em que os estudos para a descoberta de uma vacina ou medicamentos eficazes estavam, à época, ainda em fase de testes clínicos.

No que tange à situação dos estados brasileiros à época, tínhamos o seguinte cenário:

3 Ver: <https://covid.saude.gov.br/>.

Quadro 1 – Situação da covid 19 por unidade federativa do Brasil

Estado	População (1)	Nº de infectados (2)	Nº de óbitos (3)	Letalidade % (4)	Mortalidade/100 mil habitantes (5)
Acre	881.935	11.263	297	2,6	33,7
Alagoas	3.337.357	27.698	866	3,1	25,9
Amapá	845.731	21.547	353	1,6	41,7
Amazonas	4.144.597	62.902	2.650	4,2	63,9
Bahia	14.873.064	45.304	1.350	3,0	9,1
Ceará	9.132.078	92.397	5.520	6,0	60,4
Distrito Federal	3.015.268	32.238	404	1,3	13,4
Espírito Santo	4.018.650	34.238	1.297	3,8	32,3
Goiás	7.018.354	15.049	295	2,0	4,2
Maranhão	7.075.181	69.673	1.684	2,4	23,8
Mato Grosso	3.484.466	8.962	335	3,7	9,6
Mato G. do Sul	2.778.989	4.990	43	0,9	1,5
Minas Gerais	21.168.791	27.305	636	2,3	3,0
Pará	8.602.865	84.654	4.583	5,4	52,5
Paraíba	4.018.127	36.521	743	2,0	18,5
Paraná	11.433.957	13.662	428	3,1	3,7
Pernambuco	9.557.071	51.118	4.148	8,1	43,4
Piauí	3.273.227	14.294	485	3,4	14,0
Rio de Janeiro	17.264.943	95.537	8.824	9,2	51,1
Rio G. do Norte	3.506.853	19.206	697	3,6	19,9
Rio G. do Sul	11.377.239	19.138	430	2,2	3,8
Rondônia	1.777.225	14.952	409	2,7	23,0
Roraima	605.761	8.037	245	3,0	40,4
Santa Catarina	7.164.788	17.108	237	1,4	3,3
São Paulo	45.919.049	215.793	12.494	5,8	27,2
Sergipe	2.298.696	18.449	448	2,4	19,5
Tocantins	1.572.866	8.203	167	2,0	10,6

Fontes: elaborado pelo autor com dados do IBGE ([2015]), RankBR (2019) e Brasil (2020).

Letalidade e mortalidade: faces de uma mesma moeda?

A taxa de letalidade é um parâmetro usado para medir a gravidade de uma pandemia ou de qualquer outro problema de saúde pública. Ela é representada pelo percentual de pacientes com a doença que evoluem para óbito em decorrência da doença. Não se pode confundir a taxa de letalidade com a taxa de mortalidade. Enquanto a letalidade mede a chance de uma pessoa com a doença vir a morrer em consequência dela, a mortalidade mede a chance de uma pessoa sem a doença vir a tê-la e, em seguida, morrer. No Brasil, a taxa de letalidade para a covid-19 varia de 0,9% no estado do Mato Grosso do Sul a 9,2% para o estado do Rio de Janeiro. A taxa média de letalidade do país está em 7%. Se compararmos com outros países, por exemplo encontramos o seguinte cenário: A França apresenta uma taxa de 19%. O Reino Unido e a Bélgica, 16%. A Itália situa-se em 14%. A Holanda (Países Baixos) tem 12% de taxa de letalidade, à frente da Espanha, que apresenta o percentual de 11%. O Irã, Estados Unidos, Canadá e China apresentam 6%, enquanto a Suíça tem 5% de taxa. Portugal e Alemanha ficam com 4% de taxa.

Quadro 2 – Situação da covid-19 no mundo

País	População (1)	Nº casos (2)	Nº mortes (3)
China	1.384.689.024	85.018	4.646
Estados Unidos	329.256.480	2.241.178	119.453
Brasil	208.846.896	1.067.579	49.976
Irã	83.024.744	202.584	9.507
Alemanha	80.457.736	189.822	8.882
França	67.364.360	154.562	29.565
Reino Unido	65.105.248	303.114	42.589
Itália	62.246.672	238.275	34.610
Espanha	49.331.076	245.938	28.322
Canadá	35.881.660	101.019	8.410

País	População (1)	Nº casos (2)	Nº mortes (3)
Países Baixos	17.151.228	49.593	6.090
Bélgica	11.570.762	60.550	9.696
Portugal	10.355.493	38.841	1.528
Suíça	8.292.809	31.217	1.680

Fonte: elaborado pelo autor com dados do Index Mundi ([2020])⁴
e Organização Mundial da Saúde ([2020]).⁵

Faz-se necessária a ressalva de que os dados apresentados são extremamente dinâmicos, pois a pandemia não se estabilizou em nenhum dos países ou estados citados. A apresentação desses dados apenas reforça o caráter multifacetado do problema que a humanidade enfrenta. Não se trata de números, mas de vidas que são perdidas e, infelizmente, esses números não param de crescer.

Precisamos notar que o cenário é extremamente complexo, de modo que apenas a apresentação de números não basta. Se considerarmos a situação em 21 de junho de 2020, por exemplo, e relacionarmos o número de casos confirmados por 1 milhão de habitantes, temos o seguinte cenário:

Quadro 3 – Ranking do número de casos confirmados da covid-19 por milhão de habitantes

Posição em 20/06/2020	País	Total da população (1)	Nº de casos confirmados /1 milhão de habitante (2)
1º	Catar	2.363.569	30.326
2º	San Marino	33.779	20.971
3º	Vaticano	1.000	14.545
4º	Barém	1.442.659	12.678
5º	Chile	17.925.262	12.678

4 Ver em: <https://www.indexmundi.com/map/?v=21&r=xx&cl=pt>.

5 Ver em: <https://covid19.who.int/>.

Posição em 20/06/2020	País	Total da população (1)	Nº de casos confirmados /1 milhão de habitante (2)
6º	Andorra	85.708	11.104
7º	Kwait	2.916.467	9.284
8º	Mayotte	270.372	8.806
9º	Guiana Francesa	290.691	8.164
10º	Peru	31.331.228	7.623
11º	Cingapura	5.995.991	7.196
12º	Armênia	3.038.217	6.680

Fonte: elaborado pelo autor com dados do Index Mundi ([2020])⁶
 e Organização Mundial da Saúde ([2020]).⁷

Considerando, para a mesma data o número de óbitos causados pela covid-19 por 1 milhão de habitantes, encontramos esse cenário.

Quadro 4 – Ranking do número de óbitos por covid-19 confirmados por milhão de habitantes

Posição em 20/06/2020	País	Total da população (1)	Nº de mortes/1 milhão de habitante (2)
1º	San Marino	33.779	1.235
2º	Bélgica	11.570.762	837
3º	Andorra	85,708	675
4º	Reino Unido	65.105.248	626
5º	Espanha	49.331.076	606
6º	Itália	62.246.672	572
7º	Suécia	10,040,995	500
8º	França	67.364.360	453
9º	Estados Unidos	329.256.480	361
10º	Holanda	17.151.228	355

6 Ver em: <https://www.indexmundi.com/map/?v=21&r=xx&l=pt>.

7 Ver em: <https://covid19.who.int/>.

Posição em 20/06/2020	País	Total da população (1)	Nº de mortes/1 milhão de habitante (2)
11º	São Martinho	33.779	349
12º	Irlanda	5.068.050	347

Fonte: elaborado pelo autor com dados do Index Mundi ([2020])⁸ e Organização Mundial da Saúde ([2020]).⁹

Destaque deve ser dado ao fato de que o número de infectados não representa, necessariamente, a mesma posição quando nos referimos ao número de óbitos. Chama muita atenção, inclusive, que países com uma população pequena podem apresentar taxas elevadas. O Vaticano, por exemplo, apesar de ter uma população residente ou fixa ser de apenas mil pessoas, segundo os dados da OMS apresenta uma taxa de 14,545. Isso se deve porque a base para a informação é relacionada com o número de casos/1 milhão de habitantes. Daí a aparente discrepância dos dados.

Apesar de o cenário inspirar muita preocupação e cuidado, faz-se necessário destacar que algumas medidas estão sendo tomadas para minorar ou resolver o problema da covid-19.

Caminhos para saída da pandemia: uma luz no fim do túnel

Dentre as propostas para o combate à covid-19 destacam-se as pesquisas sobre medicamentos e vacina e sobre equipamentos médicos para tratar a doença, notadamente equipamentos utilizados na ventilação mecânica ou respiradores mecânicos.

No aspecto referente ao desenvolvimento de medicamentos e vacinas, várias têm sido as ações desenvolvidas em todo o mundo. Destaque para os trabalhos da Organização Mundial de Saúde (OMS),

8 Ver em: <https://www.indexmundi.com/map/?v=21&r=xx&cl=pt>.

9 Ver em: <https://covid19.who.int/>.

da Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness (GLOPID-R)[xii] e da Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), que vêm trabalhando incessantemente em busca de alternativas viáveis em um prazo relativamente curto para a pandemia da covid-19. Normalmente, a produção de medicamentos segue uma série de etapas, conforme a Figura 3.

**Figura 3 – Linha de tempo para obtenção de um medicamento.
Caminho tradicional**



Fonte: adaptado de Desenvolvimento de medicamentos – post 1 (2016).

Como fica evidente a partir da figura e das características da pandemia da covid-19, não foi possível esperar tanto tempo por um medicamento. Assim, os esforços em todo o mundo foram se ampliando na busca de maior eficiência dos processos envolvidos na pesquisa e testes clínicos.

A segunda via é o desenvolvimento de equipamentos médicos para tratamento da covid-19. Como essa doença apresenta uma taxa de contaminação bastante elevada, a disponibilidade de equipamentos médicos e hospitalares em todo o mundo se tornou um fator imprescindível para a reabilitação dos pacientes. Ressalte-se que, segundo dados da Organização das Nações Unidas (ONU), 81% dos acometidos pela covid-19 podem ser considerados casos leves e sem complicações, 14% evoluem para uma hospitalização que necessita de oxigenoterapia e 5%

são os casos severos que exigem tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI) com ventilação mecânica.

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, o país contava, em 23 de junho de 2020, com 7.764 leitos de UTI exclusivos para o tratamento da covid-19.¹⁰ Esses leitos foram habilitados do início de abril até junho de 2020. Aparentemente, tratava-se de um número considerável, mas não se pode esquecer que os números de infectados continuou a crescer e o Brasil possui 5.570 municípios, o que resulta em uma média de 1,3 leitos de UTI por município. Ao observarmos os dados relativos à quantidade de equipamentos para ventilação mecânica ou respiradores, encontramos números crescentes. Assim, em março de 2020, o país possuía 65.411 respiradores, sendo 46.663 na rede pública de saúde. Se seguirmos a mesma lógica adotada acima, em março, a média era de 11,74 respiradores por município. Se for feita a análise da média de leitos de UTI e equipamentos por 100 mil habitantes, em 2019, o cenário demonstrava algumas incongruências. Notamos que, em alguns estados, encontrava-se um atendimento satisfatório enquanto, em outros, a situação era inversa.

Quadro 5 – Número de leitos de UTI e respiradores por 100 mil habitantes em 2019

Estado	População (1)	Quantidade de UTI /2019(2)	Quantidade de Respiradores / 2019 (3)
Acre	881.935	05	16
Alagoas	3.337.357	09	15
Amapá	845.731	05	10
Amazonas	4.144.597	07	20
Bahia	14.873.064	10	20
Ceará	9.132.078	09	21
Distrito Federal	3.015.268	30	63
Espírito Santo	4.018.650	20	35

10 Ver: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/47014-brasil-ja-tem-7-764-leitos-de-uti-exclusivos-para-pacientes-com-coronavirus>.

Estado	População (1)	Quantidade de UTI /2019(2)	Quantidade de Respiradores / 2019 (3)
Goiás	7.018.354	15	24
Maranhão	7.075.181	08	14
Mato Grosso	3.484.466	17	38
Mato G. do Sul	2.778.989	14	31
Minas Gerais	21.168.791	15	28
Pará	8.602.865	08	16
Paraíba	4.018.127	12	21
Paraná	11.433.957	18	31
Pernambuco	9.557.071	16	29
Piauí	3.273.227	07	14
Rio de Janeiro	17.264.943	25	42
Rio G. do Norte	3.506.853	12	21
Rio G. do Sul	11.377.239	14	28
Rondônia	1.777.225	13	25
Roraima	605.761	04	17
Santa Catarina	7.164.788	12	28
São Paulo	45.919.049	19	39
Sergipe	2.298.696	10	21
Tocantins	1.572.866	08	19

Fontes: elaborado pelo autor com dados do IBGE ([2015]) e Barros (2020).

A título de análise comparativa, se considerarmos os estados da Bahia e de Sergipe, temos o primeiro com uma população 6,47 vezes maior, porém, a disponibilidade de leitos de UTI a cada 100 mil habitantes e o número de respiradores por 100 mil habitantes é praticamente o mesmo nos dois estados, tendo Sergipe prevalência neste último quesito.

Temos que convir que esse número inspira preocupação em boa parte da população. A base de dados do IBGE se reporta a abril de 2020, momento em que os números de contaminados pela covid-19 estava

em franco desenvolvimento, e uma atualização da informação auxiliaria muito na tomada de decisões. No mundo, muitas empresas, preocupadas com a escassez de produtos médicos, começaram a direcionar alguns setores para a fabricação de respiradores e máscaras cirúrgicas. Destaque deve ser feito para as indústrias do setor automotivo, como a Ford, Tesla, GM, Fiat, dentre outras. No Brasil, não foi diferente. A busca por novos produtos e maiores inovações tornou-se imperativa no enfrentamento da covid-19.

As instituições de ensino, notadamente as universidades e os institutos federais, mobilizaram seus esforços na busca por soluções inovadoras, principalmente no desenvolvimento de novos modelos de ventiladores pulmonares, com menor custo e de fabricação mais fácil.

Conclusão

Os números relacionados à covid-19, além de serem muito impressionantes, apresentam uma dinâmica própria, ainda crescente, demonstrando que um longo caminho ainda precisa ser trilhado. O problema de enfrentamento de uma pandemia não se resume a ações governamentais ou a propostas miraculosas. Demanda, sim, um esforço integrado e consistente de toda a sociedade. O enfrentamento a uma doença desconhecida, com altas taxas de contágio e índices de letalidade e mortalidade extremamente significativas exige que novas opções sejam tentadas. Uma das vias nas quais cremos firmemente é a inovação tecnológica, seja no desenvolvimento de novos equipamentos, como no caso os ventiladores mecânicos, seja no desenvolvimento de novos fármacos ou vacinas. Contudo, uma certeza que possuímos é que, mais do que nunca, o mundo todo estará atento às inovações, não apenas no seu aspecto de busca de competitividade e consolidação de marcas ou produto, mas como uma questão de sobrevivência global. Novas pandemias deverão surgir, mas as lições apreendidas com a pandemia da covid-19 serão um divisor de águas para todos, empresas, governo

e pessoas em geral, sempre tendo em vista as possibilidades imensas oriundas das pesquisas tecnológicas e suas consequentes inovações.

Referências

BARROS, A. IBGE divulga distribuição de UTIs, respiradores, médicos e enfermeiros. *Agência IBGE*, Rio de Janeiro, 7 maio 2020. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/27614-ibge-divulga-distribuicao-de-utis-respiradores-medicos-e-enfermeiros>. Acesso em: 23 jun. 2020.

BRASIL. *Painel Corona Vírus*. Versão v2.0. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 20 jun. 2020.

BURGELMAN, R A.; CHRISTENSEN, C. M.; WHEELWRIGHT, S. C. *Strategic Management of Technology and Innovation*. 5. ed. New York: McGraw-Hill/Irwin, 2008.

DESENVOLVIMENTO de medicamentos – post 1. Blog Marajó Economics, [s. l.], 3 jun. 2016. Disponível em: <https://marajoeconomics.blogspot.com/2016/06/desenvolvimento-de-medicamentos-post-1.html>. Acesso em: 21 jun. 2020.

IBGE. *Cidades e Estados*. Rio de Janeiro: IBGE, [2015]. <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados?>. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados?>. Acesso em: 20 jun. 2020.

IBGE. *Pesquisa de Inovação 2017*. Rio de Janeiro: IBGE, 2017. https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101706_informativo.pdf. Acesso em: 20 jun. 2020.

IBGE. Pesquisa de Inovação – PINTEC. *Portal IBGE*, Rio de Janeiro, [201-]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/>

multidominio/9141-pesquisa-de-inovacao.html?=&t=o-que-e. Acesso em: 20 jun. 2020.

IPEA. Ciência e Tecnologia frente à pandemia. Como a pesquisa científica e a inovação estão ajudando a combater o novo coronavírus no Brasil e no mundo. *IPEA*, Brasília, DF, 27 mar. 2020. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/182-corona#_edn1. Acesso em: 21 jun. 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). *OPAS*, Washington, D.C., 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875#cloroquina-hidroxicloroquina. Acesso em: 21 jun. 2020.

ORGANIZAÇÃO PARA A COOPERAÇÃO E DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO. *Measuring innovation: a new perspective - online version*. [S. l.: OCDE], 2010. Disponível em: <https://www.oecd.org/site/innovationstrategy/measuringinnovationanewperspective-onlineversion.htm>. Acesso em: 20 jun. 2020.

RANKBR. [S. l.: s. n.], 2019. Disponível em: <https://www.rankbr.com.br>. Acesso em: 20 jun. 2020.

SCHUMPETER, J. A. *A teoria do desenvolvimento econômico*. São Paulo: Nova Cultural, 1988.

SOUZA, C. R.; CARNEIRO, T. K. G.; RIOS, J. A. *et al.* *Tecnologias Aplicadas a Saúde*. Salvador: EdIFBA, 2016.

SOUZA, C. R.; SAMPAIO, R. R. *Educação, Tecnologia & Inovação*. Salvador: EdIFBA, 2015.

TIGRE, P. B. *Gestão da Inovação: a economia da tecnologia no Brasil*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

Introdução

O dia 31 de dezembro de 2019 marcou um sinal de alerta epidemiológico emitido pela cidade de Wuhan, na China, depois que foram identificados quadros respiratórios graves entre cidadãos chineses, incluindo a morte de um médico que alertou seus colegas sobre a existência de um vírus com sintomas semelhantes à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Há discussões em torno do primeiro alerta sobre a doença na China. Há registros de que um oftalmologista que teve sua morte confirmada por infecção pelo novo coronavírus em 7 de fevereiro de 2020 teria sido o primeiro a alertar colegas de profissão e que ele teria sido alvo de repressão por parte da polícia chinesa que o acusava de “espalhar boatos”.

Por outro lado, o periódico *World Affairs*¹ evidenciou que essa versão da história não é idônea, e que o governo chinês não tentou repreender o médico, posto que o próprio governo emitiu um alerta. Sem fazer juízo de qual das duas versões é a mais verdadeira ou mais próxima da realidade, mas já evidenciando a dificuldade em torno dos discursos sobre a doença, identificamos que, desde o início, pairam dúvidas e incertezas, discursos e vozes dissonantes que podem gerar desinformação, descredibilizar ou causar ruídos sobre a existência ou não do vírus, sobre sua origem e correspondente gravidade. É esse o contexto inicial do que, em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconheceu ser uma pandemia causada pelo SARS-CoV-2. Até 19 de julho de 2020, 14.608.517 mil casos e 607.746 óbitos tinham sido confirmados no mundo. (TEMPLATE..., 2020) No Brasil, a doença foi responsável pela perda de 79.488 vidas e alcançou a marca de 2.098.389 casos nesse período.

É também o contexto de desinformação e das notícias falsas – ou *fake news*² – que circundam a pandemia da covid-19 e que parecem

1 Ver: <https://worldaffairs.blog/2020/02/08/was-the-wuhan-doctor-a-brave-whistleblower-silenced-by-the-government/?fbclid=IwAR122JhCfFrCzTN7x4VMWja15wproW0awCOdGSWcicHeaj1rtAWYqqV1PPk>.

2 Sabemos que o termo “*fake news*” se trata de um oxímoro. Considerando que notícias têm relação com o factual e com a veracidade, algo que de fato aconteceu; o termo *fake*

tangenciar as questões sobre a doença desde os primeiros alertas emitidos. Em razão disso, a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) criou o termo “infodemia”, definido como um excesso de informações precisas ou imprecisas que, quando necessário, tornam difícil encontrar fontes idôneas e orientações confiáveis. “A palavra *infodemia* se refere a um grande aumento no volume de informações associadas a um assunto específico, que podem se multiplicar exponencialmente em pouco tempo devido [...]”. (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2020, p. 5, grifo do autor) A “infodemia” e a epidemia de desinformação têm terreno fértil em sociedades em que o acesso das pessoas à informação se dá, sobremaneira, pelo celular conectado à *internet* e às mídias sociais. Embora o termo “infodemia” tenha emergido a partir da pandemia da covid-19, a desinformação tem raízes mais profundas na história.

Os aspectos históricos e conceituais serão abordados neste trabalho, que tem como objetivo avaliar em quais sentidos a aplicação da modelagem computacional em inteligência artificial pode contribuir para a detecção de *fake news* em redes sociais, utilizando algoritmos implementados na linguagem Python. Para isso, recorreremos ao trabalho de Agudelo, Parra e Velandia (2018), que relata a utilização de um modelo computacional de aprendizagem de máquina como CountVectorizer, TfidfVectorizer implementado em Python, com o objetivo de processar a linguagem natural para identificar notícias falsas em relação às eleições presidenciais do Estados Unidos de 2016 a partir de dados públicos. Esse trabalho, por exemplo, elucida aspectos conceituais e nos dá condições de iluminar o fenômeno a que nos dispomos a observar. Acrescentamos que este capítulo é a primeira produção dos projetos de iniciação científica e de inovação tecnológica sobre *fake news* aprovados na Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB) com colaborações multi-institucionais e interdisciplinares.

news parece soar inadequado e não dar conta do fenômeno comunicacional que estamos analisando uma vez que se é *fake* não pode ser *news*. Embora seja utilizado em nosso texto dada a popularidade do termo, as nomenclaturas desinformação e “infodemia” tendem a ser mais esclarecedores.

Desenvolvimento

“*Fake news*” foi considerada a palavra do ano em 2017 pelo Dicionário Collins. Embora Varão (2019) aponte que o termo tenha sofrido uma supervalorização entre 2016 e 2017, o fenômeno das *fake news* não é inteiramente novo. Berkowitz e Schwartz (2016) registram o surgimento das notícias falsas no século XIX a partir das tecnologias que fomentaram o crescimento dos jornais. Contudo, fatos anteriores já marcavam o contexto de desinformação e de proliferação de *fake news*, conforme veremos a seguir.

Embora o Quadro 1 apresente uma multiplicidade de temáticas sobre as quais versam as *fakes news* sobre o novo coronavírus, identificamos que as notícias falsas parecem ter como pano de fundo as questões políticas e ideológicas. Sobre esse aspecto, Pérez-Dasilva, Meso-Ayerdi e Mendiguren-Galdosín (2020) apontam que, até meados de abril de 2020, mais de 417 milhões de *tweets* abordavam o coronavírus e que a teoria mais preocupante se relacionava à afirmação falsa de que o vírus foi produzido em laboratório pelos chineses com objetivos políticos e econômicos.

Para exemplificar como a desinformação está associada à esfera política e a campanhas organizadas ligadas a governos, os autores citam dois fatos históricos que marcam o surgimento e a existência da desinformação no contexto político. O primeiro deles faz referência ao século XVIII e corresponde à difusão da informação de que o rei Jorge II, da Grã-Bretanha, estava gravemente doente. As notícias foram publicadas em jornais de credibilidade com a intenção de desestabilizar o governo, dificultando discernir realidade de ficção. O segundo fato está registrado em 1803, quando a Grã-Bretanha recebeu uma carta que notificava o fim da disputa com a França. Quando descobriram que se tratava de uma notícia falsa, ações da bolsa de valores já tinham sido vendidas e muitos enriqueceram com a situação.

Assim, o que identificamos é que, se de um lado a desinformação não é um fenômeno novo, de outro, reconhecemos a interferência do contexto político nos quadros de referencialidade da realidade com o objetivo de obter alguma vantagem política e/ou econômica. “Mas,

sem dúvida, o auge do fenômeno das *fake news* está ligado a duas importantes decisões políticas que ocorreram em 2016: o processo do Brexit, no Reino Unido, e a eleição de Donald Trump como presidente dos Estados Unidos”.³ (PÉREZ-DASILVA; MESO-AYERDI E MENDIGUREN-GALDOSPÍN, 2020, p. 3-4, tradução nossa)

Em relação à covid-19, Mbadi (2020) afirma que a desinformação é muito perigosa e pode ocasionar problemas relacionados ao bem-estar do ser humano, destacando que, em época de mídias sociais, as informações são rapidamente propagadas. Por esse motivo, o objetivo do trabalho do autor é estudar o potencial dos impactos sociais e na saúde das pessoas utilizando recursos que podem criar modelos de verificação de fatos em mídia social, assim como o melhor modelo de aprendizado de máquina para melhorar a precisão para esse tipo de verificação a partir da implementação em Python. Todos os dados coletados por Mbadi (2020) se referem à pandemia do vírus causador da covid-19.

Para ter uma ideia do potencial da utilização de algoritmos de inteligência artificial com Python, Abd-Alrazaq (2020) implementou um modelo computacional a partir de um conjunto de ferramentas e biblioteca Tweepy Python, banco de dados PostgreSQL, para pesquisar os termos de pesquisa “corona”, “2019-nCov” e “covid-19”. O resultado extraiu textos e os chamados metadados, como número de curtidas e *retweets*, assim como informações dos perfis dos usuários, incluindo o número de seguidores de *tweets* públicos em inglês, no período de 2 de fevereiro a 15 de março de 2020.

Uma pesquisa conduzida pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) inventariou, por meio do aplicativo “Eu fiscalizo”,⁴ os principais temas de notícias falsas que circulam nas redes sociais sobre a covid-19.

3 Texto original: “Pero sin duda, el momento más álgido del fenómeno de las fake news se vincula con dos importantes decisiones políticas que se produjeron en 2016: el proceso del Brexit en el Reino Unido y la elección de Donald Trump como presidente de los Estados Unidos”.

4 Aplicativo idealizado a partir de um projeto de pós-doutorado, que acolheu denúncias de usuários da rede sobre conteúdos veiculados sobre a covid-19. Por meio desse aplicativo, foi possível identificar as principais *fake news* sobre a doença.

Quadro 1 – Porcentagem e assuntos das *fake news* sobre a covid-19

Etapa	Porcentagem	Assunto
1ª Etapa (março e abril)	65%	Relacionam-se com métodos caseiros para prevenção da doença.
	20%	Relacionam-se com métodos caseiros para cura da doença.
	5,7%	Relacionam-se com golpes bancários.
	5%	Relacionam-se com golpes para arrecadação de recursos para pesquisa.
	4,3%	Relacionam o coronavírus com estratégia política.
2ª Etapa (abril e maio)	24,6%	Relacionam a doença com uma estratégia política.
	15,9%	Referem-se à covid-19 como uma farsa.
	10,1%	Ensinam métodos caseiros para prevenção da doença.
	10,1%	Defendem o uso da cloroquina e hidroxicloroquina sem comprovação científica da eficácia.
	7,2%	Mensagens contra o distanciamento social.
	5,8%	Ensinam métodos caseiros para curar a covid-19.
	5,8%	Afirmam que o vírus foi criado em laboratório.
	4,3%	Declararam o uso de ivermectina como cura.
	4,3%	Mensagens contra o uso de máscaras.
	2,9%	Mensagens que difamam os profissionais de saúde.
2,9%	Mensagens que são contra o uso de álcool em gel.	
2ª Etapa (abril e maio)	2,9%	Mensagens que afirmam que o novo coronavírus é uma teoria conspiratória.
	1,4%	Declararam alteração de atestado de óbitos para covid-19.
	1,4%	Relacionam-se a difamações de políticos.
	0,4%	Consistem em charlatanismo religioso, com tentativa de venda de artefatos para a cura da doença.

Fonte: elaborado pelos autores a partir de dados extraídos de pesquisa
Fundação Oswaldo Cruz (2020).

O trabalho de Canavilhas, Colussi e Moura (2019) nos apresenta o trabalho de Volkoff (2000), em que o autor apresentou a desinformação a partir de quatro estratégias:

1. Ocultação da informação;

2. Informação incompleta, tendenciosa ou simplesmente falsa;
3. Excesso de informação com a intenção de saturar a atenção e, por sua vez, causar perda de sentido do que é importante;
4. Comentários orientados.

Para analisar a desinformação nas eleições em 2018, o trabalho dos autores centrou suas análises no segundo tipo de desinformação, e dividiu-o em sete tipos:

1. Sátira ou paródia;
2. Conexão falsa;
3. Conteúdo enganoso;
4. Contexto falso;
5. Conteúdo mentiroso;
6. Conteúdo manipulado;

Conteúdo produzido.

Essas tipologias e categorias de desinformação podem nos ser úteis no trabalho de avaliação qualitativa de nossa pesquisa, podendo iluminar, por meio dos tipos, as condições de verdadeiro e falso para utilização de algoritmos para detecção de *fake news*.

Nosso trabalho consiste na tentativa de avaliar em quais medidas a modelagem computacional pode contribuir para a detecção de *fake news*. Para isso, o grupo de trabalho que atua no projeto “Ferramentas de detecção e medição de impacto de *fake news* sobre saúde em 2020” e no projeto “*Fake finder: software de detecção de fake news*” tem buscado compreender teoricamente o fenômeno das *fake news* e suas ocorrências, bem como identificar as temáticas mais comuns relacionadas à covid-19.

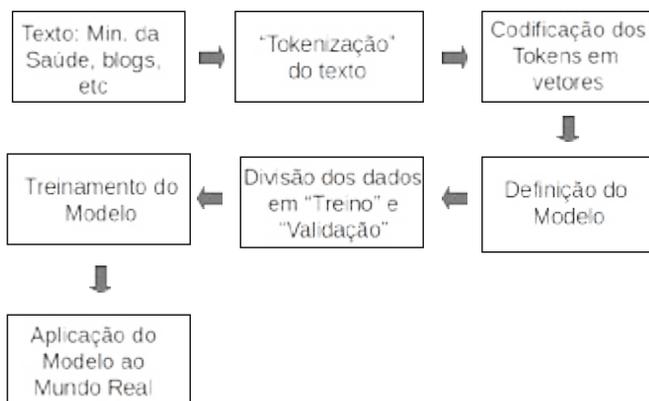
Inicialmente, desenvolvemos um código Python para realizar a leitura do Canal Saúde sem *Fake News*, do Ministério da Saúde do Brasil, identificando as notícias verdadeiras e falsas presentes no *site*.

Identificamos 231 notificações no catálogo, das quais 30 correspondiam a informações verdadeiras. Essa análise foi feita a partir de um código Python escrito para fazer a *web scraping* do site do Ministério da Saúde, usando as bibliotecas “*requests*”, “*bs4*”, “*pandas*” e “*sleep*”, esta última para não sobrecarregar o site com muitas demandas. O código conseguiu catalogar e classificar, em poucos minutos, todo o conteúdo do site e arquivar num arquivo “*csv*”, permitindo sua leitura via Microsoft Excel ou qualquer outro método de interesse, inclusive após o processamento por outros códigos Python para tratamento estatístico e processamento natural de linguagem, mais usualmente descrito pelas siglas NLP, do inglês Natural Language Processing.

A partir disso, nossa expectativa é criar um banco de dados de notícias verdadeiras e falsas. Notadamente, se buscarmos as informações pelas agências checadoras, teremos um banco de dados maior com notícias falsas já que, via de regra, essas agências se encarregam de listar a ocorrência das *fake news*. Para isso, nosso grupo de trabalho atuou no sentido de buscar páginas de referência que contenham notícias verdadeiras sobre a covid-19, entre outros temas de saúde, e que pudessem integrar o banco de dados. A proposta foi desenvolver, no decorrer do trabalho, códigos Python que pudessem realizar a leitura dessas páginas e, a partir disso, criar um banco de dados para a detecção de *fake news* sobre a doença e processar estas informações por meio de algoritmos de Natural Language Processing (NLP).

Uma descrição mais formal e sucinta da estrutura da NLP pode ser encontrada em textos voltados para *deep learning*, como Goodfellow, Bengio e Courville (2016). Descrições mais amplas podem ser vistas em textos completos dedicados ao assunto, como em Kao e Poteet (2007) ou em Wiedermann (2016). Este trabalho será desenvolvido usando o conjunto de procedimentos descritos por Chollet (2018), um dos desenvolvedores do grupo Google que hoje abriga a biblioteca *keras* e *tensorflow*, escritas em Python. Num texto objetivo voltado para *deep learning*, o autor apresenta no sexto capítulo o uso da biblioteca *keras* de forma simples e direta para o processamento de textos. O banco de dados já está sendo montado para atender à estrutura dessa biblioteca com o mínimo de pré-processamento necessário.

Figura 1 – Fluxograma do processamento NLP para estudo e detecção de *fake News*



Fonte: elaborada pelos autores.

Conclusão

A Organização Pan-Americana da Saúde (2020) alerta para a urgência de interromper o “ciclo perigoso” da desinformação, que se expande no mesmo ritmo que a produção de conteúdo, bem como interromper a multiplicação das vias de distribuição da desinformação e da infodemia. Assim, considerando nossa proposta de pesquisa, a ideia de compreender o fenômeno das *fake news* e da desinformação sobre o novo coronavírus e de desenvolver um modelo computacional que possa detectar os conteúdos que envolvem a disseminação de notícias falsas e promovem desinformação sobre a covid-19 podem ser contribuições significativas para o momento que estamos vivendo no contexto da pandemia e da infodemia.

A sugestão feita por Sousa Júnior, Raasch, Soares e Ribeiro (2020) é de que novas pesquisas sejam realizadas para abordar o tema das *fake news* e mensurar quantitativa e qualitativamente o alcance das notícias falsas no cenário brasileiro. Esse, portanto, é o nosso intento como pesquisadores, no sentido de contribuir com a qualidade da informação

sobre a doença a partir de boas práticas de comunicação para prevenção em saúde em relação à covid-19.

O que nos motivou a manter o ciclo de desenvolvimento na pesquisa utilizando a modelagem com Python foi a quantidade de bibliotecas e recursos que a comunidade mundial dessa linguagem de programação vem desenvolvendo ao longo dos últimos anos. Por se tratar de uma pesquisa em andamento em nível de graduação, por meio de incentivos do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (Pibic) e de Iniciação Tecnológica (Pibiti), a difusão de conhecimento desse contexto com a linguagem Python reduz a curva de aprendizado dos estudantes pesquisadores envolvidos, favorecendo, assim, o esforço dos discentes em aprofundar nas melhores técnicas para combater as *fake news* em saúde, sobretudo às relacionadas à covid-19, utilizando as tecnologias da informação como um meio para obter os resultados esperados.

Referências

ABD-ALRAZAQ, A.; ALHUWAIL, D.; HOUSEH, M. *et al.* Top concerns of tweeters during the COVID-19 pandemic: infoveillance study. *Journal of medical Internet research*, Toronto, v. 22, n. 4, p. 1-9, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32287039/>. Acesso em: 10 abr. 2020.

AGUDELO, G. E. R.; PARRA, O. J. S.; VELANDIA, J. B. Raising a model for fake news detection using machine learning in Python. *Conference on e-Business, e-Services and e-Society*, Cham, p. 596-604. 2018. Disponível em: <https://hal.inria.fr/hal-02274166/>. Acesso em: 12 abr. 2020.

ALFONSO, B. Creencias, posverdad y política. Doxa Comunicación. *Revista Interdisciplinar de Estudios de Comunicación y Ciencias Sociales*, Madri, n. 27, p. 421-428, 2018. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10637/9895>. Acesso em: 15 jul. 2020.

BERKOWITZ, D.; SCHWARTZ, D.-A. Miley, CNN and The Onion: When fake news becomes realer than real”. *Journalism practice*, London, v. 10, n. 1, p. 1-17, 2016. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17512786.2015.1006933>. Acesso em: 15 jul. 2020.

CANAVILHAS, J.; RIBEIRO, J.; MOURA, Z.-B. Desinformación en las elecciones presidenciales 2018 en Brasil: un análisis de los grupos familiares en WhatsApp. *El profesional de la información*, Espanha, v. 28, n. 5, p. 1-9, 2019. Disponível em: <https://revista.profesionaldelainformacion.com/index.php/EPI/article/view/epi.2019.sep.03>. Acesso em: 18 jul. 2020.

CHOLLET, F. *Deep Learning with Python*. New York: Manning Publications, 2018.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Estudo identifica principais fake news relacionadas à Covid-19 Brasil. *Fiocruz*, Rio de Janeiro, 21 maio 2020. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/estudo-identifica-principais-fake-news-relacionadas-covid-19>. Acesso em: 18 jul. 2020

GOODFELLOW, I.; BENGIO, Y.; COURVILLE, A. *Deep Learning*. Cambridge: The MIT Press, 2016.

KAO, A.; POTEET, S. R. *Natural Language Processing and Text Mining*. London: Springer Verlag, 2007.

MBADI, S. Panic Potential as a Feature to Improve the Performance of Social Media Fact Checkers during the COVID-19 Pandemic: 2020. *Review Article*, Austin, v. 46, p. 1-13, 2020. Supl. 1.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. *Página Informativa nº 5 Entenda a infodemia e a desinformação na luta contra a COVID-19*. Brasil: 2020. [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52054/Factsheet-Infodemic_por.pdf?sequence=14. Acesso em: 16 jul. 2020.

PÉREZ-DASILVA, J. A.; MESO-AYERDI, K.; MENDIGUREN-GALDOSPÍN, T. Fake news y coronavirus: detección de los principales actores y tendencias a través del análisis de las conversaciones en Twitter. *El profesional de la información*, Espanha, v. 29, n. 3, p.1-22, 2020. Disponível em: <http://www.elprofesionaldelainformacion.com/contenidos/2020/may/perez-meso-mendiguren.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2020.

RUBIM, A. A. C. Entre a pandemia e o pandemônio. In: CASTRO, D.; SENO, D. D.; POCHMANN, M. *Capitalismo e a covid-19 (85-90)*. São Paulo: [s. n.], 2020. p. 85-90. Disponível em: <http://abetrabalho.org.br/wpcontent/uploads/2020/05/LIVRO.CapitalismoxCovid19.pdf#page=47>. Acesso em: 19 jul. 2020.

SOUSA JÚNIOR, J. H.; RAASCH, M.; SOARES, J. C. *et al.* Da Desinformação ao Caos: uma análise das Fake News frente à pandemia do Coronavírus (COVID-19) no Brasil. *Cadernos de Prospecção*, Salvador, v. 13, n. 2, p. 331-346, 2020. Edição especial. Disponível em: <https://cienciasmedicasbiologicas.ufba.br/index.php/nit/article/view/35978/20912>. Acesso em: 20 jul. 2020.

TEMPLATE: COVID-19 pandemic data. In: WIKIPEDIA: the free encyclopedia. [San Francisco, CA: Wikimedia Foundation], 2020. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/Template:COVID-19_pandemic_data. Acesso em: 19 jul. 2020.

VARÃO, R. *Há alguma novidade na ideia de fake News?*. [Brasília, DF]: Observatório da Imprensa, 2019. Disponível em: [//bit.ly/2WlmrUo](http://bit.ly/2WlmrUo). Acesso em: 18 jul. 2020.

WIEDERMANN, G. Text Mining for Qualitative Data Analysis in the Social Sciences. *Springer Fachmedien*, Wiesbaden, 2016.

Introdução

As relações entre os organismos vivos e os microrganismos ocorrem desde os primórdios da humanidade. Algumas dessas interações são sinérgicas e simbióticas, enquanto outras são parasitárias e culminam em danos ao hospedeiro. Face ao exposto, os seres vivos estarão constantemente expostos a riscos, como por exemplo, na pandemia do SARS-CoV-2, causador da covid-19, doença cujo quadro culmina, muitas vezes, em uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), que apresenta um quadro clínico que varia de infecções assintomáticas a quadros respiratórios graves. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020) Bactérias, , parasitos – helmintos e protozoários, por exemplo –, vírus, príons, etc., são ferramentas importantes para o desenvolvimento das ciências biológicas e da saúde, bem como de outras áreas do conhecimento, em um contexto multidisciplinar e integrativo.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) vem discutindo, ao longo dos anos, as doenças classificadas como negligenciadas, tais como malária, doença de Chagas e leishmanioses, que são marcas constantes nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil e demais países da América Latina, do continente africano e alguns países asiáticos. (DIAS et al., 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011) Geralmente, essas doenças não recebem a devida atenção e investimentos do governo e da indústria química e farmacêutica para pesquisas de planejamento e desenvolvimento, com vistas à descoberta e comercialização de novos medicamentos. Ademais, com a expansão do contato com microrganismos, é notório o aumento da frequência de infecções virais emergentes, como ebola, zika, Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e, recentemente, em 2019, na China, o coronavírus 2019-nCoV. (KISELEV et al., 2020) Portanto, com o avanço de novas doenças emergentes, faz-se necessário investigar em pesquisas que visem à busca de novos tratamentos – eficazes e seguros para os pacientes –, em menor tempo e com custos reduzidos para o governo.

Senanayake (2020) informa que desenvolver novos medicamentos a partir do zero é um processo demorado e impraticável para enfrentar

o desafio global imediato. Nesse cenário, com a necessidade de reduzir o tempo e os custos nas pesquisas e desenvolvimento de fármacos, destaca-se o reposicionamento de fármacos, isto é, uma proposta de buscar novas utilizações para medicamentos aprovados ou compostos já existentes, fora da indicação clínica original, que, por algum motivo, tiveram sua pesquisa descontinuada. (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010; JOURDAN et al., 2020; PUSHPAKOM et al., 2019) O reposicionamento de fármacos é uma estratégia emergente em que os medicamentos existentes, que já foram testados com segurança em seres humanos, são reimplantados para combater doenças difíceis de tratar. Ferramentas biotecnológicas modernas têm fornecido informações valiosas para a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos. (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010) Estratégias de planejamento de fármacos baseado na estrutura do receptor e na estrutura do ligante são métodos empregados, atualmente, para a busca de novos fármacos. (ANDRICOPULO; SALUM; ABRAHAM, 2009; GUIDO; OLIVA; ANDRICOPULO, 2008; OLIVEIRA et al., 2018) Destaca-se que, embora o uso desses medicamentos reaproveitados individualmente possa, em última análise, não gerar um benefício clínico significativo, fármacos cuidadosamente combinados podem ser muito eficazes, como ocorreu com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) nos anos 1990. Essa mesma lógica se aplica, atualmente, para buscar alternativas terapêuticas no tratamento do coronavírus 2019-nCoV. (SENANAYAKE, 2020)

Ainda que o reposicionamento de fármacos tenha seu uso como estratégia de pesquisa e desenvolvimento definido em literatura a partir de 2004, essa prática já pôde ser observada no final dos anos 1990, com a readmissão da talidomida no mercado, tempos após a droga ter sido responsável por uma das maiores tragédias da medicina, ocorrida na década de 1960, quando foi indicada como antiemético para gestantes. (OLIVEIRA; LANG, 2018) Estudos subsequentes demonstraram que a talidomida pode exercer papel importante na inibição seletiva do fator de necrose tumoral (TNF- α), uma citosina que, em casos de hanseníase e mieloma múltiplo, é encontrada em níveis elevados. Com isso, em 1998, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o reposicionamento desse fármaco no mercado, sendo regularizada

a venda no Brasil em 2000 para o tratamento dessas duas enfermidades. (VIANNA et al., 2017) A talidomida também pode ser utilizada em caso de doenças crônico-degenerativas, como lúpus eritematoso sistêmico, discóide e cutâneo subagudo, doença enxerto contra hospedeiro e no tratamento de úlceras aftóide idiopáticas em pacientes portadores de HIV. (BRASIL, 2014; OLIVEIRA; QUADROS, 2020)

Outro exemplo relevante ocorrido na década de 1990 foi o reposicionamento do sildenafil, sintetizado inicialmente em 1985 como um candidato a medicamento anti-hipertensivo, apresentando, na etapa clínica, efeitos cardiovasculares insatisfatórios. Como efeito colateral inesperado, observaram-se ereções persistentes em vários voluntários durante o uso do fármaco. Esse resultado levou à sua aprovação e consequente sucesso no tratamento de pacientes portadores de disfunção erétil. Ao contrário da aspirina e da talidomida, que atuam em diferentes alvos biológicos, nas várias indicações para as quais foram aprovados e, portanto, podem ser descritos como pleiotrópicos, o sildenafil atua no mesmo alvo (PDE5) para tratar ambas as disfunção erétil e a hipertensão arterial pulmonar. (JOURDAN et al., 2020) Diante do exposto, nota-se que a descoberta de novas indicações de fármacos pode ser vista como marco inicial no seu reaproveitamento, tornando-se uma ferramenta importante como estratégia para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas frente a doenças negligenciadas, infecciosas, desordens neurológicas, alguns tipos de câncer e, com aplicação atual, no tratamento de doenças, especialmente as viroses emergentes.

Este capítulo propõe uma discussão sobre as estratégias inovadoras através de uma revisão da literatura acerca do uso de reposicionamento de fármacos, destacando diferentes estratégias e potenciais agentes terapêuticos pesquisados para o tratamento de enfermidades. Para a construção da fundamentação teórica, foram consultados livros e artigos científicos publicados e indexados nos bancos de dados do portal da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), Scielo e Pubmed, no período de 2005 a 2020. Os descritores e suas combinações utilizados para busca dos artigos nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa foram: “reposicionamento de fármacos”, “doenças negligenciadas”, “pesquisa

e desenvolvimento de fármacos”, “covid-19” e “coronavírus”. Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, inglês e espanhol e artigos na íntegra que retratassem a temática de forma integrativa.

Aspectos mercadológicos e técnicas de reposicionamento de fármacos

A descoberta de novas ferramentas farmacológicas é um processo oneroso, demorado e que envolve diversas etapas até a obtenção de um produto final com baixa toxicidade e eficácia e segurança adequadas. (PUSHPAKOM et al., 2019) A longa e complexa rota para a obtenção de um novo e inédito produto permeia o campo das inovações tecnológicas e científicas e, para um fármaco inédito, envolvendo os processos validação da finalidade, seleção de candidatos protótipos com atividade biológica, estudo de aspectos cinéticos, dinâmicos e toxicológicos, envolvendo ensaios clínicos e não clínicos, totalizando, pelo menos, 15 anos ininterruptos e o investimento de US\$ 2,6 bilhões de dólares até o produto chegar ao consumidor. (DIMASI, 2014)

Dependendo do estágio do processo de desenvolvimento do candidato a reaproveitamento, os custos regulatórios, por exemplo, da fase III, podem permanecer mais ou menos iguais para um medicamento reaproveitado em comparação com um novo medicamento com a mesma indicação fármaco-terapêutica, no entanto, pode haver economia substancial em custos para as fases I e II. Juntas, essas vantagens têm o potencial de resultar em um retorno sobre o investimento menos arriscado e mais rápido desenvolvimento de drogas reaproveitadas, com menor média custos associados. Depois que as falhas são contabilizadas, estima-se que os custos de trazer um medicamento reaproveitado para o mercado ficam na cifra de US\$ 300 milhões de dólares, em média, em comparação com cerca de US\$ 2 a 3 bilhões para uma nova entidade química. (NOSENGO, 2016)

O reposicionamento de medicamentos se baseia em duas bases científicas principais: a descoberta, através da elucidação do genoma humano, de que algumas doenças compartilham alvos biológicos comuns e o conceito de drogas pleiotrópicas. Em 2014, os medicamentos reposicionados geraram US\$ 250 bilhões em vendas em todo o mundo. (NAYLOR; SCHONFELD, 2015) Entre 2012 e 2017, houveram quase 40 colaborações relacionadas ao reaproveitamento de fármacos e, entre essas, cerca de 50% das colaborações ocorreram entre duas indústrias, focadas principalmente em doenças raras, com um aumento substancial de recursos, passando de US\$ 1 milhão a US\$ 100 milhões, em financiamento. (PILLAIYAR et al., 2020) Essa tendência deve ser seguida, nos próximos anos, uma vez que as doenças negligenciadas e emergentes continuam necessitando de pesquisas que invistam na busca por alternativas terapêuticas de tratamento. Recentemene, na busca de tratamentos para a SARS-CoV-2 e para a covid-19, inúmeros fármacos ressurgiram com perspectivas para ensaios clínicos, dentre os quais se destacam a hidroxicloroquina, ivermectina, azitromicina, ibuprofeno, nitazoxanida, ribavuirina, ritonavir, oseltamivir, remdesevir, enoxaparina, entre outros.

Nos últimos anos, a necessidade de novas abordagens para pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, combinada com o advento de repositórios de *big data* e métodos analíticos associados, gerou interesse no desenvolvimento de abordagens sistemáticas para o uso secundário de medicamentos, que passou a ser prática aplicada pela indústria farmacêutica. (CHA et al., 2018; WILKINSON; WILKINSON, 2015) Drogas reaproveitadas podem revelar novos alvos e caminhos que podem ser melhores explorados. (PUSHPAKOM et al., 2019) Os avanços impulsionados pela genômica, proteômica, transcriptômica e metabolômica permitiram aprofundar e trazer à luz um melhor conhecimento acerca de várias patologias, como doenças de cunho proliferativo e metabólico. (AGGARWAL et al., 2019; SHIM; LIU, 2014) Os fundamentos para o reaproveitamento de fármacos, através da integração da biologia de sistemas e bioinformática, dependem de conceitos básicos, pautados na atividade e descoberta de drogas *in silico*. (AGGARWAL et al., 2019;

PUSHPAKOM et al., 2019) Essa temática tem sido aplicada com o intuito da readequação de moléculas já consagradas sob o ponto de vista farmacológico-terapêutico. (BROWN; PATEL, 2017)

Pushpakom e demais autores (2019) indicam que três etapas são abordadas como estratégia metodológica para o reperfilamento terapêutico de fármacos candidatos, aplicando-se o seguinte *pipeline* de desenvolvimento:

1. Etapa 1: na qual é identificada e elencada a molécula candidata para uma determinada indicação (geração de hipótese);
2. Etapa 2: avaliação mecanicista do efeito da droga em modelos não clínicos;
3. Etapa 3: avaliação da eficácia nos ensaios clínicos de fase II, nesse caso, assumindo que existem dados de segurança suficientes dos estudos de fase I realizados como parte da indicação original.

É importante destacar que, na primeira etapa, de identificação do medicamento para uma indicação de interesse com um alto nível de confiança, é fundamental e mais útil empregar estratégias modernas a geração de hipóteses e inteligência artificial. (LIU et al., 2013; PATEL et al., 2013) Essas abordagens ou estratégias sistemáticas podem ser subdivididas em estratégias computacionais e experimentais, as quais estão sendo cada vez mais aplicadas de modo sinérgico. O redirecionamento de medicamentos com base em dados clínicos é abrangido nessas duas áreas amplas. (PUSHPAKOM et al., 2019)

Dentre as estratégias computacionais, podem ser destacadas as técnicas *in silico*, baseadas na bioinformática e quimioinformática – *docking* molecular, estudos das relações quantitativas entre estrutura e atividade/propriedade –, associação genética – similaridade de atividade molecular –, mapeamento de vias moleculares, análise clínica retrospectiva e novas fontes de dados. (BALLMAN, 2013; CHEN et al., 2015; GARRAWAY; VERWEIJ; KREEGER; LAUFFENBURGER, 2010; ZOU et al., 2015)

Quadro 1 – Abordagens usadas no reposicionamento de fármacos (estratégias e características)

Tipos de abordagens	Estratégias	Característica	Referência
Computacionais (estudos <i>in silico</i>)	<i>Docking</i> molecular	Abordagem baseada em estratégia computacional para prever complementaridade do local de ligação entre um ligante – por exemplo, um medicamento – e um alvo terapêutico, normalmente, uma proteína.	Kitchen e demais autores (2004) Kharkar, Warrior e Gaud (2014) Pagadala, Syed e Tuszynski (2017)
	Associação genética	Essa abordagem busca elucidar quais genes associados a uma doença podem ser potencial alvo para fármacos em reposicionamento.	Diniz (2017)
	Mapeamento de vias	Análise de redes de sinalização usando dados da doença, aspectos genéticos ou expressão de proteínas que possam ajudar na identificação e redirecionamento de alvos.	Alves e demais autores (2018)
	Análise clínica retrospectiva	Análise sistemática de prontuários eletrônicos de saúde, dados de ensaios clínicos e pós-comercialização, dados de vigilância que possam informar sobre o redirecionamento de medicamentos.	Cavalla e Singal (2012)
	Novas fontes de dados	Prospecção em larga escala <i>in vitro</i> da molécula do fármaco com dados de genômica vinculados a prontuários eletrônicos de saúde, biobancos e dados auto relatados dos pacientes, são novos caminhos para explorar o reaproveitamento de medicamentos.	Pushpakom e demais autores (2019)
Experimentais	Ensaio de ligação para identificar interações-alvo relevantes	Técnicas como a afinidade cromatográfica e espectrometria massa.	Brehmer e demais autores (2005)

Fonte: elaborado pelos autores.

Assim, as estratégias de abordagem de redirecionamento de medicamentos *in silico* têm como base a associação e/ou sobreposições no paradigma doença-gene-droga, no qual um grande quantitativo de dados sobre doença medicamentosa, expressão gênica – *microarray* ou *microarranjos* – ou interações proteína-proteína ou gene-proteína ou mapeamento da via de sinalização, estudos de associação genômica ampla, aprendizado de máquina. (KUMAR et al., 2019; PUSHPAKOM et al., 2019) É válido salientar, também, que os vários recursos e dados disponíveis podem ser aplicados na exploração baseada em bioinformática, seguida de validação experimental para qualquer possibilidade de reaproveitamento de medicamentos em qualquer doença. (DINIZ, 2017; IORIO; TAGLIAFERRI; DI BERNARDO, 2009)

Por outro lado, as estratégias experimentais exploram previsões baseadas na análise eficiente da literatura, similaridade de efeitos adversos triagem por similaridade de indicações, ensaios de ligação para identificar interações-alvo relevantes. (ALVES et al., 2018; AGGARWAL et al., 2019; PUSHPAKOM et al., 2019) O Quadro 1 apresenta os principais tipos de abordagens usadas no reposicionamento de fármacos.

Algumas bases de dados aplicadas ao reposicionamento de medicamentos

Os bancos de dados públicos são recursos importantes para o reposicionamento de medicamentos. Eles são baseados em informações hospedadas em redes, incluindo a Análise de Enriquecimento de Conjuntos de Genes (GSEA) para rede de similaridade médica. (SUBRAMANIAN et al., 2005) Nessa abordagem, as informações contidas nos bancos podem ser coletadas a partir de pesquisas, ensaios clínicos, relatórios de rótulos, usos e outros dados publicados. Então, com a ajuda da bioinformática e de suas ferramentas, bem como da inteligência artificial, redes de interação entre alvos e medicamentos são identificados. (KUMAR et al., 2019; PUSHPAKOM et al., 2019)

Estão descritos mais de uma centena de bancos de dados disponíveis para estudos de realinhamento de fármacos. Dentre os bancos de dados e suas aplicações, podem ser elencados:

1. ChemSpider: permite acesso a dados de estruturas químicas;
2. Orientations of Proteins in Membranes (OPM): permite obter arranjos espaciais de proteínas de membrana;
3. Protein Data Bank (PDB): contém informações sobre as formas tridimensionais de ácidos nucleicos e síntese de proteínas;
4. PubChem (BioAssay, Compound): apresenta dados sobre moléculas e suas atividades, obtidos em ensaios biológicos específicos;
5. ArrayExpress: armazena dados funcionais de experimentos de alto rendimento da genômica funcional;
6. BioGRID: apresenta dados de interações de proteínas e interações genéticas;
7. Gene Expression Omnibus (*GEO*) (*dataSets, Profiles*) e Online mendelian inheritance in men (OMIM): repositório de dados de genômica funcional, para rede de previsão de drogas e doenças;
8. MiRBase: é um banco de dados pesquisável de sequências de micro Ácido Ribonucleico (RNA) já publicadas;
9. MiR2Disease: fornece uma relação abrangente de microRNA desregulação em várias doenças humanas;
10. DrugBank: base de dados que combina dados detalhados – químicos e farmacológicos – de medicamento, com o objetivo global do fármaco.

Essas bases dão suporte no caso das estratégias *in silico* na quimioinformática e bioinformática. (LENFFER et al., 2006; LIU et al., 2013; PATEL et al., 2013; SEILER et al., 2007; XUE et al., 2018)

Além disso, tem-se as bases:

- a. Aggregated Computational Toxicology Resource (ACToR): repositório de dados de toxicidade química, riscos químicos potenciais para a saúde humana e o ambiente;
- b. ClinicalTrial.gov: banco de dados de registro e resultados de estudos clínicos já realizados e em andamento;
- c. The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGK): base abrangente de conhecimento sobre o impacto da variação genética na resposta a medicamentos;
- d. Food and Drug Administration (FDA): fonte de informação de fármacos aprovados para comercialização nos Estados Unidos;
- e. Pharmaceutical Collection (NPC): banco abrangente para triagem de alto rendimento de medicamentos aprovados;
- f. TTD: banco de dados de alvos terapêuticos;
- g. SFINX: para interações medicamentosas;
- h. SIDER: para efeitos colaterais dos medicamentos são algumas bases que dão suporte nas abordagens do tipo experimental. (WISHART et al., 2006; BARRETT et al., 2012; BENSON et al., 2012; PUSHPAKOM et al., 2019)

Desafios na aplicação das estratégias para reposicionamento de medicamentos

O impulso dado pela readequação de medicamentos utilizados com finalidade terapêutica diferente da originalmente desenvolvida tem possibilitado grandes benefícios no campo das ciências médicas e farmacêuticas. Entretanto, algumas dificuldades na aplicação de estratégias devem ser consideradas. Nas abordagens *in silico*, nas áreas de quimioinformática e bioinformática, algumas limitações são reportadas, como a falta de conhecimento estrutural de alvos e ligantes (fármacos), de proteínas importantes não totalmente elucidadas no aspecto fisiológico e a dependência da qualidade dos meios utilizados para obter perfis de atividade molecular, o que pode levar a falsos positivos dessas

interações. (DUDLEY et al., 2011; ZHAO; IYENGAR, 2012) Outro ponto importante que pode ser destacado em relação aos desafios e limitações até o momento encontrados para o reposicionamentos de medicamentos refere-se às informações incompletas nas bases de dados referentes aos perfis de origem molecular para medicamentos e doenças, gerando resultados imprecisos para o fármaco e doença estudada, além da qualidade de meios empregados na obtenção de perfis de atividade molecular, tornando a análise imprecisa. (WU; WANG; CHEN, 2013)

Importante considerar, ainda, que, no caso de doenças órfãs e negligenciadas, em abordagens experimentais associadas às análises computacionais, pode-se considerar a desvantagem de previsões limitadas pelo fato de não existem tratamentos nem informações de perfil de eventos adversos ou efeitos colaterais associados. (CAVALLA; SINGAL, 2012; CHEN, 2013; HURLE, et al., 2013; PUSHPAKOM et al., 2019; WU; WANG, 2013) Outro ponto que deve ser considerado, em termos de dificuldades na obtenção de informações precisas dessas ferramentas, é que as relações com muitas variáveis consideradas complexas quanto à recomendação de um fármaco para uma doença específica, há dificuldade para a delimitação de informações para o binômio fármaco-doença, não havendo representação abrangente e sistemática das indicações terapêuticas.

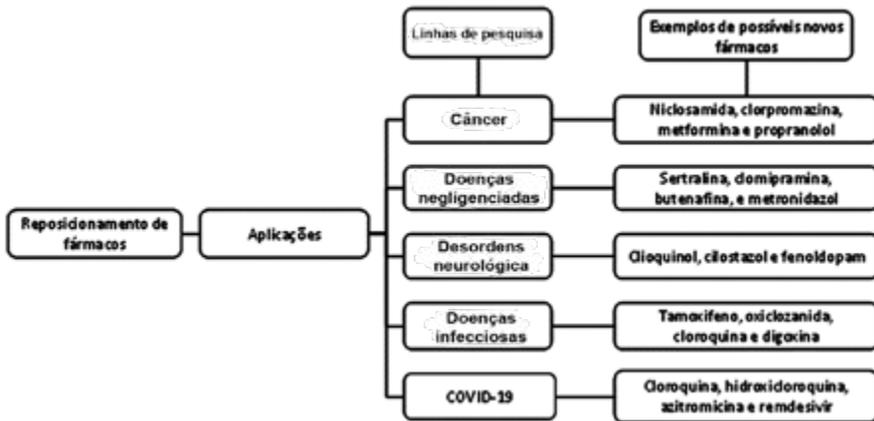
De modo mais específico, o sistema de controle de redirecionamento de medicamentos (DeCoST) é uma plataforma desenvolvida para a readequação de fármacos, que englobando várias limitações nos bancos de dados, como variação no número de cópias do gene de interesse, mutações e falta de referência para a faixa normal de expressão gênica em diferentes doenças. (NGUYEN et al., 2018)

Reposicionamento de fármacos: aspectos químicos e aplicações clínicas

Além do citrato de sildenafil e da talidomida, citados anteriormente, a literatura descreve vários exemplos de estudos relacionados ao

reposicionamento de fármacos. Alguns são exemplos de medicamentos já consolidados no mercado e outros com potenciais para novas aplicações. Destacam-se os reposicionamentos relacionados à busca de fármacos anticancerígenos, antibióticos e antivirais, ativos no tratamento de doenças negligenciáveis e desordens neurológicas (Figura 1).

Figura 1 – Principais linhas de pesquisa em reposicionamento de fármacos



Fonte: elaborada pelos autores.

Reposicionamento de fármacos para tratamento do câncer

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo e mesmo com os esforços para desenvolver novos medicamentos oncológicos, o processo é demorado e demanda grande custo. Devido à disponibilidade de ensaios de rastreamento baseados em células-alvo, o reaproveitamento de fármacos surge como uma alternativa atraente, podendo-se citar como exemplo de reposicionamento bem-sucedido, no desenvolvimento de novos candidatos a agentes antineoplásicos, a gemcitabina. (MASUDA et al., 2020; SHIM; LIU, 2014) A gemcitabina foi

concebida no início dos anos 1980 como um antiviral, porém, os testes pré-clínicos já demonstravam atividade antileucêmica. Atualmente, a substância é conhecida por sua atividade citotóxica frente a células de câncer de colón, bexiga, mama e pulmão. (CELIA et al., 2011; KANG et al., 2015) Esse fármaco atua inibindo a síntese de Ácido Desoxirribonucleico (DNA), ocorrida por meio da substituição de um dos blocos de construção de ácidos nucleicos durante o seu processo de replicação, impedindo a replicação da célula cancerígena. (DYAWANAPALLY; KUMAR; CHOURASIA, 2017)

Constantemente, novas pesquisas vêm surgindo, com o intuito de ampliar cada vez mais as possibilidades terapêuticas frente aos mais variados tipos de câncer. Os fármacos niclosamida, metformina e propranolol são exemplos promissores para o reposicionamento como agentes quimioterápicos. Desde a década de 1960, a niclosamida vem sendo utilizada como anti-helmíntico oral. Além disso, tem apresentado importante atividade frente a infecções virais, bacterianas, e, principalmente, ação citotóxica face a células cancerígenas de diversos tipos, como próstata, ovário, mama, pulmão e, principalmente, no câncer colorretal, devido ao seu efeito em inúmeras vias de sinalização. (BARBOSA et al., 2019; CHEN et al., 2017)

A niclosamida, avaliada em estágio clínico fase II, atua retardando o crescimento de células neoplásicas colorretais, tendo como alvo principal as vias de sinalização celular, como, por exemplo, a WNT dependente de betacatenina, degradando componentes celulares por autofagia. Atualmente, nenhuma droga presente no mercado para o tratamento de câncer de colón tem como alvo a via em questão, fator que eleva ainda mais a importância desse fármaco. (NEWTON, 2019) Estudos demonstram que a ocorrência de metástases pode ser reduzida pelo uso de betabloqueadores em casos de câncer de mama, próstata, ovário, melanoma e cólon, por mecanismo ainda não esclarecido. Por essa razão, o propranolol, betabloqueador não seletivo, tem sido cogitado como opção contra as neoplasias citadas, por exibir bons resultados em ensaios clínicos. (CHANG et al., 2015)

Outro exemplo relevante diz respeito à metformina e sua atividade antineoplásica, demonstrada *in vivo* e *in vitro*, apontando a sua utilização como possível coadjuvante no tratamento de alguns tipos de câncer, como câncer de próstata, mama, colorretal e pancreático. Para essa ação, ainda não há um mecanismo elucidado. Contudo, acredita-se que o medicamento atua diretamente, inibindo a via AMPK/mTOR, envolvida na síntese proteica ou, de forma indireta, por consequência de sua capacidade de reduzir os níveis de glicose no sangue e sua atividade anti-inflamatória. (COYLE et al., 2016; WAN et al., 2018) Além dos fármacos citados, outras drogas estão em fase de estudos, como o ácido valpróico, com potencial uso no tratamento do câncer de bexiga, mama, tireoide e próstata e o astemizol e clorpromazina, com atividade frente ao glioblastoma. (ABBRUZZESE et al, 2020; SHAH; STONIER, 2019)

Reposicionamento de fármacos para doenças negligenciadas

Doenças negligenciadas são enfermidades que possuem relação direta com as condições de pobreza e baixo desenvolvimento da população de países tropicais. Pode-se citar, como exemplos, a leishmaniose, malária, doença de Chagas, esquistossomose, entre outras. (NICOLETTI; SILVA, 2013) O interesse por novas alternativas com reduzidos investimentos na produção impulsiona o emprego da metodologia de reaproveitamento de fármacos em função do baixo retorno financeiro do investimento nesse tipo de doença. Nesse sentido, a literatura mostra estudos em andamento, evidenciando a possibilidade de emprego da sertralina, clomipramina e butenafina para o tratamento da leishmaniose e o imatinibe e metronidazol para casos de doença de Chagas.

Leishmaniose

Parte das drogas empregadas para o tratamento da leishmaniose possui como origem o reaproveitamento de fármacos já existentes.

A exemplo de moléculas já reposicionadas para esse fim estão a anfotericina B e miltefosina. A anfotericina B é um macrólido, isolado a partir do acetomiceto *Streptomyces nodoso*, desenvolvido e comercializado, inicialmente, como um antifúngico. Por possuir afinidade pelo ergosterol, um esterol presente na membrana celular dos fungos e *Leishmania spp*, é também atribuída a este fármaco atividade antileishmanial, tendo como mecanismo de ação a capacidade de se ligar ao ergosterol, alterando a permeabilidade de membrana, levando ao desequilíbrio osmótico do parasita, tendo como consequência a apoptose celular. (BRAGA, 2019; LANZA et al., 2019)

A miltefosina foi sintetizada originalmente como um antineoplásico, atuando como um inibidor da biossíntese da fosfatidilcolina, reduzindo seus níveis e, conseqüentemente, levando à apoptose de células neoplásicas em câncer de mama e linfomas cutâneos. (BLITTEERSWIJK; VERHEIJ, 2008) Desde 2002, a droga é utilizada no tratamento da leishmaniose humana, atuando através de um mecanismo indireto de morte celular, semelhante à apoptose, e à redução da síntese de proteínas, DNA e RNA. (LANZA et al., 2019) Até então, existem poucos fármacos disponíveis para o tratamento da leishmaniose. Diante disso, a busca por novas alternativas torna-se cada vez mais relevante, e estudos recentes apontam alguns fármacos em potencial para serem reposicionados, a exemplo dos antidepressivos sertralina e clomipramina e o antifúngico butenafina. (LIMA et al., 2018; SOUZA et al., 2016)

A butenafina, agente antifúngico, provoca a interrupção dos estágios iniciais da biossíntese do ergosterol, promovendo a degradação de membranas de . Como dito anteriormente, o ergosterol é um componente importante da membrana celular de e de células de *Leishmania*. Por essa razão, a droga apresenta efeito leishmanicida em formas promastigota e amastigota de *L. amazonensis* e *L. braziliensis*. (SOUZA et al., 2019) A sertralina é um Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina (ISRS), com usos terapêuticos variados, que vão desde o manejo da depressão até o tratamento da dor crônica. (KATZUNG; TREVOR, 2017) Sua ação letal frente a parasitas de *L. infantum*, agente etiológico da leishmaniose visceral, tem sido investigada e, como resultado, a droga

se mostrou capaz de induzir ao desacoplamento da respiração, redução do nível de Adenosina Trifosfato (ATP) e estresse oxidativo no parasita, causando uma desordem metabólica nele e reduzindo, assim, a carga parasitária. (ROMANELLI et al., 2019)

Outro antidepressivo que demonstrou atividade seletiva frente ao parasita *L. amazonensis* foi a clomipramina, ocasionando despolarização mitocondrial que, somada à inibição da tripanotiona redutase, levam à indução de forte estresse oxidativo. Nas formas promastigotas, observa-se lipoperoxidação, permeabilização da membrana plasmática e marcas de apoptose. Já em formas amastigotas, nota-se um estresse energético com redução de ATP. Com isso, o medicamento demonstra atividade contra ambas as formas do parasita. (RODRIGUES et al., 2019) Além dos antidepressivos e antifúngicos citados, outros estudos envolvendo diversas classes de medicamentos estão sendo realizados para a obtenção de novos fármacos, entre eles antibióticos (tetraciclina e rifampicina), anti-hipertensivos (verapamil, amlodipino e nifedipino) e antiparasitários (ivermectina e cloroquina). (NETO et al., 2018)

Doença de Chagas

Até o momento, o benznidazol e o nifurtimox são os únicos medicamentos disponíveis para o tratamento da doença de Chagas. Devido a esse fato, tem-se realizado esforços constantes para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas, incluindo-se o reposicionamento de substâncias, como a sertralina, imatinibe e metronidazol. (BELLERA et al., 2020; MIRANDA; SAYE, 2019)

Assim como ocorrido com a leishmaniose, estudos *in vitro* têm sido realizados com a sertralina, obtendo-se eficácia contra formas amastigotas do *Tripanossoma cruzi*. Esse fármaco se mostrou capaz de induzir alterações na integridade mitocondrial do parasita, afetando seu metabolismo bioenergético. Abordagens *in silico* sugerem que a enzima isocitrato desidrogenase, presente no *T. cruzi*, é um alvo potencial para a droga. (FERREIRA et al., 2018; SANGENITO et al., 2019) Estudos com o imatinibe e metronidazol também vêm sendo realizados.

O imatinibe é um fármaco inibidor da tirosinacina, indicado para o tratamento de diversas neoplasias, como a leucemia mieloide crônica e tumores gastrointestinais. Recentemente, vêm apresentando efeito tripanossomicida em formas amastigotas e tripomastigotas do *T. cruzi* e uma considerável redução da viabilidade celular do parasita quando combinado com o benznidazol. (SIMÕES-SILVA et al., 2019)

Em adição, o metronidazol é um antimicrobiano de amplo espectro e agente antiprotozoário avaliado *in vitro* e *in vivo* para a terapia da doença de Chagas, com resultados promissores, assim como o imatinibe, em associação com o benznidazol. Esses fármacos combinados apresentaram como principal resultado a redução das alterações cardíacas ocasionadas pelo parasita, impedindo a mortalidade dos animais testados. (SIMÕES-SILVA et al., 2017)

Desordens neurológicas: doença de Parkinson, Alzheimer e esclerose múltipla

O reposicionamento de fármacos nesse seguimento tem apresentado resultados importantes, tanto em perspectivas futuras quanto em medicamentos desenvolvidos a partir dessa estratégia, podendo-se citar, como exemplo, a amantadina, antiviral reaproveitado para o tratamento da doença de Parkinson. (CLOUT et al., 2019) A amantadina, devido ao seu efeito inibitório em cepas de influenza vírus, foi empregada como um agente profilático em 1966, contra a gripe asiática e, dez anos depois, para casos de influenza A, estabelecendo-se como fármaco antiviral. O uso desse fármaco para o tratamento do Parkinson surgiu de estudos realizados com o intuito de relacionar a incidência da patologia com a infecção por influenza. Entretanto, não foi encontrada qualquer conexão. Posteriormente, constatou-se que pacientes acometidos com o Parkinson, quando em uso de amantadina para a gripe, tinham seus sintomas diminuídos, mas eles voltavam a aparecer quando o fármaco era suspenso, fatos que deram início aos ensaios clínicos da droga e, posteriormente, levaram ao seu sucesso como terapia para a doença. (HUBSHER; HAIDER; OKUN, 2012)

Outros reposicionamentos de fármacos para o tratamento de doenças neurológicas estão em fase de estudos, principalmente para a doença de Alzheimer, a exemplo do cilostazol, probucol, telmisartan e dabigatran, e para a esclerose múltipla, como o fenoldopam e pramipexol. Estima-se que 40% dos ensaios clínicos em curso, no momento, para a doença de Alzheimer, utilizem o método de reposicionamento de fármacos. Neles, fármacos como o cilostazol, probucol, telmisartan e dabigatran têm sido empregados. (IHARA; SAITO, 2020)

O cilostazol é um fármaco antiplaquetário que atua inibindo a fosfodiesterase III, utilizado na prevenção de acidentes vasculares cerebrais, e tem atraído muita atenção no tratamento do declínio cognitivo por possuir grande afinidades com os mensageiros intracelulares 3'5'-adenosina-monofosfato-cíclico (AMPC) e o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), relacionados à modulação de condições neurodegenerativas. Por essa razão, esse fármaco é considerado promissor no tratamento de deficiências cognitivas relacionadas à idade. (YANAI; ENDO, 2019) Outro exemplo é o anticoagulante dabigatran, que também possui ação frente ao declínio cognitivo, ocasionado redução, a longo prazo, da extensão de placas amiloides, quantidade de micróglia fagocítica e células T infiltradas, componentes que, em excesso no cérebro, podem levar a doenças neurológicas. (CANTELI et al., 2019)

Por haver uma proposição de que a deposição beta-amiloide seja um fator de início da doença de Alzheimer, a hipótese amiloide representa um dos tratamentos mais promissores. O clioquinol e o probucol são exemplos de fármacos que apresentam propriedade anti-amiloide. O clioquinol é um quelante de cobre, ferro e zinco indicado como antibacteriano e antifúngico. Em estudos de fase II, ele mostrou-se bem tolerado, capaz de reduzir os níveis plasmáticos de beta-amiloide e elevar os níveis de zinco, conseqüentemente ocasionando uma menor taxa de deterioração cognitiva. (SANT'ANA et al., 2018)

O probucol, por sua vez, é um fármaco utilizado no tratamento de pacientes com hipercolesterolemia e que atua diminuindo a carga amiloide. Supõe-se que ele realize essa ação através da supressão do estímulo à biossíntese de beta-amiloides, reduzindo a disponibilidade da

lipoproteína beta-amiloide apoB apolipoproteína, responsável por transportar colesterol para os tecidos, que, indiretamente, compromete a integridade cerebrovascular e intensifica a amiloidose. (GAMARALLAGE et al., 2012) Por fim, o telmisartan é um fármaco indicado para o tratamento da hipertensão arterial, tendo como principal mecanismo o bloqueio do receptor I, da angiotensina II, capaz de induzir ações inflamatórias nas células gliais, influenciando a inflamação cerebral, quadro característico do Alzheimer. Com a atividade da angiotensina reduzida, é possível que haja uma intervenção na progressão da doença com a administração desse medicamento. (TORIKA et al., 2016)

A esclerose múltipla é uma patologia crônica e autoimune caracterizada como uma doença neurológica em que as células de defesa do organismo atacam o próprio Sistema Nervoso Central (SNC) e Periférico (SNP). Atualmente, a abordagem terapêutica empregada envolve imunomoduladores e imunossupressores e, por tratar de uma doença ainda incurável, demanda a busca por novos fármacos. Com base nisso, pesquisas atuais sugerem a possibilidade de reaproveitamento de medicamentos com ação dopaminérgica, que vêm demonstrando boa eficácia. Sabe-se que a esclerose múltipla envolve o processo de desmielinização, relacionado a uma reação inflamatória que pode ser inibida pela dopamina através da interrupção da produção de interleucinas (IL-17) e Interferon-gama (IFN- γ) por células mononucleares do sangue periférico. Como exemplos de fármacos que apresentam essas ações, citam-se o anti-hipertensivo fenoldopam e o antiparkinsoniano pramipexol. (MARINO; COSENTINO, 2016) Fármacos, como os antidepressivos clomipramina e fluoxetina, têm sido avaliados como possíveis novas potencialidades para o tratamento da esclerose múltipla (GRECH et al., 2019), assim como o expectorante ambroxol, o anti-diabético exenatida para o Parkinson (ATHAUDA; FOLTYNIE, 2018) e, ainda, o salbutamol, agonista dos receptores adrenérgicos β_2 , para o Alzheimer. (WILLIAMS et al., 2019)

Doenças infecciosas

Existem poucos programas de desenvolvimento para medicamentos anti-infecciosos, por apresentarem, assim como as doenças negligenciadas, um mercado considerado pouco lucrativo. Assim, o reposicionamento de fármacos apresenta uma estratégia atraente para atender às necessidades clínicas nessa área. Um medicamento em potencial é o tamoxifeno, originalmente desenvolvido como contraceptivo, porém ineficaz para tal função. Posteriormente, ele foi investigado para o câncer de mama, e observou-se resultado positivo com relação à sua capacidade de se ligar a receptores de estrogênio, sendo reposicionado para tratar pacientes portadoras de glioblastoma. (MONTTOYA; KRYSAN, 2018) Atualmente, vem sendo cogitada a possibilidade do reposicionamento, para atuar em combinação com a anfotericina B no tratamento da criptococose, doença causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans* e disseminada por meio das fezes de aves. (HAI et al., 2019)

Estudos com os anti-helmínticos niclosamida e oxiclozanida demonstraram que ambos os fármacos apresentaram atividade bacteriostática e bactericida, respectivamente, frente ao *S. aureus* resistente à metilina. Esses fármacos inibiram o crescimento bacteriano, e a oxiclozanida tem como diferencial o ataque ao envelope celular da bactéria, fator que reduz a possibilidade do surgimento de resistência microbiana, tornando-o um candidato em potencial para o tratamento de infecções estafilocócicas. (RAJAMUTHIAH et al., 2015)

Devido a surtos recentes relacionados a vírus emergentes, alguns fármacos vêm apresentando possibilidade de reaproveitamento, como antivirais de amplo espectro, podendo-se citar como exemplos a cloroquina, com indicação inicial para o tratamento de malária, lúpus e artrite, bem como a digoxina, indicado para casos de arritmia ventricular. A cloroquina mostra potente atividade *in vitro* contra uma ampla gama de vírus, porém, *in vivo*, possui efeito antiviral limitado. Contudo, ainda sim, pode vir a contribuir no controle de doenças virais, a exemplo dos estudos iniciados contra o coronavírus. Ensaios *in vitro* demonstraram que a digoxina afetou a replicação do citomegalovírus humano e herpes

simplex, alterando o processamento do RNAm e bloqueando a replicação da síntese do DNA viral. (SERRADILLA; RISCO; PACHECO, 2019) Mesmo com as opções disponíveis no mercado e o crescente potencial de fármacos a serem reposicionados, as infecções virais ainda carecem de opções que forneçam tratamento específico em casos de vírus antigos, que oferecem resistência aos antivirais usuais e, principalmente, os vírus emergentes, como é o caso do novo coronavírus (Sars-CoV-2). (MERCORELLI; PALÚ; LOREGIAN, 2018)

SARS-CoV-2 (covid-19)

Com a pandemia ocasionada pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2, e diante da ausência de vacinas, tem-se lançado mão do reposicionamento de fármacos na tentativa de obter alternativas terapêuticas eficazes com maior rapidez. Nesse contexto, medicamentos antivirais, antimaláricos, anti-helmínticos, anti-inflamatórios, antineoplásicos, dentre outros, têm sido submetidos a testes pré-clínicos e clínicos na tentativa de obter alternativas terapêuticas. (PAWAR, 2020) Dentre os fármacos amplamente discutidos, destacam-se a cloroquina e hidroxiclороquina, ambos inicialmente desenvolvidos como antimaláricos e, posteriormente, reposicionados para o tratamento do lúpus eritematoso e artrite reumatoide, por inibirem a produção de citocinas e modulação de moléculas coestimuladoras. (PLANTONE; KOUDRIAVTSEVA, 2018; RAINSFORD et al., 2015)

Com os crescentes casos de zika, influenza, ebola, chikungunya e SARS-CoV-1 – ocorridos na China em 2002 –, novos ensaios foram realizados com o intuito de avaliar a atividade antiviral destes fármacos. (FERNER; ARONSON, 2020) Diante da pandemia ocasionada pelo novo coronavírus e com base na potencial ação antiviral demonstrada por ambos os fármacos frente ao SARS-CoV-2, que está relacionada à sua capacidade de inibir a replicação viral, diversos estudos vêm sendo conduzidos, porém, sem comprovação conclusiva de eficácia clínica e segurança. (WANG et al., 2020) Alguns fármacos antivirais estão sendo investigados, mas ainda sem dados conclusivos que apoiem seu

uso clínico no uso contra a covid-19. O remdesivir está, atualmente, em ensaio clínico de fase III, com resultados promissores em pacientes hospitalizados, pois inibe a replicação do SARS-CoV-2 através da interrupção da transcrição do RNA viral. A combinação dos fármacos com ação anti-HIV, como lopinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir, tem se mostrado promissora, porque esses antivirais atuam inibindo a protease Mpro, enzima importante para a codificação de proteínas e crescimento viral. O oseltamivir, empregado no tratamento da influenza tipo A e B, também foi testado, demonstrando atividade limitada frente ao SARS-CoV-2. (SANDERS et al., 2020; SRINIVAS; SACHA; KOVAL, 2020; STOWER, 2020)

Em busca de uma ação antiviral eficiente, o reposicionamento de fármacos antibióticos e antiparasitários tem sido uma opção importante, devido à similaridade de mecanismos dos agentes frente aos agentes etiológicos, buscando fármacos que inibam a replicação viral ou causem danos à membrana protetora dos vírus, assim como é feito em parasitas e bactérias. O antibiótico azitromicina também tem apresentado bom potencial *in vitro* para infecções graves no trato respiratório, atuando como reforço positivo na terapia em conjunto com a hidroxicloroquina, sendo uma alternativa promissora. É importante considerar que os estudos em humanos indicou a possibilidade do uso dessa associação causar arritmias cardíacas. (JEAN; LEE; HSUEH, 2020)

Entre os antiparasitários, destacam-se a niclosamida, nitazoxanida e a ivermectina. O antiparasitário niclosamida apresenta capacidade de inibir a replicação viral de uma vasta gama de vírus emergentes, sendo, portanto, um potencial candidato a ensaios frente à covid-19. Da mesma forma, a nitazoxanida também vem sendo cogitada, devido à sua ação antiviral de amplo espectro e por já ser um candidato ao tratamento do agente etiológico da síndrome respiratória do Oriente Médio, a MERS-CoV. (RAMESHRAD et al., 2020) A ivermectina é uma lactona macrocíclica semissintética da classe das avermectinas, indicada para uso veterinário e humano. Ela foi testado *in vitro*, obtendo-se resultado de redução em 99% da carga viral em apenas 48 horas, mas as doses altas calculadas para a ação em humanos resultam em uma complicação para a utilização do fármaco. (CALY et al., 2020)

No grupo dos medicamentos imunomoduladores, estão o tocilizumabe, sarilumabe e emapalumabe, anticorpos monoclonais utilizados no tratamento da artrite reumatoide, com eficácia e segurança bem estabelecidas. Eles não possuem atividade antiviral, mas atuam antagonizando a ligação da IL-6, citocina envolvida na resposta inflamatória presente nos casos mais graves de covid-19. (CILIBERTO; MANCINI; PAGGI, 2020) Diante do cenário pandêmico ocasionado pelo SARS-CoV-2, inúmeras tentativas de reaproveitamento de fármacos vêm sendo realizadas. Mesmo que alguns sejam apresentados como promissores, novos estudos com maior número de pacientes ainda se fazem necessários para que os resultados se consolidem. (ROSA; SANTOS, 2020)

Perspectivas e conclusões: vivenciando o futuro

Com base nas discussões promovidas neste capítulo, destaca-se que o reposicionamento de fármacos é uma ferramenta multidisciplinar e integrada às diversas áreas do conhecimento, dentre as quais se destacam as ciências da saúde e biológicas, a bioinformática, administração e gerenciamento de recursos e, ainda, alinhado às ciências humanas, posto que a sociedade se adequa às interações entre os organismos vivos e seus impactos sobre a vida. Por essas razões, entender os processos de planejamento, desenvolvimento e produção de fármacos é algo complexo e que necessita de uma abordagem crítica e científica. O uso de estratégias e ferramentas para o reperfilamento de medicamentos tem agilizado os processos de inovação, contribuindo para a pesquisa e desenvolvimento, com ideias inovadoras e novos conceitos. O fármaco redirecionado já qualificado nas fases iniciais da triagem torna o novo objetivo mais viável no tocante ao custo de desenvolvimento. A identificação de possíveis alvos, vias e medicamentos é tida como a maneira mais eficaz de reposicioná-los.

O aprimoramento e ampliação das bibliotecas de compostos e dados técnicos podem impulsionar ainda mais a indústria farmacêutica no achado de novas possibilidades terapêuticas. Além disso, o aprofundamento do estudo dos alvos e o melhor conhecimento das possibilidades

de ligação fármaco-alvo podem tornar o processo de reperfilamento de fármacos mais ágil, seguro e econômico nos próximos anos, beneficiando sobremaneira a sociedade. Ainda, melhorias nas plataformas integradoras para análise de dados podem trazer benefícios do *big data* em relação à identificação e oportunidades de reaproveitamento, assim como soluções tecnológicas avançadas que possam e ajudar a integrar diferentes tipos de dados ômicos.

Outra perspectiva a ser alcançada é a simplificação de processos de acesso a informações e melhor integração entre os dados não clínicos e clínicos – fases II-IV, patrocinados pela indústria –, oriundos das pesquisas de desenvolvimento dos medicamentos, permitindo que cientistas e pesquisadores externos à pesquisa possam explorar novas descobertas nos dados que poderiam abrir oportunidades de redirecionamento, em particular para programas descontinuados. As oportunidades de financiamento para iniciativas de reaproveitamento de medicamentos em geral, incluindo financiamento de tecnologia apropriada, apoiando acesso ao composto e compartilhamento de informações presentes nas bibliotecas e aplicação dessas pesquisas para doenças órfãs e negligenciadas, é um ponto a ser alcançado nos próximos anos.

Buscar novas utilizações de medicamentos aprovados ou compostos já existentes, fora da indicação clínica original, que, por algum motivo, teve sua pesquisa descontinuada, é a proposta dessa técnica, que surgiu com o propósito inovador. Nesse cenário, em tempos de pandemia e doenças emergentes, bem como frente às doenças negligenciadas e distúrbios neurodegenerativos, a necessidade de redução de tempo e custos nas pesquisas e desenvolvimento de fármacos é primordial. Técnicas baseadas em modelagem molecular, estudos *in silico* e bioconformacionais refletem os avanços na busca de soluções rápidas – às vezes –, para problemas reais. Com o avanço de novas doenças emergentes, a exemplo da covid-19, causada pelo SARS-CoV-2, faz-se necessário investir em pesquisas visando à busca de novos tratamentos – eficazes e seguros para os pacientes –, em menor tempo e com custos reduzidos para o governo e população. Sendo assim, é importante implementar medidas que incentivem o redirecionamento de fármacos, como melhores períodos de exclusividade de dados para indicações, acordos de

royalties com empresas genéricas ou outras alterações legislativas para garantir que haja oportunidade suficiente para recuperar investimentos em programas de redirecionamento.

Referências

- ABBRUZZESE, C.; MATTEONI, S.; PERSICO, M. *et al.* Repurposing chlorpromazine in the treatment of glioblastoma multiforme: analysis of literature and forthcoming steps. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, London, v. 39, n. 26, p. 1-3, 2020. Disponível em: <https://jccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-020-1534-z>. Acesso em: 3 set. 2020.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução – RDC Nº 356, de 23 de março de 2020. Dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a fabricação, importação e aquisição de dispositivos médicos identificados como prioritários para uso em serviços de saúde, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, ano 158, n. 56-B, p. 5, 23 mar. 2020. Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-356-de-23-de-marco-de-2020-249317437>. Acesso em: 9 jul. 2020.
- AGGARWAL, S.; VERMA, S. S.; AGGARWAL, S. *et al.* Drug repurposing for breast cancer therapy: Old weapon for new battle. *Seminars in Cancer Biology*, London, v. 68, n. 8-20, 2019. Disponível em: <https://jccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-020-1534-z>. Acesso em: 3 set. 2020.
- ALVES, V. M.; BRAGA, R. C.; MURATOV, E. N. *et al.* Cheminformatics: an introduction. *Química Nova*, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 202-212, 2018.

ANDRICOPULO, A. D.; SALUM, L. B.; ABRAHAM, D. J. Structure-based drug design strategies in medicinal chemistry. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, [s. l.], v. 9, n. 9, p.771-790, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19754394/>. Acesso em: 12 set. 2020.

ATHAUDA, D.; FOLTYNIE, T. Drug Repurposing in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, London, v. 32, n. 8, p. 747-761, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30066310/> /. Acesso em: 3 set. 2020.

BARBOSA, E. J.; LOBENBERG, R.; ARAÚJO, G. L. B. *et al.* Niclosamide repositioning for treating cancer: Challenges and nano-based drug delivery opportunities. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, New York, v. 141, p. 58-69, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19754394/>. Acesso em: 15 set. 2020.

BARRETT, T.; WILHITE, S. E.; LEDOUX, P. *et al.* NCBI GEO: archive for functional genomics data setsupdate. *Nucleic Acids Research*, London, v. 41, n. 1, p. 991-995, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23193258/>. Acesso em: 3 set. 2020.

BELLERA, C. L.; ALBERCA, L. N.; SBARAGLINI, M. L. *et al.* In Silico Drug Repositioning for Chagas Disease. *Current Medicinal Chemistry*, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 662-675, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31622200/>. Acesso em: 3 set. 2020.

BENSON, D. A.; CAVANAUGH, M.; CLARK, K.; KARSCH-MIZRACHI, I.; LIPMAN, D. J.; OSTELL, J. GenBank. *Nucleic Acids Res.*, London, v. 41, p. 36-42, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31622200/>. Acesso em: 23 set. 2020.

BLITTERSWIJK, W. J.; VERHEIJ, M. Anticancer alkylphospholipids: mechanisms of action, cellular sensitivity and resistance, and clinical prospects. *Current Pharmaceutical Design*, Hilversum, v. 14, n. 21,

p. 2061-2074, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18691116/>. Acesso em: 23 ago. 2020.

BRAGA, S. S. Multi-target drugs active against leishmaniasis: A paradigm of drug repurposing. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Paris, v. 183, p. 111660-111668, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523419308049>. Acesso em: 23 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Talidomida: orientação para o uso controlado*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014.

BREHMER, D.; GREFF, Z; GODL, K. *et al.* Cellular targets of gefitinib. *Cancer Research*, Philadelphia, v. 65, p. 379-382, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15695376/>. Acesso em: 9 jul. 2020.

BROWN, A. S.; PATEL, C. J. MeSHDD: Literature-based drug-drug similarity for drug repositioning. *Journal of the American Medical Informatics Association*, Philadelphia, v. 24, n. 3, p. 614-618, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391732/>. Acesso em: 9 jul. 2020.

CALY, L.; DRUCE, J. D.; CATTON, M. G. *et al.* The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, Amsterdam, v. 178, p. 104787-104803, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011>. Acesso em: 11 abr. 2020.

CANTELI, M. C.; KRUYER, A.; NUEDA, I. F. *et al.* Long-Term Dabigatran Treatment Delays Alzheimer's Disease Pathogenesis in the TgCRND8 Mouse Model. *Journal of the American College of Cardiology*, New York, v. 74, n. 15, p. 1910-1923, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601371/>. Acesso em: 11 abr. 2020.

CAVALLA, D.; SINGAL, C. Retrospective clinical analysis for drug rescue: for new indications or stratified patient groups. *Drug Discovery Today*, London, v. 17, p. 104-109, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22001144/>. Acesso em: 11 abr. 2020.

CELIA, C.; COSCO, D.; PAOLINO, D. *et al.* Gemcitabine-loaded innovative nanocarriers vs GEMZAR: Biodistribution, pharmacokinetic features and in vivo antitumor activity. *Expert Opinion on Drug Delivery*, London, v. 8, n. 12, p. 1609-1629, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22077480/>. Acesso em: 11 abr. 2020.

CHA, Y.; EREZ, T.; REYNOLDS, I. J. *et al.* Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. *British Journal of Pharmacology*, London, v. 175, p. 168-180, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369768/>. Acesso em: 11 abr. 2020.

CHANG, P. Y.; HUANG, W. Y.; LIN, C. L. *et al.* Propranolol Reduces Cancer Risk. *Medicine*, New York, v. 94, n. 27, p. 1-7, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504645/#:~:text=In%20the%20present%20study%2C%20we,age%20group%20%E2%89%A565%20years>. Acesso em: 11 abr. 2020.

CHEN, H.; ZHANG, H.; ZHANG, Z. *et al.* Network-based inference methods for drug repositioning. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Abingdon, v. 2015, p. 1-7, 2015. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/cmmm/2015/130620/>. Acesso em: 11 abr. 2020.

CHEN, W.; MOOK, R. A.; PREMONT, R. T. *et al.* Niclosamide: beyond an antihelminthic drug. *Cell Signaling Technology*, [s. l.], v. 41, p. 89-96, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389414/#:~:text=Niclosamide%20is%20an%20oral%20>

antihelminthic, than those caused by parasites.

Acesso em: 11 abr. 2020.

CILIBERTO, G.; MANCINI, R.; PAGGI, M. G. Drug Repurposing Against COVID-19: Focus on Anticancer Agents. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, New York, v. 39, n. 86, p. 1-9, 2020. Disponível em: <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-020-01590-2>. Acesso em: 11 abr. 2020.

CLOUT, A. E.; PASQUA, O. D.; HANNA, M. G. *et al.* Drug Repurposing in Neurological Diseases: an Integrated Approach to Reduce Trial and Error. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, London, v. 90, n. 11, p. 1270-1275, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171583/>. Acesso em: 27 maio 2020.

COYLE, C.; CAFFERTY, F. H.; VALE, C. *et al.* Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, Dordrecht, v. 27, n.12, p. 2184-2195, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27681864/>. Acesso em: 27 maio 2020.

DIAS, L. C.; DESSOY, M. A.; GUIDO, R. V. C.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Doenças tropicais negligenciadas: uma nova era de desafios e oportunidades. *Química Nova*, São Paulo, v. 36, n. 10, p. 1552-1556, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27681864/>. Acesso em: 27 maio 2020.

DIMASI, H.G. *Grabowski Cost to Develop and Win Marketing Approval for a New Drug Is \$ 2.6 Billion*. [S. l.]: Tufts Center for the Study of Drug Development, 2014.

DINIZ, W. J. S. Bioinformatics: an overview and its applications. *Genetics and Molecular Research*, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1-21, 2017. Disponível em: <http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2017/vol16-1/pdf/gmr-16-01-gmr.16019645.pdf> /. Acesso em: 27 maio 2020.

DUDLEY, J. T.; DESHPANDE, T.; BUTTE, A. J. Exploiting drug-disease relationships for computational drug repositioning. *Briefings in Bioinformatics*, Oxford, v. 12, n. 4, p. 303-311, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21690101/>. Acesso em: 27 jul. 2020.

DYAWANAPELLY, S.; KUMAR, A.; CHOURASIA, M. K. Lessons Learned from Gemcitabine: Impact of Therapeutic Carrier Systems and Gemcitabine's Drug Conjugates on Cancer Therapy. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, [s. l.], v. 34, n.1, p. 63-96, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28322141/>. Acesso em: 27 jul. 2020.

FERNER, R. E.; ARONSON, J. K. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *The BMJ*, London, v. 369, p. 1-2, 2020. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1432>. Acesso em: 27 jul. 2020.

FERREIRA, D. D.; MESQUITA, J. T.; SILVA, T. A. C. *et al.* Efficacy of Sertraline Against *Trypanosoma cruzi*: An in Vitro and in Silico Study. *Journal of Venomous Animals and Toxins including*, [s. l.], v. 24, n. 30, p. 1-12, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450114/>. Acesso em: 27 jul. 2020.

GAMARALLAGE, M. M. P.; GALLOWAY, S.; TAKECHI, R. *et al.* Probucol Suppresses Enterocytic Accumulation of amyloid- β Induced by Saturated Fat and Cholesterol Feeding. *Lipids*, Oxford, v. 47, n. 1, p. 27-34, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21805327/>. Acesso em: 27 jul. 2020.

GARRAWAY, L. A.; VERWEIJ, J.; BALLMAN, K. V. Precision oncology: an overview. *Journal of Clinical Oncology*, [s. l.], v. 31, n. 15, p. 1803-1805, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450114/>. Acesso em: 27 jul. 2020.

GRECH, L. B.; BUTLER, E.; STUCKEY, S. *et al.* Neuroprotective Benefits of Antidepressants in Multiple Sclerosis: Are We Missing the Mark?. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 289-297, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30945589/>. Acesso em: 27 jul. 2020.

GUIDO, R. V. C.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Virtual screening and its integration with modern drug design technologies. *Current Medicinal Chemistry*, Hilversum, v. 15, n. 1, p. 37-46, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18220761/>. Acesso em: 27 jul. 2020.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. Estudos avançados, São Paulo, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ea/a/mXZ9PsJTF5r9qrp4xFtTCVv/?lang=pt#:~:text=Estrat%C3%A9gias%20modernas%20de%20planejamento%20de,o%2020desenvolvimento%20de%20novos%20f%C3%A1rmacos.> Acesso em: 27 jul. 2020.

HAI, T. P.; VAN, A. D.; NGAN, N. T. *et al.* The Combination of Tamoxifen With Amphotericin B, but Not With Fluconazole, Has Synergistic Activity Against the Majority of Clinical Isolates of *Cryptococcus Neoformans*. *Mycoses*, Paris, v. 62, n. 9, p. 818-825, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ea/a/9PsJTF5r9qrp4xFtTCVv/?lang=pt#:~:text=Estrat%C3%A9gias%20modernas%20de%20planejamento%20de,o%20desenvolvimento%20de%20novos%20f%C3%A1rmacos.> Acesso em: 27 mar. 2020.

HUBSHER, G.; HAIDER, M.; OKUN, M. S. Amantadine: The Journey From Fighting Flu to Treating Parkinson Disease. *Neurology*, Philadelphia, v. 78, n. 14, p. 1096-1099, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22474298/>. Acesso em: 27 mar. 2020.

HURLE, M. R.; YANG, L.; XIE, Q. *et al.* Computational Drug Repositioning: From Data to Therapeutics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Thousand Oaks, v. 93, n. 4, p. 335-341, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22474298/>. Acesso em: 27 mar. 2020.

IHARA, M.; SAITO, S. Drug Repositioning for Alzheimer's Disease: finding hidden clues in old drugs. *Journal of Alzheimer's Disease*, Amsterdam, v. 74, n. 4, p. 1013-1028, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144994/>. Acesso em: 27 mar. 2020.

IORIO, F.; TAGLIAFERRI, R.; DI BERNARDO, D. Identifying network of drug mode of action by gene expression profiling. *Journal of Computational Biology*, Navi Mumbai, v. 16, n. 2, p. 241-251, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19183001/>. Acesso em: 27 mar. 2020.

JEAN, S. S.; LEE, P. E.; HSUEH, P. R. Treatment Options for COVID-19: The Reality and Challenges. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, [s. l.], v. 53, n. 3, p. 436-443, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19183001/>. Acesso em: 27 mar. 2020.

JOURDAN, J. P.; BUREAU, R.; ROCHAIS, C. *et al.* Drug repositioning: a brief overview. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, London, v. 72, n. 9, p. 1145-1151, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jphp.13273#:~:text=Drug%20repositioning%2C%20that%20is%2C%20the,field%20of%20new%20drug%20discovery>. Acesso em: 5 mar. 2020.

KANG, H.; KIM, C.; KIM, D. *et al.* Synergistic Antiviral Activity of Gemcitabine and Ribavirin Against Enteroviruses. *Antiviral Research*, Amsterdam, v. 124, p. 1-10, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526589/>. Acesso em: 5 mar. 2020.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. *Farmacologia básica e clínica*. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

KHARKAR, P. S.; WARRIER, S.; GAUD, R. S. Reverse docking: a powerful tool for drug repositioning and drug rescue. *Future Medicinal Chemistry*, London, v. 6, p. 333-342, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24575968/#:-:text=Reverse%20or%20inverse%20docking%20is,of%20clinically%20relevant%20macromolecular%20targets>. Acesso em: 5 mar. 2020.

KISELEV, D.; MATSVAY, A.; ABRAMOV, I. *et al.* Current Trends in Diagnostics of Viral Infections of Unknown Etiology. *Viruses*, [s. l.], v. 12, p. 1-28, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7077230/>. Acesso em: 5 mar. 2020.

KITCHEN, D. B.; DECORNEZ, H.; FURR, J. R. *et al.* Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, London, v. 3, p. 935-949, 2004. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd1549>. Acesso em: 5 mar. 2020.

KREEGER, P. K.; LAUFFENBURGER, D. A. Cancer systems biology: a network modeling perspective. *Carcinogenesis*, London, v. 31, n. 1, p. 2-8, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861649/>. Acesso em: 5 mar. 2020.

KUMAR, R.; HARILAL, S.; GUPTA, S. V. *et al.* Exploring the new horizons of drug repurposing: A vital tool for turning hard work into smart work. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Paris, v. 182, p. 111602, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31421629/>. Acesso em: 5 mar. 2020.

LANZA, J. S.; POMEL, S.; LOISEAU, P. M. *et al.* Recent advances in amphotericin B delivery strategies for the treatment of leishmaniases. *Expert Opinion on Drug Delivery*, London, v. 16, n.10,

p. 1063-1079, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433678/>. Acesso em: 5 mar. 2020.

LENFFER, J.; NICHOLAS, F. W.; CASTLE, K. *et al.* OMIA (Online Mendelian Inheritance in Animals): an enhanced platform and integration into the Entrez search interface at NCBI. *Nucleic Acids Research*, London, v. 34, p. 599-601, 2006. Supl. 1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433678/>. Acesso em: 5 mar. 2020.

LIMA, M. L.; ABENGÓZAR, M. A.; VÁZQUEZ, M. N. *et al.* Drug repurposing for Leishmania. Molecular basis of the leishmanicidal activity 2 of the antidepressant sertraline. *Antimicrob. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, [s. l.], v. 62, n. 12, 2018. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/328165538_Drug_repurposing_for_Leishmania_Molecular_basis_of_the_leishmanicidal_activity_of_the_antidepressant_sertraline/. Acesso em: 5 mar. 2020.

LIU, Z.; FANG, H.; REAGAN, K. *et al.* In silico drug repositioning: what we need to know. *Drug Discovery Today*, Amsterdam, v. 18, n. 3-4, p. 110-115, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22935104/>. Acesso em: 5 mar. 2020.

MARINO, F.; COSENTINO, M. Multiple Sclerosis: Repurposing Dopaminergic Drugs for MS – the Evidence Mounts. *Nature reviews Neurology*, London, v. 12, n. 4, p. 191-192, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/299492147_Multiple_sclerosis_Repurposing_dopaminergic_drugs_for_MS_-_the_evidence_mounts. Acesso em: 5 mar. 2020.

MASUDA, T.; TSURUDA, Y.; MATSUMOTO, Y. *et al.* Drug Repositioning in Cancer: the current situation in Japan. *Cancer Science*, [s. l.], v. 111, n. 4, p. 1039-1046, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31957175/>. Acesso em: 5 mar. 2020.

MERCORELLI, B.; PALÚ, G.; LOREGIAN, A. Drug Repurposing for Viral Infectious Diseases: how far are we?. *Trends in Microbiology*, [s. l.], v. 26, n.10, p. 865-876, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29759926/>. Acesso em: 5 mar. 2020.

MIRANDA, M. R.; SAYÉ, M. M. Chagas Disease Treatment: from new therapeutic targets to drug discovery and repositioning. *Current Medicinal Chemistry*, [s. l.], v. 26, n. 36, p. 6517-6518, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31849285/>. Acesso em: 5 mar. 2020.

MOFFAT, J. G.; VINCENT, F.; LEE, J. A. *et al.* Opportunities and challenges in phenotypic drug discovery: an industry perspective. *Nature Reviews Drug Discovery*, London, v. 16, p. 531-543, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd.2017.111>. Acesso em: 5 jun. 2020.

MONTOYA, M. C.; KRYSAN, D. J. Repurposing Estrogen Receptor Antagonists for the Treatment of Infectious Disease. *mBio*, Washington, D.C., v. 9, n. 6, 2018. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/mBio.02272-18>. Acesso em: 5 jun. 2020.

NAYLOR, S.; SCHONFELD, J. M. Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue: Part I-Overview. *Drug Discovery World*, London, p. 54-62, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/286670692_Therapeutic_drug_repurposing_repositioning_and_rescue_-_Part_I_Overview. Acesso em: 5 jun. 2020.

NETO, V. V.; JÚNIOR, E. F.; FAIOES, V. S. *et al.* Leishmaniasis Treatment: update of possibilities for drug repurposing. *Frontiers in Bioscience*, Albeton, v. 1, n. 23, p. 967-996, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28930585/>. Acesso em: 5 jun. 2020.

NEWTON, P. T. New insights into niclosamide action: autophagy activation in colorectal câncer. *Biochemical Journal*, London, v. 476,

n. 5, p. 779-781, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30842311/>. Acesso em: 5 jun. 2020.

NGUYEN, T. M.; MUHAMMAD, S. A.; IBRAHIM, S. L. *et al.* DeCoST: a new approach in drug repurposing from control system theory. *Frontiers in Pharmacology*, [s. l.], v. 9, p. 583, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30842311/>. Acesso em: 5 jun. 2020.

NICOLETTI, M. A.; SILVA, E. L. Controle e tratamento das doenças negligenciadas: visão da situação atual. *Revista Saúde*, [Santa Maria], v. 7, n. 3-4, p. 65-81, 2013. Disponível em: <http://revistas.ung.br/index.php/saude/article/view/15251/>. Acesso em: 7 jun. 2020.

NOSENGO, N. Can you teach old drugs new tricks?. *Nature*, [San Francisco], v. 534, p. 314-316, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/534314a>. Acesso em: 7 jun. 2020.

OLIVEIRA, E. A. M.; LANG, K. L. Drug Repositioning: Concept, Classification, Methodology, and Importance in Rare/Orphans and Neglected Diseases. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, [s. l.], v. 8, n. 8, p. 157-165, 2018. Disponível em: https://www.japsonline.com/admin/php/uploads/2711_pdf.pdf. Acesso em: 7 jun. 2020.

OLIVEIRA, L. A.; QUADROS, A. L. O uso do caso talidomida auxiliando na construção de significados em aulas de Química do Ensino Superior. *Química Nova*, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 486-492, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/yQFqzBfcGn9j87ZRd3v9PPG/abstract/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 7 jun. 2020.

OLIVEIRA, L. M.; ARAÚJO, J. S. C.; COSTA JÚNIOR, D. B. *et al.* Virtual Screening for the Selection of New Candidates to *Trypanosoma cruzi* Farnesyl Pyrophosphate Synthase Inhibitors. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, São Paulo, v. 29, n. 12,

p. 2554-2568, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbchs/a/k4PNp4q84qKXRQLGGfqvQff/?lang=en>. Acesso em: 7 jun. 2020.

PAGADALA, N. S.; SYED, K.; TUSZYNSKI, J. Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews*, Heidelberg, v. 9, p. 91-102, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28510083/>. Acesso em: 7 jun. 2020.

PATEL, M. N.; HALLING-BROWN TYM, M. D. J. E.; WORKMAN, P. *et al.* Objective assessment of cancer genes for drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, London, v. 12, p. 1-35, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28510083/>. Acesso em: 4 ago. 2020.

PAWAR, A. Y. Combating Devastating COVID-19 by Drug Repurposing. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Amsterdam, v. 56, n. 2, p. 1-4, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28510083/>. Acesso em: 4 ago. 2020.

PILLAIYAR, T.; MEENAKSHISUNDARAM, S.; MANICKAM, M. *et al.* A medicinal chemistry perspective of drug repositioning: Recent advances and challenges in drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Paris, v. 195, p. 112275, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283298/>. Acesso em: 4 ago. 2020.

PLANTONE, D.; KOUDRIAVTSEVA, T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: a mini-review. *Clinical Drug Investigation*, Auckland, v. 38, n.8, p. 653-671, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29737455/>. Acesso em: 4 ago. 2020.

PUSHPAKOM, S.; IORIO, F.; EYERS, P. *et al.* Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nature Reviews Drug Discovery*, London, v. 18, p. 41-58, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd.2018.168>. Acesso em: 24 ago. 2020.

RAINSFORD, K. D.; PARKE, A. L.; CLIFORD-RASHOTTE, M. *et al.* Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*, Leiden, v. 23, n. 5, p. 231-269, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26246395/>. Acesso em: 2 ago. 2020.

RAJAMUTHIAH, R.; FUCHS, B. B.; CONERY, A. L. *et al.* Repurposing Salicylanilide Anthelmintic Drugs to Combat Drug Resistant Staphylococcus aureus. *PloS One*, San Francisco, v. 10, n. 4, p.1-19, 2015. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124595>. Acesso em: 2 ago. 2020.

RAMESHRAD, M.; GHAFoori, M.; MOHAMMADPOUR, A. H. *et al.* A comprehensive review on drug repositioning against coronavirus disease 2019 (COVID19). *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, Heidelberg, v. 393, n. 7, p. 1-16, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430617/>. Acesso em: 2 set. 2020.

RODRIGUES, J. H. S.; MIRANDA, N.; VOLPATO, H. *et al.* The antidepressant clomipramine induces programmed cell death in Leishmania amazonensis through a mitochondrial pathway. *Parasitology Research*, Berlim, v. 118, n. 3, p. 977-989, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694414/>. Acesso em: 2 set. 2020.

ROMANELLI, M. M.; SILVA, T. A. C.; JUNIOR, E. C. *et al.* Sertraline Delivered in Phosphatidylserine Liposomes Is Effective in an Experimental Model of Visceral Leishmaniasis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Lausanne, v. 9, n.353, p. 1-9, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2019.00353/full>. Acesso em: 13 set. 2020.

ROSA, S. G.; SANTOS, W. C. Clinical Trials on Drug Repositioning for COVID-19 Treatment. *Pan American Journal of Public Health*,

Washington D.C., v. 44, p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256547/>. Acesso em: 13 set. 2020.

SANDERS, J. M.; MONOGUE, M. L.; JODLOWSKI, T. *et al.* Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*, [s. l.], v. 323, n. 18, p. 1824-1836, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256547/>. Acesso em: 13 set. 2020.

SANGENITO, L. S.; BARRETO, R. F. S.; LEVY, C. M. *et al.* Repositioning of HIV Aspartyl Peptidase Inhibitors for Combating the Neglected Human Pathogen *Trypanosoma cruzi*. *Current Medicinal Chemistry*, Hilversum, v. 26, n. 36, p. 6590-6613, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31187704/>. Acesso em: 13 set. 2020.

SANT'ANA, N. J.; FILHO, P. H. G.; MENDONÇA, R. R. *et al.* Terapia anti-amiloide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 127-131, 2018. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-913376/>. Acesso em: 13 set. 2020.

SEILER, K. P.; GEORGE, G. A.; HAPP, M. P. *et al.* ChemBank: a small-molecule screening and cheminformatics resource database. *Nucleic Acids Research*, London, v. 36, p. 351-359, 2007. Supl. 1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17947324/>. Acesso em: 13 set. 2020.

SENANAYAKE, S. L. Drug repurposing strategies for COVID-19. *Future Drug Discovery*, London, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7117595/>. Acesso em: 10 out. 2020.

SERRADILLA, M. G.; RISCO, C.; PACHECO, B. Drug repurposing for new, efficient, broad spectrum antivirals. *Virus*

Research, [s. l.], v. 264, p. 22-31, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30794895/>. Acesso em: 10 out. 2020.

SHAH, R. R.; STONIER, P. Repurposing old drugs in oncology: Opportunities with clinical and regulatory challenges ahead. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Oxford, v. 44, n.1, p. 6-22, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30218625/>. Acesso em: 10 out. 2020.

SHIM, J. S.; LIU, J. O. Recent Advances in Drug Repositioning for the Discovery of New Anticancer Drugs. *International Journal of Biological Sciences*, New Delhi, v. 10, n. 7, p. 654-663, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4081601/>. Acesso em: 10 out. 2020.

SIMÕES-SILVA, M. R.; ARAÚJO, J. S.; OLIVEIRA, G. M. *et al.* Drug Repurposing Strategy Against Trypanosoma Cruzi Infection: in vitro and in vivo assessment of the activity of metronidazole in mono- and combined therapy. *Biochemical Pharmacology*, Amsterdam, v. 145, p. 46-53, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/26679>. Acesso em: 1 jul. 2020.

SIMÕES-SILVA, M. R.; ARAÚJO, J. S.; PERES, R. B. *et al.* Repurposing strategies for Chagas disease therapy: the effect of imatinib and derivatives against Trypanosoma cruzi. *Parasitology*, Cambridge, v. 146, n. 8, p. 1006-1012, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30859917/>. Acesso em: 1 jul. 2020.

SOUZA, A. B.; GARCIA, R. F.; RODRIGUES, G. F. *et al.* Repurposing Butenafine as An Oral Nanomedicine for Visceral Leishmaniasis. *Pharmaceutics*, Washington, D.C., v. 11, n.7, p. 353, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6680852/>. Acesso em: 1 jul. 2020.

SOUZA, A. B.; YAMAMOTO, E. S.; LAURENTI, M. D. *et al.* The antifungal compound butenafine eliminates promastigote and amastigote forms of *Leishmania (Leishmania) amazonenses* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Parasitology International*, New York, v. 65, n.6, p. 702-707, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27546158/>. Acesso em: 1 jul. 2020.

SRINIVAS, P.; SACHA, G.; KOVAL, C. Antivirals for COVID-19. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, Cleveland, 2020. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/#:-:text=Chloroquine%20and%20hydroxychloroquine%20are%20antimalarial,as%20treatments%20for%20COVID%2D19/>. Acesso em: 1 jul. 2020.

STOWER, H. Lopinavir-ritonavir in Severe COVID-19. *Nature Medicine*, New York, v. 4, p. 465-466, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30859917/>. Acesso em: 1 jul. 2020.

SUBRAMANIAN, A.; TAMAYO, P.; MOOTHA, V. K. *et al.* Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, New York, v. 102, n. 43, p. 15545-15550, 2005. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/102/43/15545>. Acesso em: 3 jul. 2020.

TORIKA, N.; ASRAF, K.; DANON, A. *et al.* Telmisartan Modulates Glial Activation: In Vitro and In Vivo Studies. *PloS One*, San Francisco, v. 11, n. 5, 2016. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/102/43/15545>. Acesso em: 3 jul. 2020.

VIANNA, F. S. L.; KOWALSKI, T. W.; FRAGA, L. R. *et al.* The Impact of Thalidomide Use in Birth Defects in Brazil. *European Journal of Medical Genetics*, Amsterdam, v. 60, n. 1, p. 12-15, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27638330>. Acesso em: 3 jul. 2020.

WAN, G.; SUN, X.; LI, F. *et al.* Survival Benefit of Metformin Adjuvant Treatment For Pancreatic Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, [s. l.], v. 49, n. 3, p. 837-847, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30184547/>. Acesso em: 14 set. 2020.

WANG, M.; CAO, R.; ZHANG, L. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, [s. l.], v. 3, p. 269- 271, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>. Acesso em: 14 set. 2020.

WILKINSON, G. F.; WILKINSON, K. In Vitro Screening for Drug Repositioning. *Journal of Biomolecular Screening*, London, v. 20, n. 2, p. 167-179, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25527136/>. Acesso em: 27 set. 2020.

WILLIAMS, G.; GATT, A.; CLARKE, E. *et al.* Drug Repurposing for Alzheimer's Disease Based on Transcriptional Profiling of Human iPSC-derived Cortical Neurons. *Translational Psychiatry*, New York, v. 9, n. 2020, p. 1-10, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-019-0555-x>. Acesso em: 27 set. 2020.

WISHART, D. S.; KNOX, C.; GUO, A. C. *et al.* DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Research*, London, v. 34, p. 668-672, 2006. Supl. 1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16381955/>. Acesso em: 27 set. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global Health Observatory. Map Gallery 2006-2011*. Geneva: WHO, 2011. Disponível em: <http://gamapserv.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>. Acesso em: 10 jul. 2020.

WU, Z.; WANG, Y.; CHEN, L. Network-based drug repositioning. *Molecular BioSystems*. *RSC*, [s. l.], v. 9, p. 1268-1281, 2013.

Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/mb/c3mb25382a#!divAbstract>. Acesso em: 10 jul. 2020.

XUE, H.; LI, J.; XIE, H.; WANG, Y. Review of drug repositioning approaches and resources. *International Journal of Biological Sciences*, New Delhi, v. 14, n. 10, p. 1232-1244, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6097480/>. Acesso em: 10 jul. 2020.

YANAI, S.; ENDO, S. PDE3 Inhibitors Repurposed as Treatments for Age-Related Cognitive Impairment. *Molecular Neurobiology*, Totowa, v. 56, n. 6, p. 4306-4316, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30311144/>. Acesso em: 10 jul. 2020.

ZHAO, S.; IYENGAR, R. Systems Pharmacology: Network Analysis to Identify Multiscale Mechanisms of Drug Action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, [s. l.], v. 52, p. 505-521, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3619403/>. Acesso em: 12 jul. 2020.

ZOU, D.; MA, L.; YU, J.; ZHANG, Z. Biological databases for human research. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 55-63, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4411498/>. Acesso em: 11 jul. 2020.

Introdução

A bioprospecção refere-se ao processo de exploração de recursos naturais para a comercialização de novos produtos. Essa ferramenta se relaciona à ciência, tecnologia e inovação, formando um conjunto essencial para a produção de conhecimento científico e tecnológico. Esse conjunto é um elemento chave para gerar competitividade e desenvolvimento de empresas e indústrias nacionais.

Os produtos naturais utilizados como recursos biotecnológicos são definidos como substâncias ou conjuntos de substâncias extraídos a partir de plantas, animais e microrganismos e que têm a capacidade de produzir algum efeito biológico benéfico ou não tóxico para algum sistema vivo. Nos biomas brasileiros, especialmente na Amazônia, é possível encontrar uma grande variabilidade de recursos naturais nos ecossistemas que a compõem, tornando esta região um relevante campo investigativo, visando à obtenção de bioprodutos que possam beneficiar as atividades econômicas desenvolvidas no país de forma sustentável. Dentre os componentes dessa biodiversidade, está o reino dos fungos, que configura um recurso biotecnológico com significativo potencial, principalmente os poucos explorados, como os endofíticos.

Os endofíticos são componentes relevantes dentro da biodiversidade micológica e são conhecidos por habitarem o interior de vegetais em uma relação de auxílio mútuo, proporcionando benefícios ao hospedeiro, como proteção contra os fatores ambientais adversos, proteção contra os fatores ambientais adversos, como herbivoria, raios ultravioleta e outros. Essas substâncias, além de favorecerem a sobrevivência e desenvolvimento do seu hospedeiro, têm demonstrado grande potencial farmacológico, embora estudos sobre a diversidade desses microrganismos sejam poucos reportados.

A utilização de fungos endofíticos para a biotecnologia é uma animadora realidade, pois esses microrganismos demonstram serem excelentes fontes de novos produtos naturais. Os resultados de pesquisas até agora realizadas são satisfatórios, sendo comprovado pelas submissões de inúmeras patentes e publicações, principalmente acerca do isolamento

de estruturas químicas inéditas e de abrangente aplicação. Considerando que esses microrganismos são biofábricas para produção de metabólitos secundários, quase sempre com atividade biológica relacionada, e que um novo microorganismo, sob o olhar biotecnológico, é sinônimo de uma nova molécula bioativa, tem se tornado indispensável explorar a capacidade biossintética de endófitos na busca por moléculas que possam ser usadas para resolução de problemas de saúde.

Entre as problemáticas que contribuem para altos índices de mortalidade no mundo, estão as doenças infecciosas. Esse problema é agravado pela resistência de alguns microrganismos patogênicos aos antimicrobianos. Nas últimas décadas, a ignorância humana foi via para o precoce surgimento de resistência bacteriana aos antibióticos de última geração. Como medida, os órgãos de saúde e nações atribuíram urgência ao desenvolvimento de estratégias tecnológicas e inovadoras para a obtenção de novos antibióticos. Nesse contexto, a biodiversidade brasileira é um terreno fértil à descoberta de novas substâncias biotivas, principalmente em ambiente amazônico, especificamente utilizando endofíticos como material de estudo.

Endofíticos

Os fungos compõem um grupo de organismos vivos extremamente diverso. Existem aproximadamente 1,5 milhão de espécies de fungos, dos quais apenas 5% estão descritos. (HAWKSWORTH, 2001) Considerando que, das 300 mil espécies de plantas que existem na terra, cada uma hospede, no interior de seus tecidos, um ou mais fungos endofíticos, são grandes as chances de encontrar novos microrganismos, constituindo uma fonte rica em diversidade genética e, possivelmente, de novos produtos naturais. (STROBEL; DAISY, 2003)

Os fungos endofíticos têm sido descritos como os organismos que vivem dentro do tecido da planta por, pelo menos, parte do seu ciclo de vida, sem causar nenhum sintoma ou doença no hospedeiro. (PETRINI, 1991) As relações entre endofíticos e plantas podem ser

simbióticas, neutras ou fitopatológica, mas uma condição bastante comum entre fungos e plantas é a simbiose. (KOGEL et al., 2006) A relação simbiótica depende do equilíbrio químico, que envolve mecanismos moleculares complexos e que ditam a harmonia entre o poder de virulência do fungo e a defesa da planta, e um descompasso nesse equilíbrio compromete a simbiose. (SAIKKONEN et al., 2004; SCHULZ et al., 2002) Como consequência da condição endofita, os fungos produzem ou induzem a síntese de metabólitos primários e secundários, que, conseqüentemente, melhoram o desempenho de seu hospedeiro, protegendo-o de herbívoros, patógenos e de situações ambientais adversas. Em compensação, os endofíticos recebem proteção e nutrientes do hospedeiro. (CLAY; SCHARDL, 2002; ESPOSITO; AZEVEDO, 2010)

Os metabólitos produzidos por fungos não trazem benefícios somente à planta hospedeira, mas são pontos de partida para o aproveitamento biotecnológico na sociedade humana. Esse tipo de molécula consiste em produtos naturais bioativos de grande valor, principalmente por suas propriedades bioativas, tendo aplicação em diversas áreas, que se estendem desde a medicina até a produção de alimentos. (STROBEL; DAISY, 2003)

Os estudos sobre o grupo microbiano dos endófitos demonstram que se trata de microrganismos diversos cujo ciclo de vida é dinâmico. No filo *Ascomycota*, o endofitismo demonstrou ser um estado evolutivamente lábil, caracterizado por transições frequentes entre endofitismo e patogenicidade. (HIGGINS et al., 2007) Dentro dessa realidade, existem dois gêneros cujo potencial biotecnológico pode ser explorado, sendo eles *Colletotrichum* e *Xylaria*.

O *Colletotrichum* tem sido relatado como um dos gêneros de endofíticos amplamente distribuídos. Existem, aproximadamente, 600 espécies de *Colletotrichum* e estima-se que eles colonizem cerca de 3.200 plantas monocotiledôneas e dicotiledôneas. (O'CONNELL et al., 2012) Na literatura, é relatada a incrível capacidade que espécies pertencentes a esse gênero possuem como produtoras de muitos metabólitos secundários. Alguns com bioatividade contra diversos patógenos humanos,

incluindo bactérias, fungos e parasitas, sendo, assim, verdadeiras fontes para bioprospecção de substâncias aplicação clínica. (MORAGA et al., 2019)

Xylaria é outro gênero com grande potencial biotecnológico agregado. Trata-se de um grupo diverso dentro da família *Xylariaceae*, com cerca de 600 espécies, principalmente tropicais, e vários estudos demonstram o caráter parafilético desse gênero. (HSIEH et al., 2010; ROGERS; JU, 2012) Diversas pesquisas descrevem espécies de *Xylaria* quanto à capacidade biossintética na elaboração de estruturas químicas inéditas, denotando relevantes atividades biológicas. (MARTINS et al., 2016) Sendo reportado, inclusive, substâncias com potente atividade contra bactérias gram negativas e positivas. (FATHONI; AUGUSTA, 2019)

Considerando o histórico na produção moléculas bioativas pelos gêneros *Colletotrichum* e *Xylaria*, este trabalho foi motivado pela pretensão de verificar o potencial na produção de antibióticos dos endofíticos, *Colletotrichum dianesei* e *Xylaria* sp., frente a cepas microbianas patogênicas.

Importância dos antibióticos

A descoberta da penicilina por Fleming e o desenvolvimento de outros antibióticos promoveram benefícios à saúde global, tornando-se, assim, a base de muitos dos avanços médicos do século XX. (O'NEILL, 2014) Tratamentos contra doenças bacterianas até então fatais puderam aumentar a expectativa de vida das pessoas.

Porém, uma característica inerente a todo ser vivo é a capacidade evolutiva, e em microrganismos patogênicos não seria diferente, de modo que a resistência microbiana a qualquer adversidade biótica ou abiótica é um fenômeno natural. (THEURETZBACHER et al., 2019) Em bactérias patogênicas, esse processo foi acelerado pela ação antrópica, viabilizado pela relativa facilidade de compra e venda de antibióticos nos primeiros programas de descoberta e as recompensas financeiras que se

seguiram, o que estimulou o uso desnecessário e acrítico de antibióticos, sem considerar adequadamente as consequências. (PODOLSKY, 2015)

A utilização desse medicamento sustenta as bases da medicina básica e moderna, na qual doenças infecciosas, como pneumonia, tuberculose, gonorreia, salmonelose, diarreias e muitas outras enfermidades se tornam mais difíceis de serem combatidas devido à perda da eficácia dos antimicrobianos. Contudo, os efeitos negativos da resistência microbiana não se restringem somente à morbidade ou à mortalidade de pacientes, mas inviabiliza os tratamentos quimioterápicos, intervenções cirúrgicas e transplantes de órgãos, comprometendo seriamente os avanços da medicina. (FRIEDMAN; TEMKIN; CARMELI, 2016; HAND; PATEL, 2019)

Uma estimativa realizada por O'Neill (2014) apontou que, se a situação continuar se agravando, até 2050, serão 10 milhões de óbitos acarretados pelo surgimento de microrganismos resistentes. Considerando a condição mórbida das populações, haverá uma queda de receita econômica, comprometendo a economia global, reduzindo o Produto Interno Bruto (PIB) e resultando em prejuízo de 100 trilhões de dólares.

Em resposta a essa realidade, a Organização Mundial da Saúde (OMS) sumarizou uma lista prioritária de microrganismos para os quais são urgentes novos antibióticos; com ênfase em *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Salmonella* spp., microrganismos que frequentemente apresentam resistência a antimicrobianos. (BREIJYEH; JUBEH; KARAMAN, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017) Diante disso, a prevenção e controle de infecções, bem como a conservação da eficácia de antibióticos existentes por meio de programas de administração de antimicrobianos, são essenciais para a contenção da resistência antimicrobiana.

A problemática da resistência aos antimicrobianos não faz referência, exclusivamente, às bactérias, mas pode abranger outros seres vivos, como as leveduras. Atualmente, esses microrganismos, especificamente do gênero *Candida*, são consideradas os agentes fúngicos mais importantes causadores de infecções invasivas e oportunistas nos

seres humanos, afetando, principalmente, pacientes imunodeprimidos e hospitalizados, podendo acometer pacientes com outras doenças crônicas, como a diabetes. Dentre as espécies mais comumente encontradas, *Candida albicans* representa um problema crescente em hospitais, pois, similarmente à resistência bacteriana, o tratamento das candidemias prolonga a hospitalização e contribui para o aumento da taxa de mortalidade em pacientes críticos. (AITKEN-SAAVEDRA et al., 2018; DOI et al., 2016)

Como reação a tais problemas, o G20 renovou seus compromissos com Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) em antibióticos no ano de 2019. O grupo de coordenação interinstitucional sobre resistência antimicrobiana, convocado pelo secretário-geral da Organização das Nações Unidas (ONU), em seu relatório final, também identificou a necessidade de maior investimento em pesquisa e desenvolvimento de antibióticos e de basear os estudos nos modelos alternativos existentes para desenvolver novos antibióticos. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019)

Nesse contexto, a superação à resistência bacteriana e fúngica é uma necessidade, sendo urgente desenvolver novas estratégias para resolução do problema. A obtenção de novas estruturas com atividade antibiótica a partir de produtos naturais deve ser feita, preferencialmente, em nichos ecológicos ou organismos pouco explorados. Dentro desses quesitos, a Amazônia e os fungos endofíticos por ela abrigados são excelentes candidatos para a descoberta de biomoléculas de interesse clínico.

Assim, objetivando aumentar o conhecimento das potencialidades biotecnológicas de endofitos, foi realizado um *screening* de rastreio de antibióticos utilizando duas espécies de fungos endofíticos isolados da espécie vegetal *Palicourea corymbifera*.

Metodologia

As metodologias utilizadas nesta pesquisa foram embasadas em distintas bibliografias e adaptadas para o cotidiano do Laboratório de Bioprospecção e Biotecnologia, abordando aspectos de isolamento

e identificação dos endofíticos, cultivo, obtenção dos extratos e avaliação das atividades biológicas.

Isolamento, cultivo e identificação de fungos endofíticos

Apesar da grande variedade de técnicas que são utilizadas para o isolamento e cultivo dos endofíticos, é importante estabelecer um protocolo que permita otimizar o processo de produção das substâncias de interesse. Neste estudo, foram utilizados meios de cultura Batata Dextrose Ágar (BDA) e Ágar Sabouraud (SB). Os meios, juntamente com outros materiais, como cabos de bisturi, pinças, béqueres, placas de Petri, etc., foram esterilizados em autoclave a 121° C por 15 minutos.

Outro ponto importante que deve ser considerado são os fatores que vão influenciar no resultado final, como parte da planta utilizada, tempo e condições de coleta. Para esta pesquisa, foram utilizadas folhas de *Palicourea corymbifera* e, como etapa inicial, foi realizada uma pré-desinfestação, na qual as folhas foram lavadas com sabão neutro em água corrente. Posteriormente, iniciou-se a etapa de desinfestação em cabine de segurança biológica, consistindo nas seguintes etapas: álcool 70% por um minuto, hipoclorito a 2,5% por quatro minutos, álcool 70% por um minuto e, por fim, três lavagens em água destilada estéril. Na última água de lavagem, foi realizado o controle do procedimento com a retirada de 500 uL e posterior inoculação em três placas de Petri contendo meio de cultura BDA.

Após a etapa de desinfestação, fragmentos de folhas foram transferidos para meios de cultura apropriados. Para isso, as folhas foram cortadas com auxílio de bisturi e pinça em pequenos fragmentos. Os fragmentos obtidos foram inoculados em placas de Petri contendo meio BDA e SB, acrescido de antibiótico oxitetraciclina – 125 µg/mL –, sendo, posteriormente, incubados em estufa de crescimento Demanda Bioquímica de Oxigênio (DBO) a 30 ° C por 48 horas.

Passadas 48 horas de inoculação dos fragmentos, foi possível iniciar o isolamento das colônias que surgiram, que foram repicadas para novos meios de cultura – BDA ou SB – a fim de realizar a purificação das

colônias. O tempo total de isolamento foi de sete dias. Posteriormente, os isolados foram conservados através de duas metodologias distintas: o método Castellani, em que pequenos blocos da associação de micélio/água foram colocados em frascos de vidro contendo água destilada estéril e mantidos em recipiente adequado a temperatura ambiente e a criopreservação, na qual fragmentos de micélio de cada fungo foram transferidos para uma solução contendo caldo nutriente e glicerol a 20% v/v e mantidos em *ultrafreezer* a -80°C .

A identificação dos fungos isolados foi realizada pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), utilizando amplificação de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) da região ITS (ITS1-5.8s-ITS2) rDNA. As análises evidenciaram que se tratava dos fungos *Colletotrichum dianesei* e *Xylaria* sp.

Cultivo submerso

O cultivo microbiano submerso é um dos bioprocessos que permitem a otimização para obtenção em larga escala de diversos tipos de produtos, tais como enzimas e outras substâncias, sejam micro ou macromoléculas, cuja aplicação abrange distintos setores industriais. (SINGHANIA et al., 2010) Os fungos isolados na primeira etapa deste estudo foram submetidos a esse processo, sendo reativados em meio BDA e inoculados em 12 frascos Erlenmeyer de 500 mL contendo 300 mL de meio de cultura de Caldo Sabouraud suplementado com 0,2% de extrato de levedura (SBL) para cada um. Os frascos foram colocados em uma agitadora orbital da Tecnal a 30°C , com agitação a 120 rpm durante 20 dias.

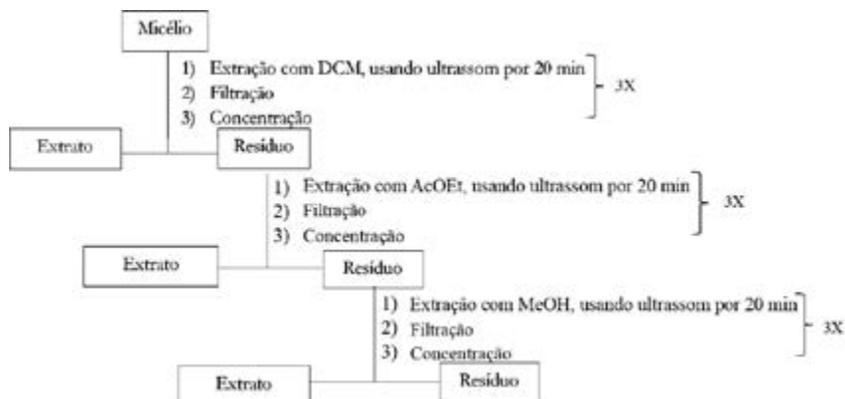
Obtenção dos extratos e fases

As massas miceliais foram separadas dos caldos fermentados por filtração. Posteriormente, o micélio de cada fungo foi seco em estufa a 40°C . Para a obtenção dos extratos, seguiu-se a extração em banho de ultrassom por 20 minutos utilizando solventes orgânicos em ordem de polaridade crescente: diclorometano (DCM), acetato de etila (AcOEt)

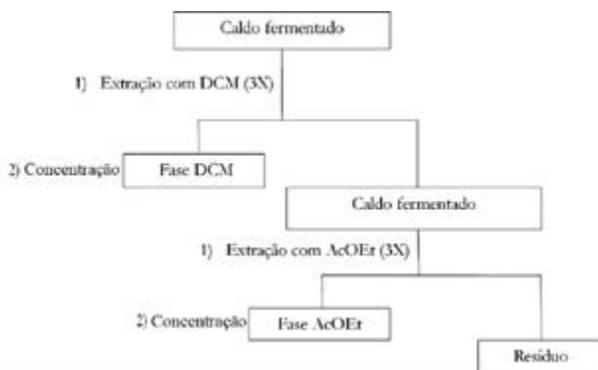
e metanol (MeOH). As extrações foram repetidas três vezes para cada solvente.

Os caldos foram liofilizados a fim de diminuir o volume. Posteriormente, foram submetidos à partição líquido-líquido utilizando solventes orgânicos diclorometano (DCM) e acetato de etila (AcOEt) em ordem de polaridade crescente na proporção de 1:1 v/v. A extração foi feita em funil de separação de 1.000 mL e repetida três vezes para cada solvente. As fases obtidas foram concentradas em rotaevaporador e posteriormente secas em capela de exaustão de gases.

Figura 1 – Fluxograma para obtenção dos extratos dos micélios



Fonte: elaborada pelos autores.

Figura 2 – Fluxograma para obtenção das fases dos caldos fermentados

Fonte: elaborada pelos autores.

Avaliação antimicrobiana

As cepas bacterianas e a levedura sensíveis (ATCC) utilizadas neste trabalho foram cedidas pela Fiocruz do Rio de Janeiro. Os extratos e fases foram testados frente à *Acinetobacter baumannii* (ATCC 19606-143), *Aeromonas hydrophila* (ATCC 7966), *Citrobacter freundii* (ATCC 8090), *Edwardsella tarda* (ATCC 15947), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883), *Propionibacterium acnes* (ATCC 6919), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10145), *Pseudomonas fluorescens* (ATCC 13525), *Salmonella enteritidis* (ATCC 6051), *Staphylococcus aureus* (ATCC 12600), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 14990) e *Candida albicans* (ATCC 10231).

Ensaio de sensibilidade a antimicrobianos por microdiluição em caldo

O teste de microdiluição em caldo é um teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizado no cotidiano laboratorial de microbiologia que permite observar a capacidade que os extratos ou substâncias puras têm de inibir o crescimento de bactérias e leveduras.

O teste de microdiluição foi realizado segundo orientações propostas pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (2012), e os microrganismos testes foram reativados em 5 mL de caldo Müeller-Hinton (MH). Após incubação durante 16 a 24 horas, foram preparadas as suspensões bacterianas, ajustando-se a turbidez da cultura com caldo MH à escala 0,5 de McFarland, utilizando-se espectrofotômetro de 625 nm e obtendo-se uma absorbância entre 0,08 e 0,10, o que equivale a uma suspensão bacteriana contendo aproximadamente de 1 a 2×10^8 unidades formadoras de colônia (UFC)/mL.

Os inóculos foram diluídos na proporção de 1:20 – inóculo: meio de cultura – e 10 μ L foram inoculados em cada poço da microplaca – 96 poços –, juntamente com os extratos solubilizados em dimetilsulfóxido (DMSO) a 5%. O volume final em cada poço foi de 100 μ L e as concentrações testadas foram de 1.000 e 500 μ L.

O controle negativo utilizado foi o DMSO – concentração final de 5% –, o antibiótico oxitetraciclina como controle positivo e três poços contendo apenas o caldo foram estabelecidos como controle de esterilidade do caldo. Antes da placa ser incubada em estufa com temperatura controlada – 30 ou 37° C – durante 24 horas, foi realizada uma leitura no espectrofotômetro no comprimento de onda de 625 nm. Após o período de incubação, foi realizada uma segunda leitura no espectrofotômetro – sob as mesmas condições iniciais – para verificar o crescimento bacteriano. Todos os testes foram realizados em triplicata.

Resultados e discussão

A avaliação antimicrobiana demonstrou que a maioria dos extratos e fases apresentou atividade antibiótica. Para o fungo *Xylaria* sp., dos 12 microrganismos testados, cinco – *S. aureus*, *S. enteritidis*, *A. baumannii*, *C. albicans*, *E. tarda* – foram sensíveis, conforme evidenciado na Tabela 1. Analisando os resultados, é perceptível que a maioria das bactérias que demonstraram sensibilidade aos extratos é gram-negativa, que possui classificação destacada na lista da OMS como prioritária

para obtenção de novos antibióticos, sendo as mais críticas nos mecanismos de resistência aos antibióticos usuais. Isso porque, de uma forma geral, as bactérias gram-negativas se apresentam como mais resistentes aos antimicrobianos do que as bactérias gram-positivas. A diferença principal para esse fato é a presença de uma camada mais complexa na estrutura da parede celular das bactérias gram-negativas, em que são encontrados componentes como as porinas, que agem interferindo na entrada dos antibióticos na célula bacteriana. Também são encontradas outras substâncias mais apolares, como fosfolipídeos e lipoproteínas. (LEVISON, 2011)

Por tanto, a modificação na permeabilidade da membrana bacteriana torna-se um mecanismo favorável ao desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos, mas, ao mesmo tempo, é uma oportunidade para o desenvolvimento de novas estruturas, com características mais apolares ou intermediárias, capazes de difundir através da complexa membrana celular das bactérias gram-negativas. De fato, a importância das membranas lipídicas nas bactérias gram-negativas foi observada no estudo realizado por Gerson e demais autores (2020), no qual foi determinado que uma série de alterações nos aminoácidos que participam da expressão gênica que envolve a modificação do componente lipídico do lipopolissacarídeo da membrana externa bacteriana constitui o principal mecanismo de resistência à colistina em *A. baumannii*.

Nesse sentido, os resultados obtidos neste trabalho contribuem para corroborar com essa teoria, percebendo que os extratos AcOEt frequentemente foram os que apresentaram inibições quando comparado aos outros, como observado nos resultados para *A. baumannii*, em que os extratos AcOEt de *Xylaria* sp. inibiram o crescimento do microrganismo na concentração de 500 µg/mL, diferente do extrato metanólico de *C. dianesei*, que conseguiu inibir o crescimento bacteriano somente na concentração de 1000 µg/mL. Isso pode ser justificado por se tratar de um solvente de polaridade intermediária interagindo com substâncias apolares e polares. Garcia e demais autores (2012) verificaram em sua pesquisa que o método mais eficiente para a obtenção de metabólitos secundários fúngicos foi a extração com AcOEt. Na literatura, é descrito

tanto para o gênero *Colletotrichum* como *Xylaria* a produção de antimicrobianos pertencentes a várias classes estruturais, como alcaloides, peptídeos, esteroides, terpenoides, fenóis, quininas e flavonoides.

Os gêneros *Xylaria* e *Colletotrichum* já foram anteriormente isolados de uma espécie de *Palicourea* (SOUZA et al., 2004) e verificou-se que os extratos apresentaram atividade antagônica contra a *S. aureus*, espécie bacteriana pertence ao grupo de bactérias frequentemente associadas a infecções bacterianas multidrogas resistentes, tornando relevantes os resultados encontrados nesse trabalho, ressaltando que, dentre os microrganismos testados, *S. aureus* demonstrou maior sensibilidade frente aos extratos avaliados. (PREMJANU; JAYNTHY, 2015)

Na literatura, há diversos trabalhos que confirmam a potencialidade da atividade antimicrobiana de espécies de *Xylaria*. Na pesquisa feita por Hacioglu, Akata e Dulger (2011) com *Xylaria polymorpha*, constatou-se que os extratos apresentaram atividade contra *S. aureus* e *C. albicans*. Em outro trabalho, feito por Canli, Akata e Altuner (2016), os pesquisadores também encontraram a sensibilidade dos mesmos microrganismos, aferindo que o extrato de *Xylaria hypoxylon* inibiu o crescimento de *S. aureus*. Em outra pesquisa, foi notória a ampla atividade dos extratos de *Xylaria* contra *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* e *P. aeruginosa*. (ORACHAIPUNLAP et al., 2015)

Todavia, é importante ressaltar os resultados referentes à atividade inibitória do extrato AcOEt, obtido de *Xylaria sp.*, frente a *C. albicans*, em uma concentração de 500 µg/mL, devido ao problema que representam as candidíases oportunistas e sistêmicas que afetam, principalmente, pacientes imunodeprimidos e considerando também os complexos mecanismos de resistência que esse tipo de patógeno tem desenvolvido ao longo do tempo, dificultando o tratamento desse tipo de infecção. (FARMAKIOTIS; KONTOYIANNIS, 2017; LEITE JÚNIOR et al., 2011)

Por outro lado, os extratos e fases do fungo *C. dianesei* apresentaram atividade contra cinco bactérias – *P. fluorescens*, *S. aureus*, *S. enteritidis*, *A. baumani*, *E. tarda* –, e a cepa *S. aureus* mostrou sensibilidade frequente para mais de um extrato, sendo eles os extratos DCM,

AcOEt e MeOH (Tabela 1). No levantamento bibliográfico realizado para o gênero *Colletotrichum*, o volume de trabalhos publicados com enfoque antimicrobiano é menor quando comparado à *Xylaria*. Para o fungo *C. dianesei*, não foram encontradas publicações em relação à atividade antibiótica. Entretanto, em outras espécies de *Colletotrichum*, foram constatadas atividades antibióticas frente aos mesmos microrganismos testados nesta pesquisa. (ARIVUDAINAMBI et al., 2011; PACKIARAJ et al., 2016)

Pode-se inferir que as atividades apresentadas nesta pesquisa podem ser atribuídas, pontualmente, à presença de um único metabólito secundário ou à sinergia entre duas ou mais moléculas. Tal fato reporta a continuidade de estudos antimicrobianos com as duas espécies trabalhadas ou até mesmo investigar outras bioatividades de interesse clínico.

Tabela 1 – Resultados do teste sensibilidade a antimicrobianos por microdiluição em caldo

Extrato/fase testada	<i>S. aureus</i>	<i>S. enteritidis</i>	<i>P. Fluorescens</i>	<i>E. Tarda</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>C. albicans</i>
	Concentração Inibitória Mínima (CIM) em µg/mL					
<i>Xylaria</i> sp. extrato DCM	≥1000	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Xylaria</i> sp. extrato AcOEt	ND	ND	ND	≥1000	≥500	≥500
<i>Xylaria</i> sp. fase AcOEt	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Xylaria</i> sp. fase DCM	≥500	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Xylaria</i> sp. extrato MeOH	ND	≥500	ND	ND	ND	ND
<i>Xylaria</i> sp. extrato MeOH	≥500	ND	ND	ND	ND	ND
<i>C. dianesei</i> extrato AcOEt	≥500	≥1000	≥1000	≥500	ND	ND

Extrato/fase testada	S.	S.	P.	E.	A.	C.
	<i>aureus</i>	<i>enteritidis</i>	<i>Fluorescens</i>	<i>Tarda</i>	<i>baumanii</i>	<i>albicans</i>
Concentração Inibitória Mínima (CIM) em µg/mL						
<i>C. dianesei</i> extrato DCM	≥500	ND	ND	ND	ND	ND
<i>C. dianesei</i> extrato MeOH	≥500	ND	ND	ND	≥1000	ND
<i>C. dianesei</i> fase AcOEt	ND	≥1000	ND	ND	ND	ND

Fonte: elaborada pelos autores.

Conclusão

O controle e combate epidêmico e endêmico de cepas resistentes a antibióticos é papel de todo o campo científico, visto que afeta a vida humana. Os processos de inovação, cooperação e integração de diversas áreas científicas são decisivos para a resolução desses tipos de problemas. Seguindo essa afirmativa, este estudo confirmou a potencialidade biotecnológica de duas cepas fúngicas pertencentes ao bioma amazônico. Na bioprospecção da atividade antimicrobiana avaliada, observou-se que, dos 12 microrganismos testados, seis foram inibidos pelos extratos e fases e, com frequência, o *Staphylococcus aureus* foi mais susceptível à inibição.

Esse resultado é relevante em nossa pesquisa, pois trata-se de uma espécie que apresenta resistência, sendo responsável pelo aumento de óbitos ocasionados por doenças infecciosas. Ademais, os resultados demonstram a importância do conhecimento químico e biológico de *Colletotrichum dianesei* e *Xylaria* sp., que possuem comprovada potencialidade como produtores de moléculas antimicrobianas. Destaca-se, ainda, a importância de validação dos processos iniciais adotados para o isolamento, cultivo e fracionamento dos fungos, encaminhando, assim, a pesquisa para etapas de isolamento e identificação dos princípios ativos e de estudos de otimização, visando ao aumento da produção das substâncias de interesse para emprego em ensaios pré-clínicos.

Este estudo fortalece e motiva a continuidade da exploração da biodiversidade amazônica para a geração de conhecimento científico e como uma das alternativas sustentáveis para o desenvolvimento econômico da região.

Referências

AITKEN-SAAVEDRA, J.; LUND, R. G.; GONZÁLEZ, J. *et al.* Diversity, frequency and antifungal resistance of *Candida* species in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Odontologica Scandinavica*, Oslo, v. 76, n. 8, p. 580-586, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30045641/>. Acesso em: 6 ago. 2020.

ARIVUDAINAMBI, U.S. E.; ANAND, T. D.; SHANMUGAIAH, V. *et al.* Novel bioactive metabolites producing endophytic fungus *Colletotrichum gloeosporioides* against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, Oxford, v. 61, n. 3, p. 340-345, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21219448/>. Acesso em: 6 ago. 2020.

BREIJYEH, Z.; JUBEH, B.; KARAMAN, R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules*, Ithaca, v. 25, n. 6, p. 1-23, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144564/>. Acesso em: 6 ago. 2020.

CANLI, K.; AKATA, I.; ALTUNER, E. M. In vitro antimicrobial activity screening of *Xylaria hypoxylon*. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 42-46, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28852719/>. Acesso em: 7 jan. 2020.

CLAY, K.; SCHARDL, C. Evolutionary origins and ecological consequences of endophyte symbiosis with grasses. *American Naturalist*, Chicago, v. 160, n. 4, p. 99-127, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18707456/>. Acesso em: 7 jan. 2020.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 19. ed. Wayne: CLSI, 2012.

DOI, A. M.; PIGNATARI, A. C. C.; EDMOND, M. B. *et al.* Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PloS One*, San Francisco, v. 11, n. 1, p. 1-9, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26808778/>. Acesso em: 23 jan. 2020.

ESPOSITO, E.; AZEVEDO, J. L. *Uma introdução a biologia, bioquímica e biotecnologia*. 2. ed. Caxias do Sul: EdUCS, 2010.

FARMAKIOTIS, D.; KONTOYIANNIS, P.D. Epidemiology of antifungal resistance in human pathogenic yeasts: current viewpoint and practical recommendations for management. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Amsterdam, v. 50, n. 3, p. 318-324, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28669831/>. Acesso em: 23 set. 2020.

FATHONI, A.; AGUSTA, A. Bioproduction of cytochalasin D by endophytic fungus *Xylaria* sp. DAP KRI-5. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 105-110, 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sea-210551>. Acesso em: 23 set. 2020.

FRIEDMAN, N.D.; TEMKIN, E.; CARMELI, Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, Oxford, v. 22, n. 5, p. 416-422, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706614/>. Acesso em: 2 ago. 2020.

GARCIA, A.; RHODEN S.A.1, BERNARDI-WENZEL, J. *et al.* Antimicrobial Activity of Crude Extracts of Endophytic Fungi Isolated from Medicinal Plant *Sapindus saponaria* L. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, [s. l.], v. 2, n.10, p. 35-40, 2012.

Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sea-151413>. Acesso em: 13 set. 2020.

GERSON, S.; LUCASEN, K.; WILLE, J. *et al.* Diversity of amino acid substitutions in PmrCAB associated with colistin resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Amsterdam, v. 55, n. 3, p. 1-27, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31837449/>. Acesso em: 1 set. 2020.

HACIOGLU, N.; AKATA, I.; DULGER, B. Antimicrobial potential of *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev. *African Journal of Microbiology Research*, Nairobi, v. 5, n. 6, p. 728-730, 2011. Disponível em: <https://academicjournals.org/journal/AJMR/article-abstract/A64EB3840176>Acesso em: 1 set. 2020.

HAND, J.; PATEL, G. Antimicrobial stewardship in transplant patients. *Current opinion in organ transplantation*, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 497-503, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145159/>. Acesso em: 14 nov. 2020.

HAWKSWORTH, D. L. The magnitude of fungal diversity: the 1.5 million species estimate revisited. *Mycological Research*, Amsterdam, v. 105, n. 12, p. 1422-1432, 2001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0953756208620274>. Acesso em: 15 nov. 2020.

HIGGINS, K. L.; ARNOLD, A. E.; MIADLIKOWSKA, J. *et al.* Phylogenetic relationships, host affinity, and geographic structure of boreal and arctic endophytes from three major plant lineages. *Molecular phylogenetics and evolution*, Orlando, v. 42, n. 2, p. 543-555, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17005421/>. Acesso em: 15 dez. 2020.

HSIEH, H. M.; LIN, C. R.; FANG, M. J. *et al.* Phylogenetic status of *Xylaria* subgenus *Pseudoxylaria* among taxa of the subfamily *Xylarioideae* (*Xylariaceae*) and phylogeny of the taxa involved in the subfamily. *Molecular phylogenetics and evolution*, Orlando, v. 54, n. 3,

p. 957-969, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20035889/>. Acesso em: 15 dez. 2020.

KOGEL, K. H.; FRANKEN, P.; HUCKELHOVEN, R. Endophyte or parasite-what decides?. *Current Opinion in Plant Biology*, Oxford, v. 9, n. 4, p. 358-363, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16713330/>. Acesso em: 15 dez. 2020.

LEITE JÚNIOR, D. P.; YAMAMOTO, A. C. A.; MARTINS, E. R. *et al.* Leveduras do gênero *Candida* isoladas de sítios anatomicamente distintos de profissionais militares em Cuiabá (MT). Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro, v. 86, n. 4, p. 675-680, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/MFHLYFgKMbsTfpCwPGWb4BG/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 15 dez. 2020.

LEVISON, W. *Microbiologia médica e imunologia*. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

MORAGA, J.; GOMES, W.; PINEDO, C. *et al.* The current status on secondary metabolites produced by plant pathogenic *Colletotrichum* species. *Phytochemistry Reviews*, Dordrecht, v. 18, n. 1, p. 215-239, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11101-018-9590-0>. Acesso em: 15 dez. 2020.

MARTINS, G.F.; NOGUEIRA, C. R.; SILVA, G.H. *et al.* Two new compounds produced by *Xylaria* sp an endophytic fungus from *Casearia sylvestris* (Flacourtiaceae). *Planta Medica*, Stuttgart, v. 82, n. 1, p. 633, 2016. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1596688>. Acesso em: 15 dez. 2020.

O'CONNELL, R.J.; THON, M.R.; HACQUARD, S. *et al.* Lifestyle transitions in plant pathogenic *Colletotrichum* fungi deciphered by genome and transcriptome analyses. *Nature genetics*, New York, v. 44, n. 9, p. 1060-1065, 2012. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ng.2372>. Acesso em: 15 ago. 2020

O'NEILL, J. *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations* The Review on Antimicrobial Resistance. [S. l.: s. n.], 2014. Disponível em: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. Acesso em: 15 jun. 2020.

ORACHAIPUNLAP, K.; SUWANNASAI, N.; WHALLEY, A. J. *et al.* Antibacterial and Anticancer Activity of Stromatic Xylaria spp. from Tropical Forest Thailand. *Current applied science and technology*, Washington, D.C., v. 5, n. 1, p. 1-9, 2015. Disponível em: <https://www.thaiscience.info/Journals/Article/KLST/10970470.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2020.

PACKIARAJ, R.; JEYAKUMAR, S.; AYYAPPAN, N. *et al.* Antimicrobial and cytotoxic activities of endophytic fungus *Colletotrichum gloeosporioides* isolated from endemic tree *Cinnamomum malabattrum*. *Stud Fungi*, Tubingae, v. 1, n. 1, p. 104-111, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/308207112_Antimicrobial_and_cytotoxic_activities_of_endophytic_fungus_Colletotrichum_gloeosporioides_isolated_from_endemic_tree_Cinnamomum_malabattrum. Acesso em: 15 jun. 2020.

PETRINI, O. *Microbial Ecology of Leaves*. [S. l.: s. n.], 1991.

PODOLSKY, S. H. *The antibiotic era: reform, resistance, and the pursuit of a rational therapeutics*. Bloomington: JHU Press, 2015.

PREMJANU, N.; JAYNTHY, C. Identification and characterization of antimicrobial metabolite from an endophytic fungus, *Colletotrichum gloeosporioides* isolated from *Lannea corammendalica*. *International Journal of ChemTech Research*, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 369-374, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/271531443_Identification_and_characterization_of_antimicrobial_metabolite_from_an_endophytic_fungus_Colletotrichum_gloeosporioides_isolated_from_Lannea_corammendalica. Acesso em: 15 set. 2020.

ROGERS, J. D.; JU, Y. M. The Xylariaceae of the Hawaiian Islands. *North American Fungi*, Newfield, v. 7, n. 9, p. 1-35, 2012. Disponível em: <https://openjournals.wsu.edu/index.php/pnwfungi/article/view/1116>. Acesso em: 15 set. 2020.

SAIKKONEN, K.; WÄLI, P.; HELANDER, M. *et al.* Evolution of endophyte – plant symbioses. *Trends in Plant Science*, Cambridge, v. 9, n. 6, p. 275-280, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1360138504001025>. Acesso em: 15 set. 2020.

SCHULZ, B.; BOYLE, C.; DRAEGER, S. *et al.* Endophytic fungi: a source of novel biologically active secondary metabolites. *Mycological Research*, Amsterdam, v. 106, n. 9, p. 996-1004, 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0953756208601501>. Acesso em: 13 fev. 2020.

SINGHANIA, R. R.; SUKUMARAN, R. K.; PATEL, A. K. *et al.* Advancement and comparative profiles in the production technologies using solid-state and submerged fermentation for microbial cellulases. *Enzyme and Microbial Technology*, London, v. 46, n. 7, p. 541-549, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141022910000657>. Acesso em: 13 fev. 2020.

SOUZA, A.Q. L; SOUZA, A. D. L.; ASTOLFI, S.F. *et al.* Atividade antimicrobiana de endofíticos isolados de plantas tóxicas da amazônia: *Palicourea longiflora* (aubl.) rich e *Strychnos cogens* bentham. *Acta Amazonica*, Manaus, v. 34, n. 2, p. 185-195, 2004. Disponível em: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf. Acesso em: 13 fev. 2020.

STROBEL, G.; DAISY, B. Bioprospecting for microbial endophytes and their natural products. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, Washington, D.C., v. 67, n. 4, p. 491-502, 2003.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC309047/>. Acesso em: 13 fev. 2020.

THEURETZBACHER, U.; OUTTERSON, K.; ENGEL, A. *et al.* The global preclinical antibacterial pipeline. *Nature Reviews Microbiology*, [s .l.], v. 18, n. 5, p. 275-285, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-019-0288-0>. Acesso em: 13 fev. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics*. Genebra: WHO, 2017. Disponível em: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf. Acesso em: 15 jun. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *2019 antibacterial agents in clinical development; an analysis of the antibacterial clinical development pipeline*. Genebra: WHO, 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330420>. Acesso em: 15 jun. 2020.

Introdução

Plantas medicinais têm sido uma rica fonte para a obtenção de compostos biotivos com potencial bioterapêutico. Os produtos naturais desempenham um papel importante na descoberta e desenvolvimento de novos compostos bioativos utilizados como materiais de partida para a produção de drogas mais eficientes. (LANG et al., 2008)

Piper é o gênero mais representativo da família *Piperaceae* e compreende mais de 2 mil espécies, classificado na ordem *Piperales*, clado *Magnoliídeas* incluído no grupo da angiosperma basal. (CHASE et al., 2016) Na história evolutiva, confirmou-se a monofilia do grupo com oito subgêneros reconhecidos nos neotrópicos *Enckea*, *Macrostachys*, *Ottonia*, *Peltobryon*, *Piper*, *Pothomorphe*, *Radula* e *Schilleria*. (DA SILVA, 2017; JARAMILLO; MANOS, 2001) As plantas do gênero *Piper* são endêmicas de regiões tropicais em todo o mundo e, além disso, são empregados na medicina popular em vários países, incluindo Brasil, China, Índia, Jamaica e México. (PARMAR et al., 1997) Essas espécies são importantes fontes de compostos biologicamente ativos, incluindo alcaloides, flavonas, lignanas, amidas, aristolactams, ésteres de cadeia curta, monoterpenos, sesquiterpenos, arilpropanóides, aldeídos, cetonas, propenilfenóis, derivados do ácido benzóico e chalconas. (GUTIÉRREZ; GONZALEZ; AHOYO-VADILLO, 2013; PARMAR et al., 1997) Óleos essenciais e extratos obtidos das espécies de *Piper* são utilizados como agentes antimicrobianos e antiprotozoários e demonstram atividade inibidora da acetilcolinesterase, antinociceptiva, anti-inflamatória (DA SILVA et al., 2017), citotóxica, antioxidante e antimicrobiana. (BATISTA et al., 2020)

A espécie *Piper anisum* (Spreng.) Angely, também conhecido como Jaborandi (Figura 1), é um arbusto de até 2 m de altura com ramos pubianos e entrenós de até 6 cm, estri-pecíolo, bainha curta e lâmina simétrica da folha. (BATISTA et al., 2020; CHRIST et al., 2016) Essa espécie é endêmica nas regiões Nordeste e Sudeste do Brasil, nas quais é utilizada terapeuticamente em comunidades quilombolas, em rituais religiosos e, também, com fim anestésico e diurético.

(MONTEIRO, 2013) Além disso, comunidades indígenas tradicionais da América Central e do Sul utilizam a *P. anisum* na forma de decocção e infusão para tratar dor de estômago, artrite reumatóide, úlceras, diarreia, infecções, dor de dente, anestesia para extração dentária e uma ampla gama de doenças gastrointestinais. (BRÚ; GUZMAN, 2016; MGBEAHURUIKE et al., 2017; RICARDO et al., 2017)

A metabolômica em larga escala fornece ferramentas importantes para o estudo qualitativo e quantitativo de metabólitos em um determinado sistema biológico. (RIBEIRO et al., 2018) As análises dos dados de metabolômica podem ser realizadas por diversas técnicas, dentre elas a Ressonância Nuclear Magnética (RMN), a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada ao Espectrômetro de Massas (CLAE-EM) e a Cromatografia Gasosa Acoplada ao Espectrômetro de Massas (CG-EM). (SANTOS et al., 2018) Nesse contexto, este capítulo tem como objetivo demonstrar o potencial da espécie *P. anisum* como uma nova fonte promissora de compostos bioativos, através da descrição das propriedades farmacológicas das substâncias identificadas em extratos etanólicos de *P. anisum* por meio da abordagem metabolômica em larga escala.

Figura 1 – Planta *P. Anisum*, conhecida, popularmente como Jaborandi



Fotógrafo: Danilo Luis de Jesus Batista (2019).

Desenvolvimento

A etnofarmacologia possui várias aplicações, dentre as quais o resgate e a valorização do conhecimento tradicional a respeito da utilização medicinal dos recursos naturais. (OLIVEIRA; ROPKE, 2016) A busca por substâncias bioativas em plantas é subsidiada pelas informações provenientes da medicina popular, já que o sucesso do conhecimento etnomedicinal é comprovado pela grande quantidade de medicamentos em uso clínico derivadas de plantas. (RIBEIRO, 2011; SILVA; MIRANDA; CONCEIÇÃO, 2010; YUNES; CALIXTO, 2001)

Os compostos derivados de plantas são responsáveis pelas atividades biológicas e pelas propriedades medicinais dessas plantas, incluindo, dentre outros, compostos fenólicos, quinonas, saponinas, flavonoides, taninos, cumarinas, terpenóides e alcaloides. (CIOCAN; BARA, 2007) Análises fitoquímicas fornecem informações relevantes acerca da presença de metabólitos secundários nas plantas, fornecendo ferramentas para isolar os princípios ativos importantes a serem aplicados na produção de novos medicamentos de origem vegetal. (CARDOSO, 2004)

Os compostos antioxidantes são responsáveis pela proteção de um determinado sistema biológico contra os efeitos nocivos de radicais livres, gerados por processos ou reações que podem causar oxidação excessiva. (KRINSKY, 1994) Os danos celulares causados pela ação deletéria de radicais livres e espécies reativas de oxigênio configuram um fator potencial para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, câncer e doenças neurodegenerativas. (MANDEL; YODIM, 2004) As pesquisas envolvendo compostos antioxidantes oriundos de fontes naturais têm sido desenvolvidas em vários centros de estudos devido à sua grande importância na prevenção do desencadeamento das reações oxidativas, tanto nos alimentos como no organismo animal. (BROINIZI et al., 2007)

Os compostos fenólicos são definidos como substâncias que possuem um anel aromático com um ou mais substituintes hidroxílicos. Os compostos fenólicos são metabólitos secundários, grupos de fitoquímicos de maior ocorrência, e possuem considerável importância

fisiológica e morfológica nas plantas, além de apresentar uma ampla gama de propriedades fisiológicas. (BRAVO, 1998; BALASUNDRAM; SUNDAM; SAMMAN, 2006) Quando presentes em vegetais, podem estar em formas livres ou ligados a açúcares e proteínas. Dentre os antioxidantes fenólicos mais comuns de fonte natural, destacam-se os flavonóides, os ácidos fenólicos, os taninos e os tocoferóis. (ANGELO; JORGE, 2007; KING; YOUNG, 1999) Os compostos fenólicos, considerados antioxidantes naturais, têm, na sua estrutura química, moléculas que interagem com as espécies radiculares, que são, por fim, consumidas durante a reação. (PIETTA, 2000)

Os antimicrobianos naturais podem ser obtidos de diferentes fontes, incluindo plantas, animais, bactérias, algas e fungos. Os agentes antimicrobianos de extratos vegetais são analisados através da determinação da menor concentração da substância necessária para inibir o crescimento do microrganismo-teste, valor conhecido como Concentração Inibitória Mínima (CIM). Um aspecto bastante importante na determinação da CIM de extratos vegetais é a preocupação em relação a alguns aspectos, entre eles os toxicológicos, microbiológicos e legais, pertinentes aos compostos naturais. (OSTROSKY et al., 2008) Os bioensaios de citotoxicidade com *Artemia salina* testam possíveis moléculas bioativas indicando a sua capacidade citotóxica. Esses testes também são indicadores de moléculas com algumas atividades farmacológicas, como anticancerígenas, inseticidas, antivirais e pesticidas, dentre outras. (ZAHAG, 2007) Sabe-se que cerca de 70% dos medicamentos anticancerígenos são produzidos a partir de produtos naturais ou derivados. (CRAGG; NEWMAN, 2009) Essa abordagem de pesquisas relacionadas na busca por moléculas anticancerígenas ou antitumoral de origem vegetal proporciona várias vantagens, que inclui o potencial da descoberta de novas fontes e novas classes estruturais. (MARRON; GUNATILAKA, 2007)

A metabolômica pode ser definida como a análise qualitativa e quantitativa dos conjuntos completos de metabólitos (metaboloma), expressos ou modificados por um organismo, uma ferramenta importante para ajudar a entender a dinâmica dos sistemas biológicos.

(RIBEIRO et al., 2018) Os experimentos de metabolômica fornecem resultados únicos para melhorar a compreensão das informações biológicas relacionadas ao metaboloma e, mais comumente, à genômica funcional. (ABDELNUR, 2011) Poderosas técnicas analíticas, tais como a Ressonância Magnética Nuclear (RMN), a cromatografia líquida e a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas são utilizadas para a identificação de potenciais compostos bioativos em diferentes amostras biológicas. (RIBEIRO; LIGTERINK; HILHORST, 2015; SANTOS et al., 2018)

Espécies de *Piper* são utilizadas na medicina tradicional em países africanos e asiáticos para tratar problemas de disenteria, dispepsia, parasitas intestinais, constipação e dispepsia. (DOMIS, OYEN, 2008; GUTIÉRREZ; GONZALEZ; HOYO-VADILLO, 2013; ROERSCH, 2010; SCHMELZER, 2001) Na Bolívia, são usadas para tratar doenças parasitárias (FLORES et al., 2008), enquanto, na Índia, são usadas no tratamento de asma e bronquite crônica. (GUTIÉRREZ et al., 2013) Na China, as espécies *Piper* são usadas como ingrediente ativo para tratar câncer, enquanto, na Argentina, seu uso é através da infusão dos frutos (*P. nigrum*) como anti-inflamatório. (GRANDI et al., 1989) No Brasil, o *P. amalago* é usado por comunidades indígenas no Xingu no estado de Mato Grosso para tratar dor de dente e inflamações, enquanto *P. daguanum* é usado pelos índios ticuna na floresta amazônica, Colômbia, e Peru para as mesmas doenças. (BATISTA et al., 2020; MILLIKEN; ALBERT 1997; RODRIGUES et al., 2006) O *P. cavalcanti* é usado pelas comunidades indígenas da ampla região do estado de Rondônia para tratamento doenças gastrointestinais e convulsões, enquanto *P. peltatum* é usado para tratar inflamação, infecção microbiana e anemia. (BATISTA et al., 2020; SANTOS et al., 2014)

A abordagem metabolômica em larga escala, utilizada para avaliar a composição química dos extratos de *P. anisum*, incluiu a Ressonância Magnética Nuclear (RMN), a Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas (CLAE-EM) e a Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massa (CG-EM). Essas técnicas permitiram a identificação de compostos com potencial atividade antioxidante,

antimicrobiana e citotóxica em extratos de *P. anisum*. (BATISTA et al., 2020) 48 metabólitos foram identificados por CG-EM (Apêndice A) e 28 metabólitos por CLAE-EM (Apêndice B), dentre os quais destacam-se os carboidratos, ácidos graxos, ácidos orgânicos e compostos fenólicos, hidrocarbonetos e terpenos. (BATISTA et al., 2020)

Dentre os carboidratos, foram identificados alose, frutose, ácido glucônico, glicose, lactose, lactulose, leucrose, lioxose, metil- β -D-galactopiranosídeo, ribose, sorbose, sacarose, talose, treose, D-treitol, trealose e xilitol. Alguns desses metabólitos já possuem atividades biológicas descritas na literatura, a exemplo do xilitol (TOMONOBU et al., 2020), alose (HIRATA et al., 2009) e trealose (WEI et al., 2020), que apresentaram atividade citotóxica.

Dentre os ácidos graxos, foram identificados o ácido cáprico (C_{10}), ácido mirístico (C_{14}), ácido palmitoleico (C_{16}), ácido heptadecanóico (C_{17}), ácido linoléico (C_{18}), ácido oleico (C_{18}), 10Z, 13Z-não ácido adegadienóico (C_{19}) e ácido araquídico (C_{20}) e cinco derivados de ácidos graxos, a saber, o ácido 13,14-di-hidroxi-docosanóico, ácido 19-oxo-22Z-octacosenóico, ácido 3-oxotetradecanóicoglicerídeo, N-oleoil asparagina e octadecil fumarato. O ácido linoléico possui atividade antioxidante, antiglicêmica e hipolipidêmica (LV et al., 2015), além disso, o ácido palmitoléico já foi utilizado na aceleração da cicatrização de feridas devido às suas propriedades anti-inflamatórias. (WEIMANN et al., 2018) Há, também, relatos da atividade citotóxica do ácido cáprico (KHALANDI et al., 2020), do ácido heptadecanóico (XU et al., 2019) e da atividade antimicrobiana do ácido mirístico (CHEN et al., 2019) e do ácido oleico. (BATUR; ATLI; KIRAN, 2019)

Os ácidos orgânicos são compostos com propriedades ácidas e amplamente distribuídos em frutas, legumes, ervas e plantas, apresentando capacidades antioxidantes na eliminação de radicais livres. A ação antioxidante eficaz dos ácidos orgânicos é conhecida como sua quelação, que pode inativar cátions reduzidos. (ZHANG et al., 2020) Os agentes quelantes podem se ligar a íons de metais pesados e esses íons podem catalisar a oxidação de lipídeos e diminuir a formação de radicais livres no sistema. (BELITZ; GROSCH, 1999; ŠENTJURC et al., 2003)

Além disso, esses ácidos apresentam atividade antimicrobiana. (MA et al., 2011) Dentre os ácidos orgânicos identificados, o ácido glicólico exibiu atividade antimicrobiana frente às células de *Cutibacterium acnes* (VALLE-GONZÁLEZ et al., 2020) e o ácido fosfórico revelou atividade bactericida contra *Enterococcus faecalis*. (ARIAS-MOLIZ et al., 2008) O ácido láctico atua politencializando a atividade antimicrobiana dos oligossacarídeos frente às bactérias gram-positivas *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* e *Streptococcus faecalis*. (LI et al., 2012) Por fim, o ácido quínico apresentou propriedades antioxidantes, anticolinesterásicas e antimicrobianas. (BOGA et al., 2016)

Os flavonoides possuem diversas estruturas e propriedades biológicas, dentre eles, a capacidade antioxidante (XI et al., 2014), anti-hiperlipemia (OBOH; ADEMOSUN, 2011), atividade anti-inflamatória (SURH et al., 2001) antimicrobiana e cardiotônica. (HERNANDEZ-HERNANDEZ et al., 2017; MARTÍNEZ-FLÓREZ; GONZÁLEZ-GALLEGO; CULEBRAS, 2002) Um flavonóide e seis compostos fenólicos foram identificados em *P. anisum*: (-) epicatequina, ácido 3,4-di-hidroxibenzóico (DHMA), ácido 3,4-di-hidroximandélico, ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzóico (HMBA), hidroquinona, p-cresol e resorcinol. O ácido 3,4-dihidroximandélico apresenta propriedades antioxidante (LEY et al., 2002), o ácido 3,4-di-hidroxibenzóico apresenta atividade antioxidante e antimicrobiana (SYAFNI; PUTRA; ARBAIN, 2012) e o ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzóico apresenta propriedades anti-inflamatórias (SIDDIQUI et al., 2019) Por sua vez, a (-) epicatequina foi responsável pela capacidade antioxidante em grãos de cacau (OTHMAN et al., 2010), enquanto o resorcinol isolado de um fungo endofítico *Chaetomium cupreum* mostrou atividade antimicrobiana frente à *Mycobacterium*. (SATIAVELU; SHYLAJA; SASIKUMAR, 2018) O p-cresol e seus dímeros exibiram atividade antioxidante e citotóxica. (KADOMA et al., 2010)

Os alcaloides são uma classe importante de compostos que apresentam o átomo de nitrogênio no anel heterocíclico, exibindo diversas atividades biológicas (KAUR; ARORA, 2015), tais como atividades antimicrobianas, antioxidantes, citotóxica e anti-inflamatória. (CHEN

et al., 2018) Sete alcaloides foram identificados nos extratos de *P. anisum*: 3,5-didecanoilpiridina, anopterina, naproanilida, obliquina, voacamina, piperolactama D. O alcaloide voacamina não apresentou citotoxicidade em concentrações inferiores a 0,32 μM , entretanto, exerceu efeito imunossupressor significativo nas células B em menor concentração. (LI et al., 2019) Outros estudos observaram que o voacamina possui ação antiprotozoária, podendo ser um candidato promissor a medicamentos contra infecções por tripanossomatídeos. (CHOWDHURY et al., 2017) O piperolactama D é um alcaloide aristolactâmico e possui propriedades antimicrobianas e citotóxicas. (KUMAR et al., 2003) A leonurina apresentou capacidade antioxidante (LIU et al., 2010), além disso, outros estudos indicaram que a leonurina exerce efeitos anticatabólicos e antiapoptóticos em condrócitos, por meio da supressão das vias de sinalização NF-kB e MAPK. (HU; SUN; QIAN, 2019) O alcaloide anopterina foi isolado de *Anopterus macleayanus* e apresentou citotoxicidade potente contra linhas celulares de câncer de próstata. (LEVRIER et al., 2015)

Os terpenóides possuem uma diversidade estrutural que reflete nas suas atividades biológicas. O pubescenol, único terpenóides identificado, foi obtido primeiramente dos extratos de *Euphorbia pubescens* e mostrou citotoxicidade moderada contra várias linhagens tumorais. (VALENTE et al., 2004)

Por fim, o fitol, outro composto identificado, exerce atividades antibacteriana através da indução da resposta ao estresse oxidativo em *Pseudomonas aeruginosa*. (LEE; WOO; LEE, 2016) O xestoaminol C apresenta efeito antiproliferativo frente à linhagem celular de glioblastoma SHG-44 (CHEN et al., 2011), enquanto as hordatinas possuem atividades antifúngicas. (KOHYAMA; ONO et al., 2013)

Conclusão

Os produtos naturais proporcionam uma fonte inspiradora de compostos com propriedades farmacológicas, desempenhando um papel importante no desenvolvimento de novos medicamentos. As

pesquisas direcionadas para as plantas medicinais têm contribuído de forma significativa na identificação e fornecimento de metabólitos secundários com aplicação na medicina, farmácia, biotecnologia e agricultura. Com base na análise metabolômica em larga escala, foi possível realizar a identificação de 76 metabólitos via CLAE-EM e CG-EM em extratos de *P. anisum*, possibilitando uma melhor compreensão e correlação da composição química com as atividades biológicas dos extratos. Demonstrou-se, portanto, o potencial da espécie *P. anisum* como uma nova fonte promissora de compostos bioativos para a produção de novos fármacos de origem vegetal.

Referências

ABDELNUR, P. V. Metabolômica e espectrometria de massas. *Embrapa Agroenergia-Circular Técnica (INFOTECA-E)*, Brasília, DF, p. 1-4, 2011. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/bitstream/doc/917736/1/CITE10.pdf>. Acesso em: 4 jul. 2020.

ANGELO, P. M.; JORGE, N. Compostos fenólicos em alimentos – uma breve revisão. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, São Paulo, v. 66, n. 1, p. 1-9, 2007. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-497792#:~:text=Os%20compostos%20fen%C3%B3licos%20s%C3%A3o%20estruturas,complexadas%20a%20ac%C3%BA%C3%A7ares%20e%20prote%C3%ADnas>. Acesso em: 4 nov. 2020.

ARIAS-MOLIZ, M. T.; FERRER-LUQUE, C. M.; ESPIGARES-RODRÍGUEZ, E. *et al.* Bactericidal activity of phosphoric acid, citric acid, and EDTA solutions against *Enterococcus faecalis*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, Orlando, v. 106, n. 2, p. 84-89, 2008. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-497792#:~:text=Os%20compostos%20fen%C3%B3licos%20>

s%C3%A3o%20estruturas,complexadas%20a%20ac%C3%BA%C3%A7ares%20e%20prote%C3%ADnas. Acesso em: 4 nov. 2020.

BALASUNDRAM, N.; SUNDRAM, K.; SAMMAN, S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food chemistry*, London, v. 99, n.1, p. 191-203, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814605006242>. Acesso em: 4 nov. 2020.

BATISTA, D. L. J.; CAMPOS, P.; SILVA, V. R. *et al.* *Piper anisum* as a promising new source of bioactive metabolites. *Chemical Papers*, Bratislava, v. 74, n. 5, p. 1505-1515, 2020. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/42483>. Acesso em: 7 dez. 2020.

BIRADI, M.; HULLATTI, K. Bioactivity guided isolation of cytotoxic terpenoids and steroids from *Premna serratifolia*. *Pharmaceutical biology*, Basingstoke, v. 55, n. 1, p. 1375-1379, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6130453/>. Acesso em: 7 dez. 2020.

BATUR, Ö. Ö.; ATLI, Ö.; KIRAN, İ. Biotransformation of oleic acid and antimicrobial and anticancer activities of its biotransformation extracts. *Bulgarian Chemical Communications*, [s. l.], v. 51, n. 2, p. 200-205, 2019. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/333852741_Biotransformation_of_oleic_acid_and_antimicrobial_and_anticancer_activities_of_its_biotransformation_extract. Acesso em: 7 ago. 2020.

BELITZ, H.-D.; GROSCH, W. Changes of Acyl Lipids of Food. *Food Chemistr*, Berlin, p. 180-215, 1999.

BOĞA, M.; ALKAN, H.; ERTAŞ, A. *et al.* Phytochemical profile and some biological activities of three *Centaurea* species from Turkey. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, Benin City, v. 15, n. 9,

p. 1865-1875, 2016. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/145181>. Acesso em: 7 ago. 2020.

BRAVO, L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutrition reviews*, Lawrence, v. 56, n.11, p. 317-333, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9838798/>. Acesso em: 12 jan. 2020.

BROINIZI, P. R. B.; ANDRADE-WARTHAANA, E. R. S.; SILVA, M. O. *et al.* Evaluation of the antioxidant activity of phenolic compounds naturally contained in by-products of the cashew apple (*Anacardium occidentale L.*). *Food Science and Technology*, Amsterdam, v. 27, n. 4, p. 902-908, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cta/a/QZ7WS8tbrNDphJrCnjyG5wJ/?lang=pt>. Acesso em: 12 jan. 2020.

BRÚ, J.; GUZMAN, J. D. Folk medicine, phytochemistry and pharmacological application of *Piper marginatum*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, São Paulo, v. 26, n. 6, p. 767-779, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/wmQgqYmk6nYxbpGZBVsjNw/?lang=ent>. Acesso em: 12 maio 2020.

CARDOSO, I. N. *Plantas tóxicas no perímetro urbano de Caxias, Maranhão*. 2004. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Educação Ambiental) – Centro de Estudos Superiores de Grajaú, Universidade Estadual do Maranhão, SãoLuiz, 2004.

CHASE, M. W.; CHRISTENHUSZ, M. J. M.; FAY, M. F. *et al.* An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. *Botanical Journal of the Linnean Society*, Londres, v. 181, n. 1, p. 1-20, 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/botlinnean/article/181/1/1/2416499>. Acesso em: 10 maio 2020.

CHEN, M. X.; HOU, J.-M.; HU, J. *et al.* Amaryllidaceae alkaloids from *Crinum latifolium* with cytotoxic, antimicrobial, antioxidant,

and anti-inflammatory activities. *Fitoterapia*, Milano, v. 130, p. 48-53, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30114468/>. Acesso em: 14 nov. 2020.

CHEN, B.- S.; YANG, L.-H.; YE, J.-L. *et al.* Diastereoselective synthesis and bioactivity of long-chain anti-2-amino-3-alkanols. *European journal of medicinal chemistry*, Paris, v. 46, n.11, p. 5480-5486, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523411006696>. Acesso em: 14 nov. 2020.

CHEN, X.; ZHAO, X.; DENG, Y. *et al.* Antimicrobial potential of myristic acid against *Listeria monocytogenes* in milk. *The Journal of antibiotics*, Tokyo, v. 72, n. 5, p. 298-305, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41429-019-0152-5/>. Acesso em: 14 set. 2020.

CHOWDHURY, S. R.; KUMAR, A.; GODINHO, J. L. P. *et al.* Voacamine alters *Leishmania* ultrastructure and kills parasite by poisoning unusual bi-subunit topoisomerase IB. *Biochemical Pharmacology*, Amsterdam, v. 138, p. 19-30, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483460/>. Acesso em: 14 set. 2020.

CHRIST, J. A.; SARNAGLIA-JUNIOR, V. B.; BRRETO, L. M. *et al.* The genus *Piper* (Piperaceae) in the Mata das Flores State Park, Espírito Santo, Brazil. *Rodriguésia*, Rio de Janeiro, v. 67, n. 4, p. 1031-1046, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483460/>. Acesso em: 23 ago. 2020.

CIOCAN, I. D.; BARA, I. *Plant products as antimicrobial agents*. Romania: Universitatii Ale S, tiint, ifice Analele Alexandru Ioan Cuza, 2007. Tomo 8.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Nature: a vital source of leads for anticancer drug development. *Phytochemistry reviews*, Dordrecht, v. 8, n. 2, p. 313-331, 2009. Disponível em: <https://www.researchgate>.

net/publication/226450291_Nature_A_vital_source_of_leads_for_ant anticancer_drug_development. Acesso em: 23 ago. 2020.

DA SILVA, M. F. R.; BEZARRA-SILVA, P.C.; LIRA, C. S. *et al.* Composition and biological activities of the essential oil of *Piper corcovadensis* (Miq.) C. DC (Piperaceae). *Experimental parasitology*, New York, v. 165, p. 64-70, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993082/>. Acesso em: 4 mar. 2020.

DA SILVA, J. K.; TRINDADE, R.; ALVES, N. S. *et al.* Essential oils from neotropical piper species and their biological activities. *International journal of molecular sciences*, [s. l.], v.18, n. 12, p. 2571, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/226450291_Nature_A_vital_source_of_leads_for_ant anticancer_drug_development. Acesso em: 23 abr. 2020.

DOMIS, M.; OYEN, L. P. A. *Piper umbellatum* L. *Prota base record display*, PROTA – Plant Res. Trop. Africa, África, 2008. Disponível em: <http://www.prota.org>. Acesso em: 1 jul. 2020.

FLORES, N.; IJIMÉNEZ, I. A.; GIMÉNEZ, A. *et al.* Benzoic acid derivatives from *Piper* species and their antiparasitic activity. *Journal of natural products*, Bejaija, v. 71, n. 9, p. 1538-1543, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18712933/>. Acesso em: 1 jul. 2020.

GRANDI, T. S. M.; TRINDADE, J.A.; PINTO, M. J. F. *et al.* Plantas medicinais de Minas Gerais, Brasil. *Acta Botanica Brasilica*, São Paulo, v. 3, n. 2, p. 185-224, 1989. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abb/a/NWtVgShMXy8nsNHKW?lang=pt>. Acesso em: 1 dez. 2020.

GUTIÉRREZ, R. M. P.; GONZALEZ, A. M. N.; HOYO-VADILLO, C. Alkaloids from piper: a review of its phytochemistry and pharmacology. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, [s. l.], v. 13,

n. 2, p. 163-193, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abb/a/NWtVgShMXy8nsNHKWYtBvx/?lang=pt>. Acesso em: 4 dez. 2020.

HERNANDEZ-HERNANDEZ, A. B.; ALARCON-AGUILAR, F. J.; ALMANZA-PEREZ, J. C. *et al.* Antimicrobial and anti-inflammatory activities, wound-healing effectiveness and chemical characterization of the latex of *Jatropha neopauciflora* Pax. *Journal of ethnopharmacology*, New York, v. 204, p. 1-7, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392457/>. Acesso em: 23 set. 2020.

HIRATA, Y.; SAITO, M.; TSUKAMOTO, I. *et al.* Analysis of the inhibitory mechanism of D-allose on MOLT-4F leukemia cell proliferation. *Journal of bioscience and bioengineering*, Oxford, v. 107, n. 5, p. 562-568, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392457/>. Acesso em: 23 set. 2020.

HU, P. F.; SUN, F. F.; QIAN, J. Leonurine Exerts Anti-Catabolic and Anti-Apoptotic Effects via Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) and Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Signaling Pathways in Chondrocytes. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, Warsaw, v. 25, p. 6271, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431607/>. Acesso em: 12 set. 2020.

JARAMILLO, M. A.; MANOS, P.S. Phylogeny and patterns of floral diversity in the genus Piper (Piperaceae). *American Journal of Botany*, Washington, D.C., v. 88, n. 4, p. 706-716, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431607/>. Acesso em: 12 mar. 2020.

KADOMA, Y.; MURAKAMI, Y.; OGIWARA, T. *et al.* Radical-scavenging activity and cytotoxicity of p-methoxyphenol and p-cresol dimers. *Molecules*, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 1103-1112, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6257397/>. Acesso em: 2 abr. 2020.

KAUR, R.A.J.B.I.R.; ARORA, S.A.R.O.J. Alkaloids-important therapeutic secondary metabolites of plant origin. *J Crit Rev*, [Paris], v. 2, n. 3, p. 1-8, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6257397/>. Acesso em: 25 abr. 2020.

KHALANDI, H. ; MASSORI, L.; FARAHYAR, S. *et al.* Antifungal Activity of Capric Acid, Nystatin, and Fluconazole and Their In Vitro Interactions Against Candida Isolates from Neonatal Oral Thrush. *ASSAY and Drug Development Technologies*, Larchmont, v. 18, n. 4, p. 195-201, 2020. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/adt.2020.971>. Acesso em: 27 abr. 2020.

KING, A. M. Y.; YOUNG, G. Characteristics and occurrence of phenolic phytochemicals. *Journal of the American Dietetic Association*, New York, v. 99, n. 2, p. 213-218, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9972191/>. Acesso em: 7 abr. 2020.

KOHYAMA, N.; ONO, H. Hordatine A β -D-glucopyranoside from ungerminated barley grains. *Journal of agricultural and food chemistry*, Washington, D.C., v. 61, n. 5, p. 1112-1116, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23320742/>. Acesso em: 27 set. 2020.

KRINSKY, N.I. The biological properties of carotenoids. *Pure and Applied Chemistry*, [s. l.], v. 66, p. 1003-1010, 1994.

KUMAR, V.; PRASAD, A. K; PARMAR, V.S. Naturally occurring aristolactams, aristolochic acids and dioxaporphines and their biological activities. *Natural product reports*, Londres, v. 20, n. 6, p. 565-583, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14700200/>. Acesso em: 29 set. 2020.

LANG, G.; MAYHUDIN, N. A.; MITOVA, M. I. *et al.* Evolving trends in the dereplication of natural product extracts: new methodology for rapid, small-scale investigation of natural product extracts. *Journal of Natural Products*, Bejaija, v. 71, n. 9, p. 1595-

1599, 2008. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/np8002222> . Acesso em: out. 2020.

LEE, W.; WOO, E. R.; LEE, D. G. Phytol has antibacterial property by inducing oxidative stress response in *Pseudomonas aeruginosa*. *Free radical research*, Abingdon, v. 50, n. 12, p. 1309-1318, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27667264/>. Acesso em: 1 dez. 2020.

LEVRIER, C.; SADOWSKI, M. C.; NELSON, C. C. *et al.* Cytotoxic C20 diterpenoid alkaloids from the Australian endemic rainforest plant *Anopterus macleayanus*. *Journal of natural products*, Bejaia, v. 78, n. 12, p. 2908-2916, 2015. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jnatprod.5b00509>. Acesso em: 13 dez. 2020.

LEY, J. P.; ENGELHART, K.; BERNHARDT, J. *et al.* 3, 4-Dihydroxymandelic acid, a noradrenalin metabolite with powerful antioxidative potential. *Journal of agricultural and food chemistry*, Washington, D. C., v. 50, n. 21, p. 5897-5902, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12358456/>. Acesso em: 5 dez. 2020.

LI, H. X.; WANG, Y. Q.; ZHAO, J. S. *et al.* Immunosuppressive effect of voacamine from *Voacanga africana* Stapf based on SPRi experiment. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, Benin City, v. 18, n. 9, p. 1889-1893, 2019. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/209346/197378>. Acesso em: 1 dez. 2020.

LI, T. P.; LI, S. H.; ZHU, R. G. *et al.* Enhancement of Lactic Acid on Antibacterial Activity of Haw Pectic Oligosaccharides. *Advanced Materials Research*, [s. l.], p. 1329-1332, 2012. Disponível em: <https://www.scientific.net/AMR.396-398.1329>. Acesso em: 5 mar. 2020.

LIU, X. H.; PAN, L. L.; CHEN, P.F. *et al.* Leonurine improves ischemia-induced myocardial injury through antioxidative activity. *Phytomedicine*, [s. l.], v. 17, n. 10, p.753-759, 2010. Disponível em:

<https://www.scientific.net/AMR.396-398.1329>. Acesso em: 5 mar. 2020.

LV, H.; CHEN, S.; XU, X. *et al.* Isolation of linoleic acid from *Sambucus williamsii* seed oil extracted by high pressure fluid and its antioxidant, antiglycemic, hypolipidemic activities. *International Journal of Food Engineering*, Berlin, v. 11, n. 3, p. 383-391, 2015. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/ijfe-2014-0234/html>. Acesso em: 7 abr. 2020.

MA, C.; HE, N.; ZHAO, Y. *et al.* Antimicrobial mechanism of hydroquinone. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, Totowa, v. 189, n. 4, p. 1291-1303, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31254228/#:~:text=Results%20showed%20that%20hydroquinone%20could,and%20influence%20expression%20of%20genes>. Acesso em: 7 abr. 2020.

MA, X.; WEI, Q.; ZHANG, S. *et al.* Isolation and bioactivities of organic acids and phenols from walnut shell pyrolytic acid. *Journal of analytical and applied pyrolysis*, New York, v. 91, n. 2, p. 338-343, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165237011000556>. Acesso em: 14 ago. 2020.

MANDEL, S.; YODIM, M. B. H. Catechin polyphenols: Neurodegeneration and neuroprotection in neurodegenerative diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, New York, v. 37, n. 3, p. 304-317, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15223064/>. Acesso em: 14 ago. 2020.

MARRON, M. T.; GUNATILAKA, A. A. L. Potential anticancer natural products from plant-associated fungi. In: IKAN, R. (ed.). *Selected Topics In The Chemistry Of Natural Products*. Singapura: World Scientific, 2007. p. 471.

MARTÍNEZ-FLÓREZ, S.; GONZÁLEZ-GALLEGO, J.; CULEBRAS, J. M. Los flavonoides: propiedades y acciones

antioxidantes. *Nutrición hospitalaria*, Madrid, v. 17, n. 6, p. 271-278, 2002. Disponível em: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/3338.pdf>. Acesso em: 14 ago. 2020.

MGBEAHURUIKE, E. E.; YRJÖNEN, T. ; VUORELA, H. *et al.* Bioactive compounds from medicinal plants: Focus on Piper species. *South African Journal of Botany*, Amsterdam, v. 112, p. 54-69, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629916340637>. Acesso em: 27 jul. 2020.

MILLIKEN, W.; ALBERT, B. The use of medicinal plants by the Yanomami Indians of Brazil, Part II. *Economic Botany*, New York, v. 51, n.3, p. 264-278, 1997.

MONTEIRO, D. Piperaceae em um fragmento de floresta atlântica da Serra da Mantiqueira, Minas Gerais, Brasil. *Rodriguésia*, Rio de Janeiro, v. 64, n. 2, p. 379-398, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rod/a/psM63bXrvvJGhckvJKJYBYd/?lang=pt>. Acesso em: 27 jul. 2020.

OBOH, G.; ADEMOSUN, A. O. Phenolic extracts from grapefruit peels (*Citrus paradisi*) inhibit key enzymes linked with type 2 diabetes and hypertension. *Journal of Food Biochemistry*, Oxford, v. 35, n. 6, p. 1703-1709, 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1745-4514.2010.00495.x>. Acesso em: 27 jul. 2020.

OLIVEIRA, A. C. D.; ROPKE, C. Os dez anos da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e os principais entraves da cadeia produtiva de extratos vegetais e medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Revista Fitos*, Rio de Janeiro, v. 10, n. 2, p. 185-198, 2016. Disponível em: <https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/333>. Acesso em: 4 maio 2020.

OSTROSKY, E. A.; MIZUMOTO, M. K.; LIMA, M. E. L. *et al.* Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação

da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais.

Revista Brasileira de Farmacognosia, Curitiba, v. 1, n.2, p, 301-307, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/y8LwqybvgjB9hjwn9c7YJVn/?lang=pt>. Acesso em: 11 maio 2020.

OTHMAN, A.; JALIL, A.M. Epicatechin content and antioxidant capacity of cocoa beans from four different countries. *African Journal of Biotechnology*, Kenya, v. 9, n. 7, p. 1052-1059, 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/266494806_Epicatechin_content_and_antioxidant_capacity_of_cocoa_beans_from_four_different_countries Acesso em: 11 maio 2020.

PARMAR, V.S.; JAIN, S.C.; BISHT, K.S. *et al.* Phytochemistry of the genus Piper. *Phytochemistry*, New York, v. 46, p. 597-673, 1997. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031942297003282>. Acesso em: 11 maio 2020.

PEREIRA, E. P.L.; RIBEIRO, P. R.; LOUREIRO, M. B. *et al.* Effect of water restriction on total phenolics and antioxidant properties of *Amburana cearensis* (Fr. Allem) A.C. Smith cotyledons during seed imbibition. *Acta Physiologiae Plantarum*, [s. l.], v. 36, p. 1293-1297, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10924197/>. Acesso em: 14 set. 2020.

PIETTA, P. G. Flavonoids as antioxidants. *Journal of natural products*, Bejaija, v. 63, n. 7, p. 1035-1042, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10924197/>. Acesso em: 14 set. 2020.

RIBEIRO, P. R. Estudo fitoquímico e avaliação da atividade antimicrobiana das substâncias isoladas de *Clusia burlemarxii*. 2011. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2011.

RIBEIRO, P. R.; CANUTO, G. A.B.; BRITO, V. C. *et al.* Castor bean metabolomics: current knowledge and perspectives toward understanding

of plant plasticity under stress condition. *The Castor bean genome*, Cham, p. 237-253, 2018. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-97280-0_13. Acesso em: 17 set. 2020.

RIBEIRO, P. R.; LIGTERINK, W.; HILHORST, H. W. M. Expression profiles of genes related to carbohydrate metabolism provide new insights into carbohydrate accumulation in seeds and seedlings of *Ricinus communis* in response to temperature. *Plant Physiology and Biochemistry*, Paris, v. 95, p. 103-112, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26254183/>. Acesso em: 17 set. 2020.

RICARDO, L. M.; PAULA-SOUZE, J.; ANDRADE, A. *et al.* Plants from the Brazilian traditional medicine: species from the books of the Polish physician Piotr Czerniewicz (Pedro Luiz Napoleão Chernoviz, 1812–1881). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 388-400, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/DRQ4y64McrLwGgfBXHJdp8C/abstract/?lang=en>. Acesso em: 17 set. 2020.

RODRIGUES, E.; MENDES, F. R.; NEGRI, G. Plants indicated by Brazilian Indians for disturbances of the central nervous system: a bibliographical survey. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, [s. l.], v. 6, n. 3: p. 211-244, 2006. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/76984/article>. Acesso em: 17 ago. 2020.

RODRIGUES, A. C. C.; GUEDES, M. L. S. Utilização de plantas medicinais no Povoado Sapucaia. Cruz das Almas – Bahia. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, Botucaru, v. 8, p. 1-7, 2006. Disponível em: https://www1.ibb.unesp.br/Home/Departamentos/Botanica/RBPM-RevistaBrasileiradePlantasMediciniais/artigo1_v8_n2.pdf. Acesso em: 8 out. 2020.

ROERSCH, C. M. F. *Piper umbellatum* L: A comparative cross-cultural analysis of its medicinal uses and a ethnopharmacological evaluation. *Journal of Ethnopharmacology*, New York, v. 131,

p. 522-537, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20678569/>. Acesso em: 8 out. 2020.

SANTOS, M. R. A.; LIMA, M. R.; OLIVEIRA, C. L. L. G. Medicinal plants used in rondônia, Western amazon, Brazil. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, Botucatu, v. 16, n. 3, p. 707-720, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/Dq4cVpYBv95cf64cYwVKjNz/?lang=en>. Acesso em: 8 out. 2020.

SANTOS, P. M.; BATISTA, D. I. J.; RIBEIRO, L. A. F. *et al.* Identification of antioxidant and antimicrobial compounds from the oilseed crop *Ricinus communismusing* a multiplatform metabolite profiling approach. *Industrial Crops and Products*, Amsterdam, v. 124, p. 834-844, 2018. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/002902873>. Acesso em: 8 out. 2020.

SATIAVELU, A.; SHYLAJA, G.; SASIKUMAR, K. Antimycobacterial potential of resorcinol type lipid isolated from *Chaetomium cupreum*, an endophytic fungus from *Mussaenda luteola*. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, [s. l.], v.13, n. 2: p. 114-119, 2018. Disponível em: <https://www.banglajol.info/index.php/BJP/article/view/34860>. Acesso em: 15 out. 2020.

ŠENTJURC, M.; NEMEC, M.; CONNOR, H. D. *et al.* Antioxidant activity of *Sempervivum tectorum* and its components. *Journal of agricultural and food chemistry*, Washington, D.C., v. 51, n. 9, p. 2766-2771, 2003. Disponível em: <https://www.banglajol.info/index.php/BJP/article/view/34860>. Acesso em: 15 out. 2020.

SCHMELZER, G. H. *Piper umbellatum*L. In: VAN VALKENBURG, J. L. C. H. BUNYAPRAPHATSARA, N. (ed.). *Plant Resources of South-East Asia No. 12(2): Medicinal and Poisonous Plants 2*. Backhuys Publishers, Leiden, The Netherlands. 2001. p. 125.

SIDDIQUI, S.; KAMAL, A.; KHAN, F. *et al.* Gallic and vanillic acid suppress inflammation and promote myelination in an in vitro mouse model of neurodegeneration. *Molecular biology reports*, Belim, v. 46, n. 1, p. 997-1011, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30569390/>. Acesso em: 4 dez. 2020.

SILVA, N. L. A.; MIRANDA, F. A. A.; CONCEIÇÃO, G. M. Triagem Fitoquímica de Plantas de Cerrado, da Área de Proteção Ambiental Municipal do Inhamum, Caxias, Maranhão. *Scientia Plena*, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 23, 2010. Disponível em: <https://scientiaplena.emnuvens.com.br/sp/article/view/22>. Acesso em: 8 dez. 2020.

SURH, Y.-J.; CHUN, K. S.; CHA, H. H. *et al.* Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF- κ B activation. *Mutation Research/ Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, New York, v. 480-481, p. 243-268, 2001. Disponível em: <https://scientiaplena.emnuvens.com.br/sp/article/view/22>. Acesso em: 8 dez. 2020.

SYAFNI, N.; PUTRA, D. P.; ARBAIN, D. 3, 4-dihydroxybenzoic acid and 3, 4-dihydroxybenzaldehyde from the fern *Trichomanes chinense* L.; isolation, antimicrobial and antioxidant properties. *Indonesian Journal of Chemistry*, Yogyakarta, v. 12, n. 3, p. 273-278, 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/260555709_34-DIHYDROXYBENZOIC_ACID_AND_34-DIHYDROXYBENZALDEHYDE_FROM_THE_FERN_Trichomanes_chinense_L_ISOLATION_ANTIMICROBIAL_AND_ANTIOXIDANT_PROPERTIES. Acesso em: 8 ago. 2020.

THOPPIL, R. J.; BISHAYEE, A. Terpenoids as potential chemopreventive and therapeutic agents in liver cancer. *World journal of hepatology*, México, D.C., v. 3, n. 9, p. 228-249, 2011.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3182282/>. Acesso em: 12 set. 2020.

TOMONOBU, N.; KOMALASARI, N. L.G. Y.; SUMARDIKA, W.I. *et al.* Xilitol acts as an anticancer monosaccharide to induce selective cancer death via regulation of the glutathione level. *Chemico-Biological Interactions*, Amsterdam, p. 109085, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009279720301381>. Acesso em: 12 set. 2020.

VALENTE, C.; PEDRO, M.; DUARTE, A. *et al.* Bioactive Diterpenoids, a New Jatrophone and Two ent-Abietanes, and Other Constituents from *Euphorbia pubescens*. *Journal of natural products*, Bejaija, v. 67, n. 5, p. 902-904, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009279720301381>. Acesso em: 29 set. 2020.

VALLE-GONZÁLEZ, E. R.; JACKMAN, J.A.; YOON, B. Y. *et al.* pH-Dependent Antibacterial Activity of Glycolic Acid: implications for Anti-Acne formulations. *Scientific Reports*, London, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-64545-9>. Acesso em: 29 set. 2020.

WEI, J.; CHEN, F.; LIU, Y. *et al.* Comparative Metabolomics Revealed the Potential Antitumor Characteristics of Four Endophytic Fungi of *Brassica rapa* L. *ACS omega*, [s. l.], v. 5, n. 11, p. 5939-5950, 2020. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.9b04258>. Acesso em: 28 set. 2020.

WEIMANN, E.; SILVA, M. B.B.; MURATA, G. M. *et al.* Topical anti-inflammatory activity of palmitoleic acid improves wound healing. *PLoS One*, San Francisco, v. 13, n. 10, p. 97, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30307983/>. Acesso em: 29 set. 2020.

YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. Plantas Medicinais: sob a ótica da Química Medicinal Moderna. Chapecó. *Argos-Editora Universitária UNOESC*, [s. l.], p. 436-479, 2001.

XI, W.; FANG, B.; ZHAO, Q. *et al.* Flavonoid composition and antioxidant activities of Chinese local pummelo (*Citrus grandis* Osbeck.) varieties. *Food chemistry*, [s. l.], v. 161, p. 230-238, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24837945/>. Acesso em: 29 set. 2020.

XU, C.; WU, P.; GAO, J. *et al.* Heptadecanoic acid inhibits cell proliferation in PC-9 non-small-cell lung cancer cells with acquired gefitinib resistance. *Oncology reports*, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 3499-3507, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31002344/>. Acesso em: 29 set. 2020.

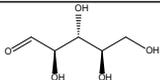
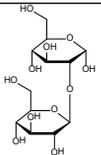
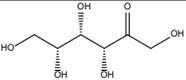
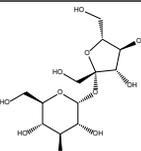
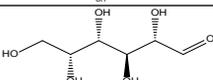
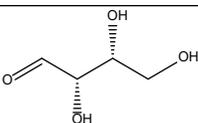
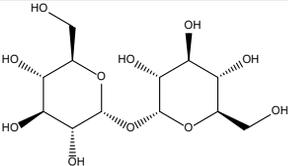
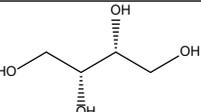
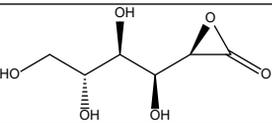
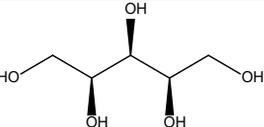
ZHANG, D.; NIE, S.; XIE, M. *et al.* Antioxidant and antibacterial capabilities of phenolic compounds and organic acids from *Camellia oleifera* cake. *Food Science and Biotechnology*, Berlin, v. 29, n. 1, p. 17-25, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10068-019-00637-1>. Acesso em: 29 set. 2020.

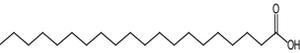
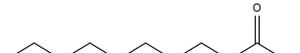
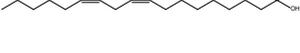
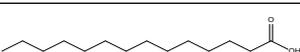
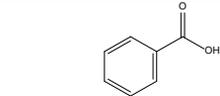
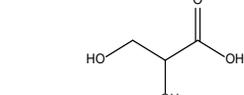
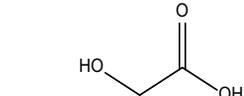
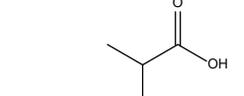
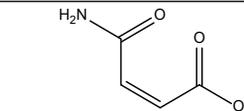
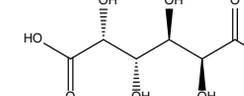
ZHANG, J. H.; MAO, Z.-Q.; WANG, L.Q. *et al.* Bioassay and identification of root exudates of three fruit tree species. *Journal of Integrative Plant Biology*, [s. l.], v. 49 n. 3, p. 257-261, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1744-7909.2007.00307.x>. Acesso em: 29 set. 2020.

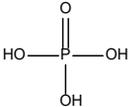
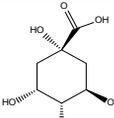
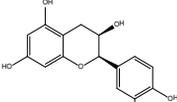
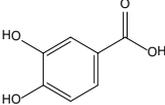
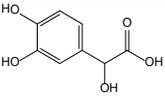
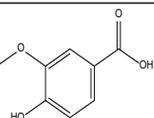
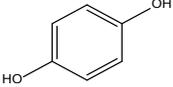
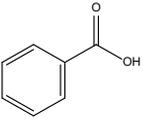
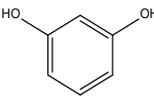
Apêndices

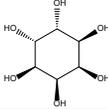
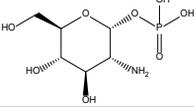
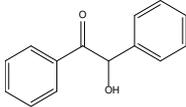
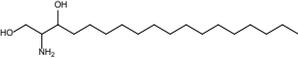
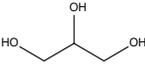
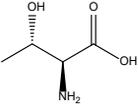
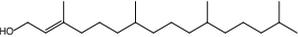
Apêndice A – Metabólitos identificados nos extratos etanólicos de *P. Anisum* através de uma abordagem metabolômica em larga escala por Cg-Em

Classes	Metabólitos	Estruturas Químicas	Atividades Biológicas
Carboidratos	Alose		Citotoxicidade (HIRATA et al., 2009)
	Frutose		
	Glicose		
	Lactose		
	Lactulose		
	Leucrose		
	Lixose		
	Metil-β-D-galactopiranosídeo		

Classes	Metabólitos	Estruturas Químicas	Atividades Biológicas
Carboidratos	Ribose		
	Soforose		
	Sorbose		
	Sacarose		
	Talose		
	Treose		
	Trealose		Citotoxicidade (WEI et al., 2020)
	D-treitol		
	Ácido glucônico lactona		
	Xilitol		Citotoxicidade (TOMONOBU et al., 2020)

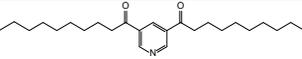
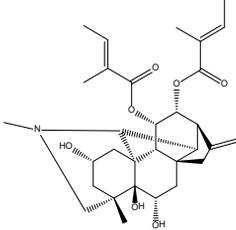
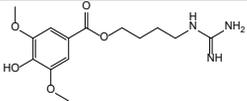
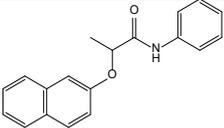
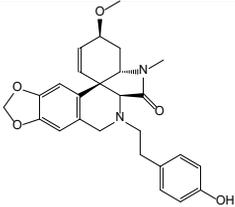
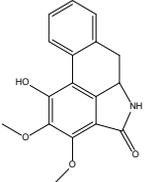
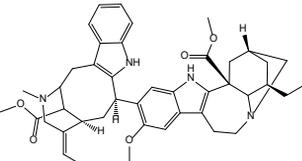
Classes	Metabólitos	Estruturas Químicas	Atividades Biológicas
Ácidos graxos	Ácido araquídico		
	Ácido cáprico		Citotoxicidade (KHALANDI et al., 2020)
	Ácido heptadecanóico		Citotoxicidade (XU et al., 2019)
	Ácido linoléico		Antioxidante, anti-glicêmica e Hipolipidêmica (LV et al., 2015)
	Ácido mirístico		Antimicrobiana (CHEN et al., 2019)
	Ácido oléico		Antimicrobiana e Citotoxicidade (BATUR et al., 2019)
	Ácido palmítico		Anti-inflamatória (WEIMANN et al., 2018)
Ácidos orgânicos	Ácido benzóico		
	Ácido glicérico		
	Ácido glicólico		Antimicrobiana (VALLE-GONZÁLEZ et al., 2020)
	Ácido láctico		Antimicrobiana (LI et al., 2012)
	Ácido malâmico		
	Ácido múcico		

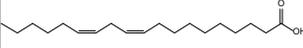
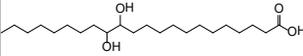
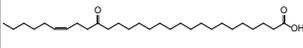
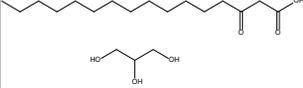
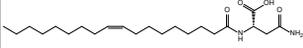
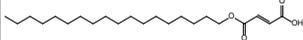
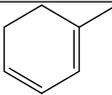
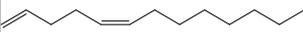
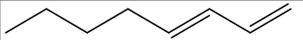
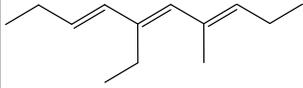
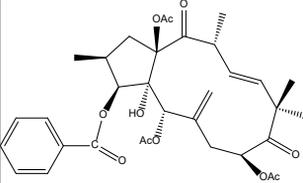
Classes	Metabólitos	Estruturas Químicas	Atividades Biológicas
	Ácido fosfórico		Antimicrobiana (ARIAS-MOLIZ et al., 2008)
	Ácido quínico		Antioxidante, anticolinesterásica e antimicrobiana (BOĞA et al., 2016)
Flavonóides e compostos fenólicos simples	(-) Epicatequina		Antioxidante (OTHMAN et al., 2010)
	Ácido 3,4-di-hidroxibenzóico		Antioxidante e antimicrobiana (SYAFNI; PUTRA; ARBAIN, 2012)
	Ácido 3,4-di-hidroximandélico		Antioxidante (LEY et al., 2002)
	Ácido 4-hidroxi-3-metoxiben-zóico		Anti-inflamatória (SIDDIQUI et al., 2019)
	Hidroquinona		Antimicrobiana (MA et al., 2019)
	p-cresol		Antioxidante e Citotoxicidade (KADOMA et al., 2010)
	Resorcinol		Antimicrobiana (SATIAVELU; SHYLAJA; SASIKUMAR, 2018)

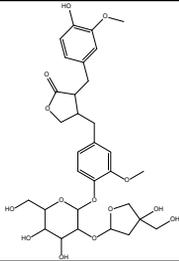
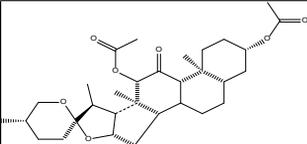
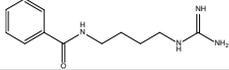
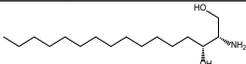
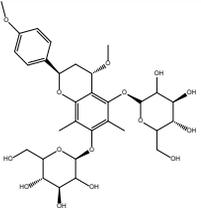
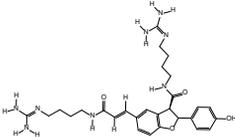
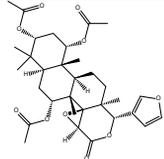
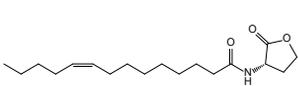
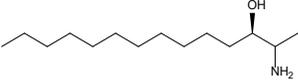
Classes	Metabólitos	Estruturas Químicas	Atividades Biológicas
Outros	1-hexadecanol		
	Alo-inositol		
Outros	1-fosfo- α -D-glucosamina		
	Benjoína		
	DL-dihidrossfin-gosina		
	Glicerol		
	L-alotreonina		
	Fitol		Antimicrobiana (LEE; WOO; LEE, 2016)

Fonte: elaborado pelo autores.

**Apêndice B – Metabólitos identificados nos extratos etanólicos
de *P. Anisum* através de uma abordagem metabolômica
em larga escala por Clae-Em**

Classes	Metabólitos	Estruturas Químicas	Atividades Biológicas
Alcalóides	3,5-Didecanoilpiridina		
	Anopterina		Citotoxicidade (LEVRIER et al., 2015)
	Leonurina		Antioxidante (LIU et al., 2010)
	Naproanilida		
Alcalóides	Obliquina		
	Piperolactama D		Antimicrobiana e citotóxico (KUMAR et al., 2003)
	Voacamina		Citotoxicidade e Imunossupressor (LI et al., 2019)

Classes	Metabólitos	Estruturas Químicas	Atividades Biológicas
Derivados de ácidos graxos	Ácido 10Z, 13Z-nonadecadienóico		
	Ácido 13,14-dihidrodocosanóico		
	Ácido 19-oxo-22Z-octacosenóico		
	Glicerídeo do ácido 3-oxotetradecanóico		
	Asparagina N-oleoíla		
	Fumarato de octadecila		
Hidrocarbonetos	1-Metil-1,3-ciclohexadieno		
	1,5-(Z)-tridecadieno		
	1,3-Octadieno		
	6-Etil-4-metil-3(E), 5(E), 7(E)-decatrieno		
Terpenoides	Pubescenol		Citotoxicidade (VALENTE et al., 2004)

Classes	Metabólitos	Estruturas Químicas	Atividades Biológicas
Outros	(-)-Matairesinol 4'-[apiosil- (1→2)-gluco- sídeo]		
	Acetato de 11-ce- tocogenina		
Outros	Benzoilagmatina		
	Esfinganina C16		
	Eruberin C		
	Hordatina A		Antimicrobina (KOYAMA; ONO, 2013)
	Khivorin		
	Lactona N-cis tetradec-9 Z-enoil-l- homoserina		
	Xestoaminol C		Citotoxicidade (CHEN et al., 2011)

Fonte: elaborado pelos autores.

Introdução

Diversos sistemas biológicos exibem algumas propriedades típicas de sistemas complexos, sendo a emergência a mais facilmente identificável. (OLBRICH; ACHERMANN; WENNEKERS, 2011) Tal característica é encontrada nos cérebros animais, pois o estudo individual de suas partes – neurônios e regiões cerebrais – não permite compreender o cérebro como um todo. Para entender o comportamento de sistemas complexos não basta apenas analisar o comportamento de suas partes, mas como a forma elas agem em conjunto para permitir o funcionamento do todo. (BAR-YAM, 1997)

Isso explica o grande esforço no estudo da relação entre diferentes partes de sistemas neuronais, o que inclui o formalismo das redes complexas, importante para a descrição, análise, compreensão e modelagem de diversos sistemas complexos. (AMARAL; OTTINO, 2004)

Muitos estudos clássicos em redes complexas são baseados na análise e caracterização de seus padrões topológicos. Em redes que modelam sistemas dinâmicos, como o cérebro, no qual o tráfego de sinais entre regiões varia no tempo, Redes Funcionais Cerebrais (RFCs) são constantemente modificadas. (EGUILUZ et al., 2005) Nessas circunstâncias, o formalismo de Time-Varying Graphs – TVG ou grafos variantes no tempo – é particularmente adequado, já que descreve as relações entre seus elementos que intrinsecamente flutuam no tempo. Assim, é um bom modelo para descrever o cérebro e sua dinâmica, em que conexões aparecem e desaparecem muitas vezes de forma recorrente. (NICOSIA et al., 2012)

O formalismo TVG permite a obtenção da Rede Estática Agregada (REA) (NICOSIA et al., 2013; ROSÁRIO et al., 2015), representada por um grafo ponderado obtido a partir da soma no tempo das redes do TVG. A partir da REA, é possível estudar as alterações dos padrões cerebrais, evidenciadas por mudanças na sua topologia. Embora a REA seja uma única rede, ela traz informações sobre a evolução temporal da atividade cerebral, pois contém parte das informações do TVG.

O principal objetivo deste trabalho é avaliar o efeito de novos estímulos táteis na rede funcional cerebral de roedores, utilizando

o formalismo das REAs. Para isso, as RFCs para cada instante de tempo em que foram registrados os disparos são calculadas pelo TVG, e, em seguida, esse conjunto de RFCs é colapsado em uma REA, a partir da qual foram feitas as análises que culminaram neste trabalho.

Nossa principal hipótese é a de que as diferenças estatísticas entre os graus ponderados e polos das diferentes fases do experimento – PRÉ, EXP e PÓS – serão significativamente diferentes, pois novos estímulos serão capazes de mudar sua rede cerebral. Os neurônios mais importantes nesse experimento são os do córtex somatossensorial, já que essa área do cérebro é responsável pela captação de estímulos táteis. Como os roedores tiveram contato com novos objetos, essa área seria mais estimulada, levando ao aparecimento de mais conexões na área. Regiões cerebrais com a mesma funcionalidade devem ter mais correlações entre si do que com outros elementos da rede, razão pela qual, neurônios de uma mesma área cerebral deveriam formar módulos.

Experimento

Os dados desse trabalho foram obtidos através de um experimento feito com ratos, realizado pelo Instituto Internacional de Neurociência de Natal – Edmond e Lily e Safra (IINN-ELS). Foram selecionados três ratos da linhagem Long-Evans, identificados como GE4, GE5 e GE6, submetidos a novos estímulos táteis. Os dados foram obtidos medindo a atividade neuronal através de eletrodos implantados cirurgicamente em seus cérebros. (RIBEIRO et al., 2004; RIBEIRO, 2007) Esses são os dados de entrada para o registro dos disparos ao longo do tempo. Os dados utilizados correspondem a três períodos do experimento, que consistem no registro inicial do período pré-exposição aos objetos (PRÉ), depois o registro do período de exposição aos novos objetos (EXP) e o registro do período pós-exposição aos objetos (PÓS). Esses três períodos tiveram uma duração média de duas horas, 20 minutos e três horas, respectivamente. (RIBEIRO, 2007) Os eletrodos permitiram o registro

dos ritmos neurais, que foram registrados de três áreas diferentes do cérebro: hipocampo (HP), córtex somatossensorial primário (S1) e córtex visual primário (V1). (RIBEIRO et al., 2014)

Redes Funcionais Cerebrais (RFCs)

As redes cerebrais podem ser descritas como grafos nos quais os vértices representam elementos neurais – neurônios, eletrodos ou regiões cerebrais – conectados por arestas, representando uma conexão física ou funcional. É possível separar as redes de conectividade em dois tipos: estrutural e funcional. A rede de conectividade estrutural pode ser definida como uma rede de conexões anatômicas e a rede de conectividade funcional pode ser definida como uma rede em que há uma relação de dependência entre os elementos do sistema, possível de ser identificada a partir de registros de atividade. (BULLMORE et al., 2009) O foco deste trabalho está na construção das RFCs.

Construção das Redes Funcionais Cerebrais (RFCs)

A base para montar os grafos a cada intervalo de tempo foi considerar cada neurônio do cérebro dos ratos como um vértice e construir as arestas como uma correlação funcional significativa entre seus pares de vértices. A metodologia para obtenção das redes foi a mesma adotada em Silva e demais autores (2012). Utilizamos como dados de entrada as medidas experimentais dos disparos dos neurônios dos ratos ao longo do tempo. A quantidade de neurônios e a região do cérebro para cada rato é indicada no Quadro 1.

Cada neurônio monitorado está associado a uma sequência de tempos de disparo, que indica os instantes de tempo k em que aquele neurônio específico disparou. O Quadro 1 mostra também o tempo total em segundos dos registros dos disparos para cada período do experimento.

Quadro 1 – Quantidade de neurônios mapeados para cada área cerebral dos ratos GE4, GE5 e GE6 e a duração dos períodos de pré-exposição, exposição e pós-exposição

Quantidade de neurônios por área cerebral					Duração em segundos			
Animal	HP	S1	V1	Total	PRÉ	EXP	PÓS	Total
GE4	4	13	28	45	5749	1352	900	8001
GE5	13	16	22	51	3540	1287	8953	13780
GE6	22	28	7	57	3424	1280	3441	8145

Fonte: elaborado pelos autores.

Para medir a correlação entre a atividade dos neurônios em função do tempo, foi utilizada a medida da taxa de disparo dos neurônios. Para calcular essa taxa de disparo, primeiro foi estabelecido um determinado intervalo de tempo de tamanho b para a medida da taxa de disparo. Esse intervalo foi identificado como “bin”. Em seguida, foi determinado o número de disparos para cada neurônio i no intervalo de tempo entre t_k e $t_k + b$ e, assim, calculadas as taxas de disparo para cada intervalo de tempo. A Equação 1 representa a taxa de disparo para o k -ésimo intervalo de tempo.

$$\tau_i(k) = \frac{(\text{número de disparos})_i(k)}{b}$$

Esse procedimento permitiu obter a série de taxas de disparos $\{\tau_i(k)\}$, que foi utilizada para medir a correlação entre pares de neurônios. Para isso, foi selecionada uma janela de tamanho W para medir a correlação funcional entre os neurônios n_i e n_j , utilizando o coeficiente de correlação de Pearson. (SILVA et al., 2012) A quantidade de medidas da taxa de disparo em uma janela de tamanho W e um “bin” de tamanho b é $N_W = \frac{W}{b}$. Temos que o coeficiente de correlação de Pearson é expresso por:

$$\rho_{i,j} = \frac{\sum_{k=1}^{N_W} (\tau_i(k) - \bar{\tau}_i)(\tau_j(k) - \bar{\tau}_j)}{\sqrt{\sum_{k=1}^{N_W} (\tau_i(k) - \bar{\tau}_i) \sum_{k=1}^{N_W} (\tau_j(k) - \bar{\tau}_j)}}$$

Redes para vários tamanhos de W e b foram analisadas em Silva (2011). A partir desses resultados, foi verificado que a melhor quantidade de informação foi obtida para $W=2,5$ e $b=0,25$, valores que foram considerados aqui. Assim, foram calculados os coeficientes de correlação de Pearson – ou R-Pearson – para cada par de neurônios. Ao se obter um R-Pearson para um dado par de vértices com um p -valor abaixo do nível de significância, foi considerado que esse par de vértices é significativamente correlacionado, ao passo que se o p -valor for maior que o nível de significância, esse par não estaria significativamente correlacionado.

Em Silva (2011), podem ser encontrados os critérios para escolha do nível de significância (α) das redes e as análises para definir qual o seu melhor valor. Foi buscado um valor para α que não apresentasse um controle nem demasiado permissivo ou restritivo para a inserção de arestas, tendo sido escolhido. Então, usando este critério para a medida das correlações entre os neurônios, foi construída uma matriz de correlação, na qual o elemento α_{ij} terá valor 1 se a correlação for significativa (p -valor $< \alpha$) e terá valor 0, caso contrário, como mostrado na Equação 3.

$$a_{i,j} = \begin{cases} 1, & \text{se } p - \text{valor} < \alpha_{\text{máx}} \\ 0, & \text{se } p - \text{valor} > \alpha_{\text{máx}} \end{cases}$$

Utilizamos a Equação 3 como critério para a formação da matriz de correlação, que foi representada como a matriz de adjacência. Essa matriz é a representação da rede obtida através da correlação das taxas de disparos de todos os pares de neurônio mapeados.

Passamos, em seguida, para a construção dos TVGs. Lembramos que TVGs são grafos em que as arestas, vértices e pesos podem variar ao longo do tempo. (BASU et al., 2010; CASTEIGTS et al., 2012; MUTLU; EBRNART; AVIYENTE, 2012; NICOSIA et al., 2012) Os TVGs podem formar uma sequência ordenada de grafos, isto é, um conjunto ordenado de M grafos com uma quantidade N de vértices, no qual cada grafo representa o estado da rede em um determinado tempo, sendo $r = 1, \dots, M$. (NICOSIA et al., 2012) Para construir os sucessivos TVGs, tomamos o ponto inicial da série temporal de taxa de disparo e repetimos todos os passos já citados para montar todas as outras redes.

Após esse procedimento, construímos as REAs, definidas como a resultante da união de todas as redes obtidas no TVG. A REA é uma rede ponderada, em que o peso de cada aresta resulta do somatório do número de arestas em todas as TVGs. Cada aresta na REA contém a informação da quantidade de vezes que aquela aresta foi ativada ao longo de todo o tempo. Se cada TVG é representado pela matriz de adjacência (NICOSIA et al., 2013; ROSÁRIO et al., 2015), a REA é matematicamente representada pela matriz, dada pela soma de todas as de cada rede TVG indicada na Equação 4.

$$A_c = \sum_{r=1}^M A_r$$

A superposição de todas as redes irá definir o quão fortes são as conexões entre os vértices das redes, pois as REAs fornecem a informação de quantas vezes cada aresta apareceu nos TVGs.

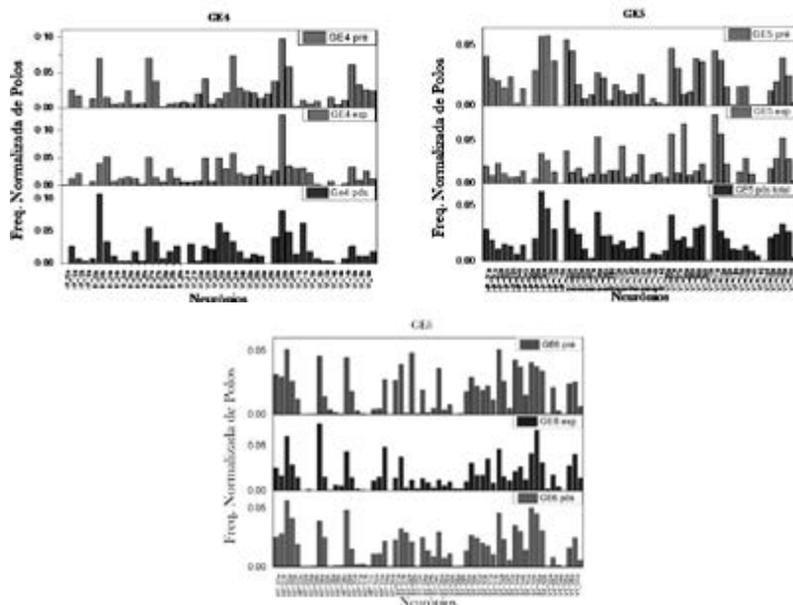
Correlação dos polos (HUBs)

Para analisar a possibilidade de encontrar diferenças no padrão de conexão das RFCs nos períodos pré e pós-exposição a novos objetos, foram feitos gráficos do histograma de polos no período PRÉ, EXP e PÓS (Figura 1– Histogramas da frequência relativa dos polos no período PRÉ, EXP e PÓS) e, em seguida, obtivemos a correlação entre cada dois períodos. Polos são os vértices cujo número de conexões é bem maior que a conexão média de todos os outros vértices. Neste trabalho, consideramos um vértice i como um polo quando o seu grau é maior que o grau médio da rede mais dois desvios padrões: $k_i \geq \langle k \rangle + 2\sigma \rightarrow v_i$. (ROSÁRIO et al., 2015; SILVA et al., 2012)

Como os polos representam quais vértices tiveram uma maior conexão em relação à média de conexões de todos os vértices da rede, eles indicam quais foram os vértices com maior número de ligações e com maior importância para a estrutura de cada rede. A frequência de polos representa o número de vezes em que determinado vértice foi polo em

determinado período de tempo, ressaltando, assim, a importância de determinados conjuntos de vértices – neurônios – na específica RFC.

Figura 1– Histogramas da frequência relativa dos polos no período PRÉ, EXP e PÓS



Fonte: elaborada pelos autores.

Ao comparar o histograma de polos de diferentes períodos do experimento, nota-se que as frequências possuem padrões parecidos. Ou seja, se um determinado neurônio apresenta uma frequência alta em determinado período, ele também apresenta uma frequência alta de polos nos outros períodos. Para analisar a validade dessas hipóteses, foi calculada a correlação entre a frequência de polos para cada dois períodos do experimento – PRÉ X PÓS, PRÉ X EXP e EXP X PÓS –, utilizando o coeficiente de correlação de Pearson. Valores do R-Pearson para cada uma das correlações são mostrados no Quadro 2.

Quadro 2 – R-Pearson para os ratos GE4, GE5 e GE6

	GE4		GE5		GE6	
	R-pearson	P-valor	R-pearson	P-valor	R-pearson	P-Valor
PRÉ x PÓS	0,6576	9.21E-02	0,89235	0	0,88878	0
PRÉ x EXP	0,74538	4.27E-04	0,84991	2,04E-05	0,81147	1,93E-14
EXP x PÓS	0,69918	9.17E-03	0,86211	7,36E-09	0,82509	3,00E-15

Fonte: elaborado pelos autores.

Como o R-Pearson mede a força da correlação linear entre duas medidas e seu valor pode variar entre 0 e 1, quanto mais próximo ele estiver de 1, mais forte é a correlação linear, ao passo em que, quanto mais próximo de 0, mais fraca será a correlação linear entre duas medidas. Para verificar os diferentes níveis de correlação, geralmente é adotado o seguinte critério por intervalo de valores: [0.0 , 0.3]: correlação fraca; [0.3 , 0.7]: correlação moderada; R-Pearson = [0.7 , 1.0], correlação forte. (CORREA, 2003)

Ao analisar os valores de R-Pearson na Quadro 2 – R-Pearson para os ratos GE4, GE5 e GE6, vemos que as correlações para diferentes períodos do experimento são de moderadas a fortes e com alto nível de significância, como mostram os *p*-valores nessas tabelas. A grande correlação da frequência de polos entre diferentes períodos significa que, independente da atividade que o rato estivesse executando, a conexão das redes estáticas agregadas possui um caráter semelhante, o que pode sugerir a evidência de uma assinatura cerebral dos ratos analisados, sobretudo por haver certa diferença entre um padrão e os demais.

Alguns trabalhos sugerem evidências de assinatura cerebral. No artigo de Finn e demais autores (2015), foram obtidas Redes Funcionais Cerebrais (RFCs) através de dados de Ressonância Magnética Funcional (fMRI, na sigla em inglês) e foi possível mostrar que as RFCs funcionam como uma espécie de “impressão digital”, a partir das quais, por meio de sua rede funcional cerebral, pode ser possível identificar um indivíduo

dentro de um grupo de pessoas. O artigo mostra, ainda, que é possível fazer essa identificação independentemente da atividade que um indivíduo esteja executando. Na condução do estudo, os pesquisadores obtiveram uma taxa de 94,4% de acertos na identificação dos indivíduos.

No trabalho de Rosário (2017), foi estudado o padrão das RFCs utilizando as redes variantes no tempo para diferentes indivíduos através de dados de EEG, com o propósito de verificar se esse padrão era único para cada indivíduo. Nesse trabalho, foi possível verificar um padrão individual das RFCs, sendo que essa característica foi verificada nas REAs, mostrando que é possível haver uma assinatura em redes dinâmicas com dados de EEG.

Teste estatístico pareado Wilcoxon

Esse teste foi feito com o intuito de verificar se existe diferença no padrão de conexão entre as redes, obtido nos períodos pré e pós-exposição. Para isso, foram considerados dois índices da rede – o grau ponderado e o histograma de polos – para fazer um teste estatístico e verificar se houve diferença significativa ou não entre os dois períodos do experimento.

Nesse experimento, não existe um grupo controle que não foi exposto a objetos novos para comparar com os ratos que foram expostos a novos objetos. Assim, não é possível verificar se os resultados que encontramos no grupo exposto a objetos foram devidos ou não a essa exposição.

Para tentar reproduzir a ideia do grupo controle, o período PRÉ e o período PÓS foram divididos em dois grupos – PRÉ 1, PRÉ 2 para o período PRÉ e PÓS 1 e PÓS 2 para o período PÓS – e o teste de Wilcoxon foi feito para verificar a diferença entre esses períodos. Nossa hipótese é a de que não haveria diferença significativa entre os períodos PRÉ 1 e PRÉ 2 – por se tratar do mesmo período e não haver nenhuma intervenção – e entre os períodos PÓS 1 e PÓS 2, mas que haveria uma diferenças significativas entre os períodos PRÉ e PÓS devido à exposição aos objetos. Como o período PRÉ e PÓS possuem diferentes extensões, somos forçados a trabalhar com uma

menor quantidade de redes. Então, para retirar o efeito do tamanho da amostra, normalizamos ambos os índices.

Com valores dos polos e dos graus ponderados de cada neurônio para cada período – PRÉ, EXP, PÓS –, fizemos o teste estatístico (Quadro 3 – Teste de Wilcoxon para o grau ponderado e polos normalizados para os ratos GE4, GE5 e GE6) não paramétrico pareado de Wilcoxon com nível de significância de 0,05 para comparar cada um dos períodos estudados. Realizamos a correção de Bonferroni para múltiplos testes realizados, dividindo por seis o p-valor, pois esse foi o total de testes realizados.

Quadro 3 – Teste de Wilcoxon para o grau ponderado e polos normalizados para os ratos GE4, GE5 e GE6

		Teste grau ponderado normalizado			Teste polos normalizado		
		GE4	GE5	GE6	GE4	GE5	GE6
		P-valor	P-valor	P-valor	P-valor	P-valor	P-valor
PRÉ 1	PRÉ 2	0,1542	1	0,62019	0,4477	0,60487	0,46965
PRÉ 1	PÓS 1	0,59908	0,77405	0,71142	0,75823	0,74303	0,24046
PRÉ 1	PÓS 2	0,86686	0,82582	0,76793	0,68857	0,76552	0,52856
PRÉ 2	PÓS 1	0,86686	0,6597	0,89093	0,731	0,81871	0,66786
PRÉ 2	PÓS 2	0,63058	0,63217	0,68067	0,88637	0,64828	0,59204
PÓS 1	PÓS 2	0,72052	0,63217	0,78066	0,39038	0,92148	0,71283

Fonte: elaborado pelos autores.

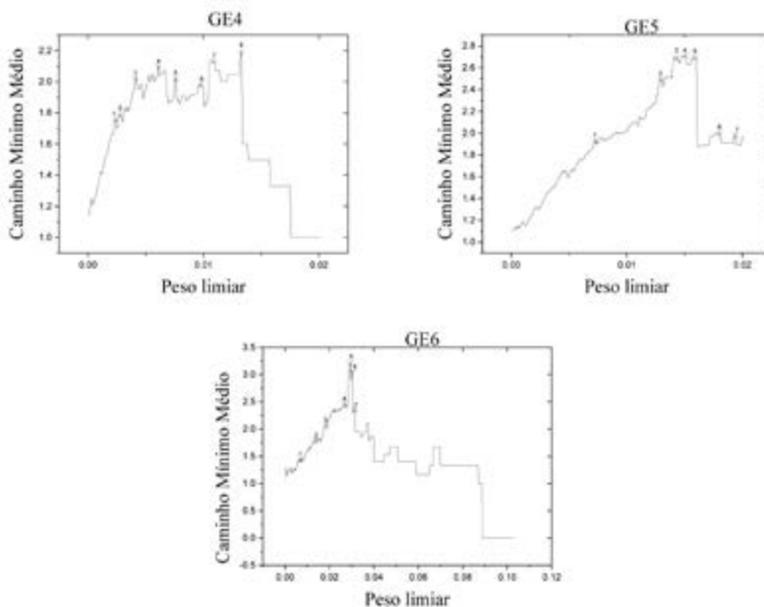
Os testes feitos para grau ponderado normalizado e para os polos normalizados, como pode ser visto na Quadro 3 – Teste de Wilcoxon para o grau ponderado e polos normalizados para os ratos GE4, GE5 e GE6, deram valores acima desse nível de significância, demonstrando que não houve diferença significativa para nenhuma das comparações feitas.

Matrizes de vizinhança

Para verificar a existência de aspectos modulares na REA e, portanto, se as conexões entre neurônios formam comunidades, foram analisados os padrões das matrizes de vizinhança à medida que são eliminadas as arestas da rede principal. Nossa hipótese inicial era de que os vértices representando neurônios de uma mesma região cerebral se agrupassem em módulos, indicando que regiões cerebrais com a mesma funcionalidade teriam mais correlações entre si do que com outras regiões do cérebro. As matrizes de vizinhança foram analisadas à medida que eliminamos as arestas da rede, tendo como critério de eliminação um determinado peso limiar. A matriz de vizinhança é uma matriz em que seus elementos carregam a informação dos caminhos mínimos de todos os pares de vértices da rede. (ANDRADE et al., 2008a, 2008b; ANDRADE; MIRANDA; LOBÃO, 2006)

Com esse propósito, foi utilizado um conjunto de matrizes que carregam como informação os pesos normalizados – o peso da aresta foi dividido pelo número total de redes para todo o período do experimento – de cada aresta. Então, foram eliminadas as arestas de acordo com o seu peso. Primeiramente, foram eliminadas as arestas que continham apenas 0,01% da soma de todos os pesos, depois foram retiradas as que tinham 0,02% da soma total e assim sucessivamente, até eliminar todas as arestas das redes. Após esse procedimento, foram obtidos os gráficos do caminho mínimo médio em função do peso limiar. A cada eliminação de arestas, foi calculado o caminho mínimo médio da rede que teve suas arestas eliminadas e a consequente matriz de vizinhança.

Figura 2 – Gráficos do mínimo caminho médio em função do peso limiar



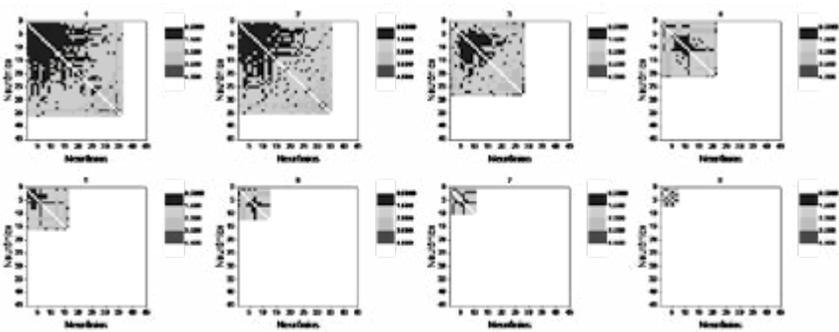
Fonte: elaborada pelos autores.

Logo após esse procedimento, foram obtidas as matrizes de vizinhança das redes submetidas à eliminação de arestas. Nessa análise, não foram feitas todas as matrizes das redes obtidas com a filtragem de arestas, pois não existia necessidade de obter tantas informações para a análise aqui pretendida. Com efeito, as matrizes de vizinhança analisadas seriam muito parecidas umas com as outras, a não ser nos pontos de em que haverá uma queda iminente do caminho mínimo médio, como mostrado na Figura 2.

Nas Figura 3, 4 e 5, são apresentadas as matrizes de vizinhança e os pontos que foram considerados no gráfico do caminho mínimo médio se encontram na Figura 2. Por isso, focalizamos, principalmente, nas matrizes do ponto em que há uma grande mudança na estrutura da rede. Esses pontos foram aqueles que apresentavam um aumento

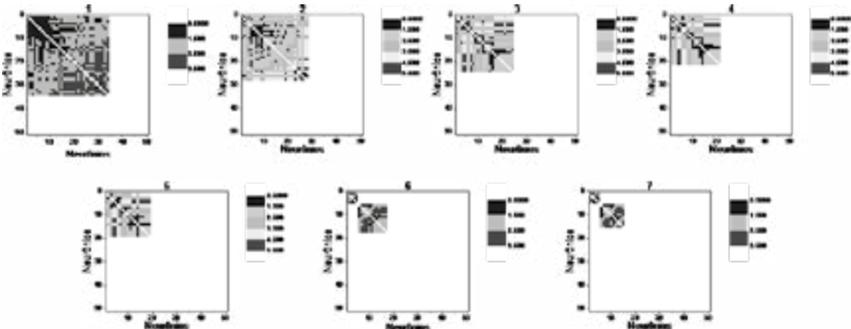
do caminho mínimo médio e logo após uma queda, pois esses pontos são aqueles logo antes da ocorrência de uma diminuição pouco ou muito brusca da quantidade de arestas e é nesses pontos que é possível verificar a formação de módulos. Os elementos da matriz de vizinhança representam a distância de todos os pares de vértices na rede, e cada tonalidade dessa matriz representa uma determinada distância entre os pares de vértices. Como exemplo, observamos que nos gráficos da Figura 3 a distância entre os pares de vértices varia entre um a quatro.

Figura 3 – Matrizes de vizinhança para a filtragem da RFC do rato GE4

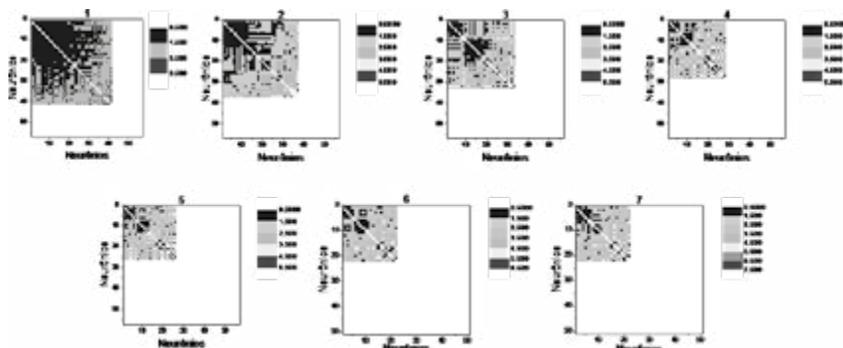


Fonte: elaborada pelos autores.

Figura 4 – Matrizes de vizinhança para a filtragem da RFN do rato GE5



Fonte: elaborada pelos autores.

Figura 5 – Matrizes de vizinhança para a filtragem da RFN do rato GE6

Fonte: elaborada pelos autores.

Ao realizar o acompanhamento das matrizes de vizinhança à medida que as arestas foram progressivamente excluídas, observou-se que a tendência geral é a de não formação de comunidades isoladas de neurônios para nenhum dos ratos do experimento. Esse resultado sugere que as diferentes partes do cérebro que foram estudadas atuam de forma conjunta, não de maneira independente. Os neurônios não estão funcionando de maneira desacoplada, mesmo em se tratando de áreas cerebrais diferentes. A hipótese que cada área estudada – hipocampo, somatossensorial, visual – atuasse de forma mais local, formando *clusters* – ou módulos –, não é observada. Tentamos responder a essa hipótese inicial de formação de módulos seguindo o seguinte raciocínio: à medida que arestas são filtradas, só restam arestas de maior peso. Tendo em vista que cada área cerebral é responsável por determinada função, podemos supor que cada área possui os seus vértices muito bem conectados, formando, assim, regiões que estariam bem conectadas e vemos que isso não ocorre.

Conclusão

Neste trabalho, foi feita uma análise de RFCs a partir de registros de atividade neuronal por eletrodos implantados no cérebro de quatro roedores. Foram utilizados os formalismos de Gráficos Dependentes do Tempo (TVG) e Redes Estáticas Agregadas (REA).

A primeira questão proposta neste trabalho buscou avaliar como o padrão de conectividade se altera com a exposição a novos estímulos. Analisando a correlação da frequência de polos, foi possível verificar que o padrão da frequência de polos para dois períodos não exibiu diferenças significativas, tanto utilizando a correlação de Pearson quanto o teste de comparação de rankings de Wilcoxon para o grau ponderado da rede.

A segunda questão proposta avalia qual o melhor modelo de funcionamento geral da rede. A análise das matrizes de vizinhança para a rede filtrada não apresentou formação de módulos para nenhum dos ratos estudados, sugerindo que o melhor modelo de funcionamento dessas redes seria um modelo de processamento disperso.

Considerando os limites metodológicos e a pequena quantidade de indivíduos utilizados, podemos concluir que, ao caracterizarmos a evolução temporal das redes funcionais neuronais a partir da rede estática agregada, foi possível identificarmos características relevantes do funcionamento cerebral dos roedores estudados, sugerindo métodos de avaliação da assinatura cerebral a partir da distribuição de polos. Além disso, os resultados indicaram que a abordagem do cérebro como uma estrutura dinâmica que evolui no tempo revela características não modulares, o que sugere a futura utilização de modelos dispersos para o seu estudo.

Referências

AMARAL, L. A. . N.; OTTINO, J. M. Complex networks. *The European Physical Journal B*, Berlim, v. 162, p. 147-162, 2004.

Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1140/epjb/e2004-00110-5>. 4 ago. 2020.

ANDRADE, R. F. S.; MIRANDA, J. G. V.; LOBÃO, T. P. Neighborhood properties of complex networks. *Physical Review E*, Woodbury, v. 73, n. 4, p. 1-5, 2006. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/13841>. Acesso em: 6 nov. 2020.

ANDRADE, R. F. S.; MIRANDA, J.G.V.; PINHO, S.T. R. *et al.* Characterization of complex networks by higher order neighborhood properties. *The European Physical Journal B*, Berlim, v. 61, n. 2, p. 247-256, 2008a. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/6463/1/___www.springerlink.com_c...m08tk08r56501v6n_fulltext.pdf. Acesso em: 6 nov. 2020.

ANDRADE, R. F. S.; MIRANDA, J.G.V.; PINHO, S.T. R. *et al.* Measuring distances between complex networks. *Physics Letters A*, New York, v. 372, n. 32, p. 5265-5269, 2008b.

BAR-YAM, Y. *Dynamics of Complex Systems*. [S. l.]: Westview Press, 1997.

BASU, P.; BAR-NOY, A.; RAMANATHAN, R. *et al.* Modeling and Analysis of Time-Varying Graphs. *Cornell University*, Cornell, p. 1-11, 2010. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/1012.0260>. Acesso em: 23 nov. 2020.

BULLMORE, E.; SPORNS, O. *et al.* Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, New York, v. 10, n. 3, p. 186-198, 2009. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn2575>. Acesso em: 28 nov. 2020.

CASTEIGTS, A.; FLOCCHINI, P.; QUATTROCIOCCHI, W. *et al.* Time-Varying Graphs and Dynamic Networks. *International Journal of Parallel, Emergent and Distributed Systems*, Abingdon, n. 5,

p. 387-408, 2012. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17445760.2012.668546>. Acesso em: 4 set. 2020.

CORREA, S. M. B. *Probabilidade e Estatística*. 2. ed. Belo Horizonte: PUC Minas Virtual, 2003.

EGUILUZ, V. M.; CHAILVO, D.R.; CECCHI, G. A. *et al.* Scale-free brain functional networks. *Physical Review Letters*, Melville, v. 94, p. 1-4, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15698136/>. Acesso em: 4 nov. 2020.

FINN, E. S.; SHEN, X.; SCHEINOST, D. *et al.* Functional connectome fingerprinting: Identifying individuals using patterns of brain connectivity. *Nature Neuroscience*, New York, v. 18, n. 11, p. 1664-1671, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nn.4135/>. Acesso em: 4 nov. 2020.

MUTLU, A. Y.; BERNAT, E.; AVIYENTE, S. A signal-processing-based approach to time-varying graph analysis for dynamic brain network identification. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Abingdon, v. 2012, n. 1, p. 1-10, 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/230763908_A_Signal-Processing-Based_Approach_to_Time-Varying_Graph_Analysis_for_Dynamic_Brain_Network_Identification/. Acesso em: 13 nov. 2020.

NICOSIA, V.; TANG, J.; MASCOLO, C. *et al.* Graph Metrics for Temporal Networks. *Physics and society*, [s. l.], p. 15-40, 2013. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/1306.0493>. Acesso em: 7 nov. 2020.

NICOSIA, V.; TANG, J.; MUSOLESI, M. *et al.* Components in time-varying graphs. *Chaos*, New York, v. 22, n. 2, p. 1-12, 2012. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/1106.2134>. Acesso em: 4 nov. 2020.

OLBRICH, E.; ACHERMANN, P.; WENNEKERS, T. The sleeping brain as a complex system. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*:

mathematical, physical and engineering sciences, [s. l.], v. 369, n. 1952, p. 3697-3707, 2011. Disponível em: <https://royalsocietypublishing.org/doi/full/10.1098/rsta.2011.0199>. Acesso em: 7 nov. 2020.

RIBEIRO, S.; GERVASONI, D.; SOARES, E. S. *et al.* Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. *PLoS Biology*, Lawrence, v. 2, n. 1, p. 126-137, 2004. Disponível em: https://storage.googleapis.com/plos-corpus-prod/10.1371/journal.pbio.0020024/1/pbio.0020024.pdf?X-Goog-Algorithm=GOOG4-RSA-SHA256&X-Goog-Credential=wombat-sa%40plos-prod.iam.gserviceaccount.com%2F20210720%2Fauto%2Fstorage%2Fgoog4_request&X-Goog-Date=20210720T231033Z&X-Goog-Expires=86400&X-Goog-SignedHeaders=host&X-Goog-Signature=62943af1c2bad15c13b9df3dc72263062364b9dd8fdd46ad05cbc03b38094a78a0ca0dd8583e9a0f0fe42480adb38afc1a56500800c38deca3244bc6ccc9903bf0449b02af658ab18b00f05ca495a8c4051241c86f5f1e32e8969ebfe9d0a3571aafaf830022140560d78e58802d806bd47ff001932931c6c445ff0adc1d62db850c04499ba53485f538ca54127280d8db68adfd8ad61f7c18dc1827619df375cb5c9f1e91e9d4fa6a96eb5cd15b93bf551294c021ecadc7a69af2f2e4b5b570604250341de121289899ebc7051. Acesso em: 7 nov. 2020.

RIBEIRO, S.; SHI, X.; ENGELHARD, M. *et al.* Novel experience induces persistent sleep-dependent plasticity in the cortex but not in the hippocampus. *Frontiers in Neuroscience*, Lausanne, v. 1, n. 1, p. 43-55, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18982118/>. Acesso em: 7 nov. 2020.

ROSÁRIO, R. S. *Redes Cerebrais Dinâmicas: um estudo sobre os padrões da conectividade funcional do cérebro*. Tese (Doutorado em Física) – Instituto de Física, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2017.

ROSÁRIO, R. S.; CARDOSO, P. T.; MUÑOS, M. A. *et al.* Motif-Synchronization: A new method for analysis of dynamic

brain networks with EEG. *Physica A: statistical mechanics and its applications*, Amsterdam, v. 439, p. 7-19, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378437115006275>. Acesso em: 6 dez. 2020.

SILVA, B. B. M. *Formalismo de Redes Complexas na Análise de Sinais de Atividade Cerebral*. 2011. Dissertação (Mestrado em Física) – Instituto de Física, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2011.

SILVA, B. B. M.; MIRANDA, J.G. V.; CORSO, G. *et al.* Statistical characterization of an ensemble of functional neural networks. *The European Physical Journal B*, Berlim, v. 85, n. 10, p. 358, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1140/epjb/e2012-30481-7>. Acesso em: 6 dez. 2020.

Introdução

O sistema nervoso dos vertebrados é dividido em duas partes, também chamadas de hemisférios direito e esquerdo. Muitos questionamentos surgiram entre os pesquisadores e neurocientistas sobre se a assimetria hemisférica cerebral poderia apresentar alguma vantagem evolutiva, haja vista que, apesar de o cérebro ter dois hemisférios, eles nem sempre apresentam simetria estrutural e funcional.

As assimetrias estruturais podem ser causadas por diversos fatores que geram diferenças morfológicas cerebrais. Como exemplo, temos as doenças, ramificações das células dendríticas que são diferentes até mesmo em gêmeos univitelinos (DAIANU et al., 2012), fatores genéticos, diferenças sexuais (INGALHALIKAR et al., 2014), habilidade musical e anormalidades do desenvolvimento cerebral que geram mudanças na habilidade cognitiva. (SOWELL et al., 2002) Além desses fatores, o metabolismo, a linguagem, a idade, questões hormonais, transmissões dopaminérgicas e noradrenérgicas (DORDEVIĆ et al., 2013), as emoções e a meditação também proporcionam ao cérebro diferenças funcionais entre os hemisférios.

A neurociência, desde cedo, busca encontrar e definir características emocionais, cognitivas, comportamentais e funcionais específicas para os hemisférios, talvez tentando justificar a decisão da natureza em separar o cérebro em duas partes, unidas pelo corpo caloso. Somando esforços, as pesquisas chegaram a algumas conclusões importantes relacionadas às características e funções mais proeminentes de cada um deles. Por exemplo, o hemisfério direito parece estar envolvido na percepção tátil de estruturas complexas, na habilidade musical, no processamento visual, no reconhecimento facial, na memória e no processamento emocional. (ALVES; FUKUSIMA; AZNAR-CASANOVA, 2008; DORDEVIĆ et al., 2013) Já o hemisfério esquerdo é analítico, sintético e está mais relacionado aos processamentos cognitivos. (ALVES; FUKUSIMA; AZNAR-CASANOVA, 2008) Ainda assim, existem muitos questionamentos sobre a natureza absoluta ou relativa da atividade de cada hemisfério.

Sabe-se que a prática de meditação, caracterizada como um estado alterado da consciência leva a um aumento da massa cinzenta cerebral

e foram observadas alterações em algumas regiões, mais especificamente do hemisfério esquerdo, áreas relacionadas à memória, ao aprendizado e à regulação emocional. (HÖLZEL et al., 2010) Essa informação nos indica que a prática meditativa também é capaz de alterar a estrutura cerebral, gerando assimetria em algumas regiões e, conseqüentemente, pode influenciar as mudanças comportamentais. Entretanto, será que a atividade elétrica cerebral também pode revelar assimetria durante a meditação?

Este estudo teve como objetivo avaliar, através das redes funcionais cerebrais de grafos variantes no tempo, a atividade cerebral de dois grupos de meditadores experientes, com o intuito de encontrar algum padrão de assimetria na atividade elétrica cerebral durante a prática meditativa.

As emoções

O que são as emoções? Experiências mentais? Sensações? Para muitos pesquisadores, ainda é difícil encontrar uma definição clara para as emoções. Embora todos nós tenhamos a capacidade de sentir, nem sempre conseguimos traduzir em palavras o conjunto de sensações que atuam em nosso corpo quando somos acometidos pelas emoções. Segundo Reizenstein (2007), as emoções são processos mentais como sensações, desejos e prazer. Já para Cabanac (2002), elas podem ser experiências mentais que carregam teor prazeroso ou desprazeroso de alta intensidade. Mordka (2016) as define como sendo fenômenos complexos que expressam o estado do sujeito, surge espontaneamente e por vezes são difíceis de serem controladas. Para ele, as emoções fazem parte dos processos cognitivos, da memória e da percepção.

Algumas regiões cerebrais, como a amígdala, o tálamo, os corpos mamilares do hipotálamo, o hipocampo, o córtex cingulado e o córtex orbito-frontal são relatadas na literatura como partes integrantes do sistema límbico e ativadas harmoniosamente durante a expressão emocional. Segundo Papez (1937), essas regiões produzem a emoção central.

As emoções atuam diferentemente nos hemisférios cerebrais. Quando os participantes do estudo de Schneider e demais autores (1997) visualizavam imagens tristes e alegres, a amígdala esquerda

apresentava maior atividade. Outros estudos observaram que os lados direito e esquerdo do córtex pré-frontal modulam as respostas emocionais e apresentam diferentes funções, pois possuem fibras neuronais que são originadas da amígdala. Dessa forma, o lado esquerdo do córtex pré-frontal é capaz de inibir a amígdala e modificar o tempo de curso das emoções negativas, enquanto acentua o tempo das emoções positivas. (DAVIDSON, 2001)

Em um estudo realizado por Root e demais autores (2006) utilizando um paradigma de resposta manual, que foi chamado de “bi-manual”, os participantes foram submetidos à visualização de expressões faciais alegres e de raiva. Quando as expressões fossem alegres, precisavam pressionar um botão com a mão direita, com resposta do hemisfério esquerdo, e, quando os estímulos fossem de raiva, precisavam pressionar o botão com a mão esquerda, com resposta no hemisfério direito. Essas condições foram randomizadas para evitar o efeito tendencioso de resposta e os resultados mostraram que as emoções de raiva, foram preferencialmente processadas no hemisfério direito enquanto as positivas, ou seja, alegres, foram processadas no hemisfério esquerdo. (ROOT; WONG; KINSBOURNE, 2006) Esse estudo trouxe resultados importantes sobre respostas emocionais nos hemisférios, tanto para evocação de aspectos positivos quanto negativos, evidenciando as preferências de processamento entre eles.

Todavia, será que existem diferenças na atividade cerebral entre os hemisférios para os homens e as mulheres? E como nosso cérebro expressa as emoções e percepções entre os sexos?

Diferenças cerebrais entre homens e mulheres e os hemisférios cerebrais

Homens e mulheres apresentam diferenças fenotípicas e genotípicas, além das diferenças comportamentais e fisiológicas. A neurociência tem procurado encontrar outros diferentes padrões e expressões que caracterizem as diferenças entre os sexos, principalmente a nível cerebral. Embora, na literatura, existam algumas divergências relacionadas

às diferenças entre homens e mulheres, alguns trabalhos mostraram que a atividade cerebral, o comportamento e respostas emocionais entre eles são distintos.

Durante o desenvolvimento, homens e mulheres têm diferenças nas proporções de fibras neuronais. Através da avaliação do conectoma – mapa de conexões neurais anatômicas – pela ressonância magnética nuclear, com imagem por tensor de difusão, foram observadas as fibras neuronais de ambos, separados em grupos de jovens e adultos. A estrutura do cérebro dos homens apresentou alta proporção de fibras neuronais dentro do mesmo hemisfério e, nas mulheres, as fibras estavam dispostas numa comunicação inter-hemisféricas. (INGALHALIKAR et al., 2014) Essas diferenças na disposição das fibras mostraram que os homens têm otimização para as conexões dentro do mesmo hemisfério, bilateralmente. Em relação à dimensão dessas fibras, depois dos 13 anos, os homens tiveram alta transitividade e a modularidade global foi vista em todas as idades. Já no cérebro feminino, observou-se que há maior desenvolvimento das fibras neuronais de longo alcance, principalmente inter-hemisféricas. Com estes resultados, Ingalhalikar e demais autores (2014) mostraram que há diferenças estruturais entre os cérebros masculinos e femininos, na medida em que o masculino se estrutura para facilitar a conectividade dentro dos hemisférios enquanto o cérebro feminino apresenta maior conectividade inter-hemisférica.

Usando outras formas de avaliação, como a conectividade através da computação paralela, com a abordagem da teoria dos grafos para quantificar a densidade funcional de curto e longo alcance, Tomasi e Volkow (2012) encontraram um padrão de conectividade funcional no cérebro masculino mais lateralizado para a direita do que no cérebro feminino. Quando avaliaram a lateralização de curto alcance, este foi mais forte para homens do que para as mulheres, nas quais a lateralização da conectividade de longo alcance foi mais forte em algumas regiões, lateralizado para a esquerda.

Embora homens e mulheres sejam capazes de perceber as variações emocionais, se apresentam menor ou maior intensidade, Fischer, Kret e Broekens (2018) testaram a hipótese da sensibilidade emocional,

com a afirmação de que as mulheres têm maior sensibilidade emocional e percebem melhor os sinais emocionais sutis e intensos. Estudaram 913 pessoas que, dentre outros testes, precisavam pontuar as emoções alvo e não alvo. Os resultados mostraram que os homens confiam menos na sua inteligência emocional, o que também inclui a baixa capacidade de perceber as emoções nos rostos, em comparação com as mulheres. Porém, os autores concluíram que as diferenças encontradas foram pequenas e que ambos os sexos classificaram as emoções como intensas, mesmo quando não eram.

Entretanto, no estudo de Schulte-Rüther e demais autores (2008), anterior ao de Fischer, Kret e Broekens (2018), os pesquisadores encontraram melhores evidências de percepção facial para as mulheres em comparação aos homens. Nesse estudo, os pesquisadores usaram como instrumento de avaliação a ressonância magnética funcional por imagem e os voluntários avaliaram as próprias expressões emocionais faciais comparadas às expressões emocionais faciais de outras pessoas. Os resultados mostraram que as regiões do pré-frontal medial e lateral, do temporal e do parietal foram ativadas quando homens e mulheres avaliaram as próprias expressões emocionais em comparação às expressões de outras pessoas. Na autoavaliação, houve ativação do córtex frontal inferior direito e dos *sulcus* temporal superior, mais fortemente nas mulheres que nos homens. Quando avaliaram as expressões dos outros, houve um aumento na atividade neural no córtex frontal inferior para as mulheres, o que não foi encontrado nos homens. Esses resultados mostram que as mulheres têm maior empatia do que os homens. (FISCHER; KRET; BROEKENS, 2018)

Até aqui, vimos que há relação entre a atividade dos hemisférios cerebrais e as emoções e que os homens e as mulheres apresentam padrões de distribuição das fibras neuronais entre os hemisférios, que os diferenciam dos outros. Além disso, existem diferenças nas percepções emocionais entre os gêneros. Contudo, será que existem padrões de atividade cerebral entre os hemisférios que estejam relacionados às doenças?

Algumas doenças e sua relação assimétrica cerebral

Algumas desordens cerebrais apresentam características assimétricas estruturais e funcionais, como o Transtorno do Espectro Autista (TEA), a bulimia nervosa, a dislexia, o Parkinson e problemas de linguagem, por exemplo. O que a relação assimétrica cerebral pode revelar nessas patologias?

O TEA não apresenta, atualmente, uma etiologia conclusiva, e existem muitos estudos controversos. Porém, Richards e demais autores (2020), usando informações de um banco de dados de larga escala, coletados através da ressonância magnética funcional por imagem, avaliaram 437 voluntários com TEA, que foram comparados a 511 controles saudáveis através de descritores espectrais de formas. Esses descritores captaram a magnitude da assimetria direcional e não direcional das regiões cerebrais, com foco nas regiões das amígdalas, hipocampo e ventrículos laterais, regiões potenciais do TEA.

Esse estudo revelou assimetrias volumétricas somente no hipocampo e nos ventrículos laterais para os participantes com TEA que são, segundo os autores, regiões de referência para a progressão da doença. Outro estudo, usando uma quantidade maior de indivíduos com TEA, comparado 1.774 indivíduos a 1.809 controles saudáveis, revelou que existem alterações da espessura cortical cerebral em algumas regiões. Essas alterações geram assimetrias hemisféricas nos indivíduos com TEA, como as áreas temporal medial frontal, orbito-frontal, cíngulo e temporal inferior, além da assimetria na área da superfície orbito-frontal. (POSTEMA et al., 2019) Foi também observado o aumento do volume do putâmen, que gerou assimetria para os indivíduos com TEA. Segundo os autores, a alteração do neurodesenvolvimento lateralizado pode ser uma característica importante do TEA.

Outra desordem, a bulimia nervosa, também apresenta assimetria hemisférica como característica encontrada em estudos com redes neurais. As pessoas que apresentam bulimia nervosa têm comportamentos específicos relacionados à comida. Comer e vomitar são aspectos principais desta patologia, que está associada à percepção um

tanto “distorcida” da imagem corporal, em que os indivíduos se vêem acima do peso. Wang e demais autores (2019) avaliaram mulheres com bulimia nervosa comparadas a mulheres saudáveis e encontraram aumento das conexões do lado esquerdo no córtex orbito-frontal, nas conexões do meso-córtico-límbico, áreas têmporo-occipitais e conexões reduzidas à direita através do giro frontal inferior e córtex temporal lateral. Segundo os autores, as alterações hemisféricas específicas parecem apresentar um aspecto importante da fisiopatologia da bulimia, contribuindo para a compreensão dos problemas comportamentais e funcionais que a patogênese apresenta.

Já a dislexia, outra desordem que apresenta assimetria cerebral, é caracterizada como disfunção do aprendizado que gera dificuldades severas na leitura e na escrita. Existe uma alteração significativa do hemisfério direito em crianças com dislexia, testadas através das habilidades do processamento auditivo. Murphy-Ruiz e demais autores (2013) sugerem que as terapias de reabilitação para crianças com dislexia precisam considerar os exercícios que estimulam o hemisfério direito.

Além do TEA, da bulimia nervosa e da dislexia, dentre outras patogêneses, o Parkinson também apresenta características de assimetria cerebral, com padrões epigenéticos. Através da metilação do DNA de neurônios do córtex pré-frontal, encontrou-se, em pacientes com Parkinson, uma assimetria na metilação do DNA maior nos neurônios, quando comparados a controles saudáveis. Essa assimetria é encontrada no hemisfério cerebral correlacionando ao lado dos sintomas, ligados à genes que interferem no neurodesenvolvimento e transmissão sináptica, por exemplo. Quanto mais tempo o paciente com Parkinson tem os sintomas da doença, maior é a assimetria encontrada nos epigenomas neurais, em comparação com os pacientes que apresentam menos tempo de sintomas da doença. (LI et al., 2020)

Outra desordem muito conhecida entre os neurocientistas que apresenta forte assimetria hemisférica é a afasia, descrita por Karl Wernicke e Paul Broca. O que a afasia revela sobre a assimetria da atividade cerebral?

A linguagem e seus distúrbios: afasia

O médico, anatomista e cientista Paul Broca e o médico, anatomista, cientista e psiquiatra Karl Wernicke deram os primeiros e importantes passos nos estudos da fala e seus distúrbios. Os transtornos adquiridos de linguagem também chamados de afasias, causados por lesões cerebrais, como derrames, traumatismos, Alzheimer dentre outros, nas regiões responsáveis pela decodificação, compreensão e articulação da fala.

Enquanto Broca localizou a região cerebral que, se lesionada, gerava afasia, Wernicke criou um modelo neural responsável pelo processamento da linguagem. As regiões cerebrais responsáveis pela linguagem e seu processamento estão situadas no hemisfério esquerdo, para destros, embora, segundo Kandel e demais autores (2014), 95% das pessoas têm no hemisfério esquerdo todas as estruturas cerebrais responsáveis pela construção de fonemas, gramática e produção de linguagem, ou seja, canhotos podem apresentar algumas destas estruturas cerebrais no hemisfério direito.

A construção da fala é expressiva e impressiva. A fala expressiva traz uma ideia geral da expressão, que, então, precisa ser codificada e posta em operação, transformando-se em fala narrativa com geração gramatical. (LURIA, 1981) Já a fala impressiva faz o caminho oposto, com outra pessoa sendo a fonte emissora da fala. Essa fala é percebida e através da análise é decodificada. Esse processo procura identificar os elementos da fala e se transforma na ideia geral que se quer transmitir. Essas atividades são realizadas através de estruturas psicológicas complexas. (LURIA, 1981)

No processo da decodificação da fala impressiva, participam as regiões do córtex temporal esquerdo, que abrangem a zona pós-central – cinestésico –, a região inferior do córtex pré-motor e regiões parieto-occipitais, que isolam e identificam o fonema. Em seguida, ocorre o processo de compreensão da frase inteira, envolvendo regiões cerebrais mais complexas. Durante a compreensão, é necessário que haja síntese simultânea e capacidade de reter os elementos, para que

ocorra a formação de esquemas lógicos. No decorrer da análise ativa dos elementos da fala, as regiões frontais são ativadas, sendo indispensáveis para as decodificações das expressões complexas. (LURIA, 1981) Se houver alguma lesão nessas regiões, haverá comprometimento da compreensão, da construção gramatical e até mesmo das operações aritméticas ou também do entendimento das formas complexas da fala, como a compreensão de mensagens ocultas. (LURIA, 1981)

Já a fala expressiva consiste na decodificação do pensamento em uma expressão ampla e, para que ela ocorra, existem três condições. (LURIA, 1981) Primeiro, é necessária a compreensão fonêmica de forma precisa, e a região cerebral responsável por isso é o córtex temporal. Na segunda condição, as zonas inferiores do córtex pós-central – cinestésico – do hemisfério esquerdo ativam um sistema de articulações extremamente preciso. Já na terceira condição, é necessário que haja habilidade para passar de uma palavra para a outra, que é essencial para a fala repetitiva. A região cerebral envolvida é córtex pré-motor do hemisfério esquerdo, e lesões nessas áreas levam à inércia patológica nos movimentos da fala, base da afasia motora, mais conhecida como a afasia de Broca. (LURIA, 1981)

Para Wernicke, o lobo temporal superior esquerdo é o responsável pelos distúrbios de linguagem. A fala, após processamento chega à área de Wernicke, responsável pela elaboração do significado da palavra. (KANDEL et al., 2014) Então, esse estímulo é enviado para regiões do córtex parietal posterior e é convertido em padrões acústicos e direcionado, através do fascículo arqueado, para a área de Broca, para, em seguida, ser gerada a vocalização. Esse processo também ocorre durante a leitura e a escrita, porém, nessas condições, a área de Wernicke recebe os sinais a partir das regiões do córtex visual e ativa os padrões auditivos. (KANDEL et al., 2014)

O importante, aqui, é perceber que embora a fala, a compreensão e a linguagem sejam expressões extremamente complexas, assim como as estruturas cerebrais envolvidas, a maioria delas, senão todas, está presente no hemisfério esquerdo, elucidando o papel da assimetria cerebral para a produção e compreensão da fala.

A meditação

A meditação é uma técnica ancestral que vem sendo desenvolvida e aperfeiçoada por diversos grupos com o intuito de trazer benefícios comportamentais, na saúde e no espiritual. É considerada um Estado Alterado de Consciência (EAC), assim como a hipnose e o transe, pois altera a consciência do indivíduo para um novo padrão de consciência. O EAC é um estado cognitivo em que o indivíduo se apresenta severamente diferente do seu estado habitual. (TART, 1990) Durante a meditação, ocorre a diminuição da atividade cognitiva, já que o foco é na atenção interna, e surgem experiências emocionais positivas que aumentam a estabilidade psicoemocional. (AFTANAS; COLOSHEIKIN, 2003)

Segundo Bhajanananda (2005), a meditação pode ser focada ou desfocada. A primeira implica fixar a mente em um objeto ou objetivo – por exemplo, em uma paisagem, sentimentos, o *self* – e a segunda, em que não existe um esforço consciente para manter a mente focada. Essa segunda técnica é conhecida como *Nididhyasana* ou *Atma-vicara*. Já Fox e demais autores (2016) definiram quatro categorias para a meditação: meditação com foco – em algum objeto –, meditação com mantras – atenção na repetição do mantra –, meditação monitorada aberta, na qual a atenção está focada no momento presente, nos sentimentos e sensações, e a quarta categoria é a meditação que evoca amabilidade e compaixão, em que os meditadores geram sentimentos de amor e alegria.

Existem muitas técnicas meditativas, como a Mindfulness, a Meditação Transcendental, Budista, Vipassana, Zazen, Kryia Yoga, Raja Yoga e as técnicas e meditações realizadas pelo grupo Gurdjieff. Desde então, várias pesquisas tentam compreender a ação da meditação, não só a nível cerebral como também comportamental e as diferenças entre os diversos tipos de meditação.

A prática de oito semanas da meditação Mindfulness é capaz de alterar a massa cinzenta cerebral. Considerando as alterações nos hemisférios, já que o foco deste trabalho é compreender melhor a atividade assimétrica cerebral, a pesquisa desenvolvida por Hölzel e demais autores (2010) encontrou no hipocampo esquerdo e na junção têmporo-parietal esquerda aumento da massa cinzenta, dentre outras regiões como no

córtex cingulado anterior e no cerebelo. Essas áreas estão relacionadas à memória, ao aprendizado e à regulação emocional.

Em outro estudo, realizado por Kozasa e demais autores (2012), os pesquisadores aplicaram uma tarefa atencional para medir o desempenho dos participantes meditadores e não meditadores. Observaram que os meditadores aumentam a eficiência cerebral nas regiões que envolvem a atenção e controle de impulsos, pois eles ativaram menos regiões cerebrais durante a execução das tarefas propostas no estudo.

Muitos dos estudos acima mencionados utilizaram ferramentas de avaliação do cérebro que o caracteriza de maneira estática. Porém, o cérebro é um órgão extremamente dinâmico e, para que compreendamos seu comportamento como um todo, é necessário focar na aplicação e desenvolvimento de ferramentas e métodos capazes de avaliá-lo dinamicamente. Desta forma, utilizamos as Redes Funcionais Cerebrais (RFCs) e os Grafos Variantes no Tempo (GVT) para avaliar de maneira dinâmica, se existe assimetria cerebral relacionada ao aumento ou à diminuição de regiões *hubs* durante a meditação.

As redes funcionais cerebrais dinâmicas e os motifs

Uma das técnicas que avalia o cérebro com base na interação da atividade elétrica entre as regiões é chamada de “redes funcionais cerebrais”. Ela provém da teoria dos grafos, ferramenta matemática que analisa a interação dos elementos que compõem um sistema. (ALBERT; BARABASI, 2002) Entretanto, o que é um grafo? Um grafo é um conjunto de nós e arestas. Os nós representam os elementos do sistema, como, por exemplo, células, pessoas ou regiões cerebrais. As arestas são as interações que ocorreram entre os elementos, ou seja, entre os nós. O conjunto de nós e arestas formam uma rede. (SPORNS, 2011) A construção dos grafos nos permite representar de forma simplificada um sistema e melhor para, então, estudá-lo, extraíndo as informações do seu comportamento. (BULLMORE; SPORNS, 2009) Para avaliar sistemas de maneira dinâmica, é necessário o uso dos GVT que tem sido aplicado

em modelagem de sistemas físicos e biológicos. (BOCCALETTI et al., 2006) Se quisermos entender como ocorre a interação de um sistema de maneira dinâmica, considerando o tempo, utilizamos o GVT, e, se quisermos uma visão geral de como se comportou aquele sistema, obtemos as redes estáticas agregadas, que consistem na sobreposição dos GVT para todo o intervalo de tempo estudado, gerando um grafo ponderado no qual o peso das arestas representa o tempo em que os nós estiveram conectados.

Motif, por sua vez, é um método que avalia como os micropadrões de subida e descida do sinal do eletroencefalograma se sincronizam entre diferentes regiões cerebrais. (ROSÁRIO et al., 2015) Essa técnica tem sido aplicado na construção de grafos em estudos com RFCs e GVT. Quando construímos uma RFC, obtemos diversos índices para avaliação da interação entre as regiões cerebrais.

Questionamo-nos se, durante a prática meditativa, existe também um padrão assimétrico na atividade cerebral. Os resultados dos estudos na literatura são controversos. Enquanto alguns autores indicam que a prática meditativa é capaz de alterar o balanço da atividade das frequências de ondas cerebrais entre as regiões e hemisférios, outros apresentam resultados inconclusivos.

Sendo assim, avaliamos os dados da atividade elétrica do eletroencefalograma dos meditadores, através do índice Hub. Os *hubs* são regiões altamente conectadas em uma rede ao longo do tempo, ou seja, são regiões cerebrais de grande importância.

Participantes do estudo e coleta de dados

Neste estudo, participaram 17 voluntários meditadores experientes com mínimo de seis anos de prática, nove meditadores da Brahma Kumaris, que praticam a meditação Raja Yoga – três homens e seis mulheres – e oito meditadores do grupo Gurdjieff – três homens e cinco mulheres –, todos da cidade de Salvador (BA).

A Brahma Kumaris foi fundada na Índia por Prajapita Brahma Baba e a organização objetiva a transformação pessoal com uma

abordagem espiritual. Na prática da meditação Raja Yoga, cinco passos são essenciais: o relaxamento, a concentração, a contemplação, a realização e, por último, a meditação.¹ (TOUTAIN et al., 2019)

Os meditadores do grupo Gurdjieff, através dos ensinamentos e práticas deixadas por George Ivanovich Gurdjieff, objetivam equilibrar três centros: cabeça, corpo e sentimentos. (CUSACK, 2017) A prática meditativa desse grupo utiliza a auto recordação, com o intuito de equilibrar os três centros através do relaxamento corporal, integrando a mente e os sentimentos.² (GOLEMAN, 1972)

Esta pesquisa obteve aprovação do comitê de ética e pesquisa sob Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 44457015.1.0000.5662. As coletas foram realizadas no Laboratório de Eletroestimulação Funcional (LEF) do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Usamos o eletroencefalograma com 30 eletrodos, Cz foi o canal usado como referência, a taxa amostral foi de 600 Hz e a impedância foi mantida abaixo de 50Ω. O protocolo de coleta envolveu duas etapas (TOUTAIN et al., 2019):

- Relaxamento (RL): solicitamos aos voluntários que iniciassem um relaxamento sem entrar em estado meditativo;
- Meditação (MD): os voluntários receberam o seguinte comando “agora medite como de costume”.

Após a coleta, os dados foram filtrados, os artefatos removidos, os arquivos foram divididos em épocas de 0.42 e a taxa amostral foi mantida a 600 Hz. As RFCs foram construídas com dois minutos, tanto para o relaxamento quanto para a meditação, usando o EEGLab[®] do MATLAB[®]. Os eletrodos foram divididos em cinco regiões cerebrais: Frontal (FT), Central (CT), Parietal (PA), Temporal (TP) e Occipital (OC) e as médias para cada região foram calculadas para a análise, tanto para o RL quanto para a MD.

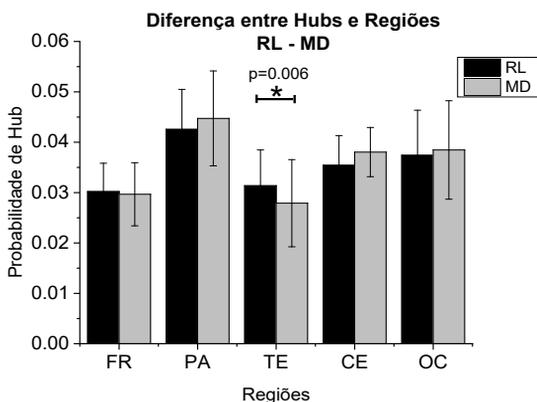
1 Para maiores informações, ver: <https://www.brahmakumaris.org>.

2 Para maiores informações, ver: <http://www.gurdjieff.org.br>.

Resultados

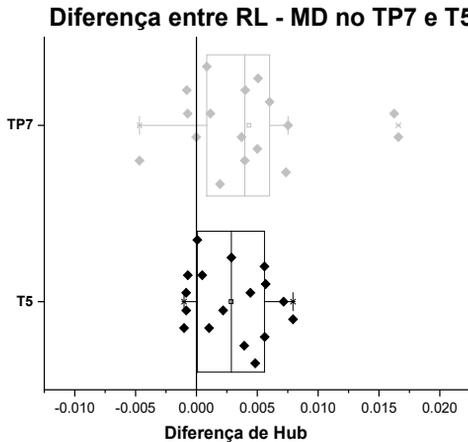
Nossos resultados mostraram diferença significativa para a região temporal (T-Test 0,006), que aumentou a atividade sincrônica durante o relaxamento e diminuiu significativamente durante a meditação (Figura 1). A diferença maior foi encontrada no TP esquerdo, especificamente nos eletrodos T5 e TP7 (Figura 2), nos quais 13 dos 17 voluntários tiveram diminuição do índice *hub* no TP7 e 12 no T5 durante a meditação. A Figura 3 indica a região cerebral na qual foi encontrada diferença significativa durante a meditação.

Figura 1 – Diferença dos hubs entre o relaxamento (RL) e a meditação (MD). O p Valor de 0,006 indica que existe diferença significativa, encontrada na região temporal



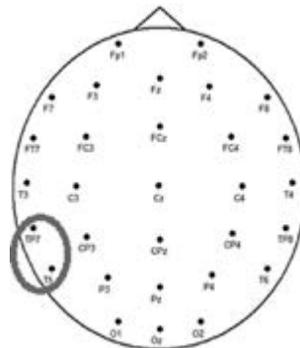
Fonte: elaborada pelos autores com dados da pesquisa.

Figura 2 – Diferença entre *Hubs* dos eletrodos T5 e TP7 no relaxamento (RL) menos meditação (MD). Os pontos representam os voluntários, dos quais 13 dos 17 tiveram diminuição na sincronia de *hubs* no TP7 e 12 dos 17 no T5 durante a meditação



Fonte: elaborada pelos autores com dados da pesquisa.

Figura 3 – Regiões em que foram encontradas diferenças significativas entre o relaxamento e a meditação. TP7 e T5 apresentaram diminuição na sincronização de *hubs* durante a meditação



Fonte: elaborada pelos autores com dados da pesquisa.

Conclusão

Muitas funções cerebrais apresentam preferência e dominância entre os hemisférios, quer seja através da atividade cerebral provocada pelas emoções ou através das expressões de determinadas doenças, diferenças entre homens e mulheres e, até mesmo, durante o processo meditativo. Os resultados deste estudo elucidam que a meditação pode alterar a simetria cerebral, visto através da avaliação por *hubs*, que apresentou diminuição durante o processo meditativo no temporal esquerdo. Mais estudos precisam avaliar outros índices para uma melhor compreensão dos fenômenos assimétricos durante a meditação.

Estudos futuros precisam utilizar ferramentas dinâmicas para avaliação das expressões assimétricas da atividade cerebral para que possamos melhor compreender a relação hemisférica e nossos comportamentos, as doenças, as emoções e os estados alterados de consciência, como a meditação.

Referências

AFTANAS, L. I.; GOLOSHEIKIN, S. A. Changes in cortical activity in altered States of consciousness: the study of meditation by high-resolution EEG. *Human Physiology*, Toronto, v. 29, p. 143-151, 2003. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1022986308931>. Acesso em: 25 jun. 2020.

ALBERT, R.; BARABASI, A. L. Statistical mechanics of complex networks. *Reviews of modern physics*, Minneapolis, v.74, p. 47-97, 2002. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/cond-mat/0106096>. Acesso em: 25 jun. 2020.

ALVES, N.T.; FUKUSIMA, S.S.; AZNAR-CASANOVA, J.A. Models of brain asymmetry in emotional processing. *Psychology e Neuroscience*, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 63, 2008. Disponível em: <https://>

www.scielo.br/j/pn/a/JsqpdF5XKtMj5PZyTy9TdTH/?lang=en.
Acesso em: 25 jun. 2020.

BHAJANANANDA, S. *Types of Meditation*. Grécia: Ed. Vedanta Athenas, 2005.

BOCCALETTI, S.; LATORA, V.; MORENO, Y. *et al.* Complex networks: Structure and dynamics. *Physics Reports*, New York, v. 424, n. 4-5, p.175-308, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037015730500462X>. Acesso em: 14 jan. 2020.

BULLMORE, E.; SPORNS, O. Complex Brain Networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature reviews Neuroscience*, New York, v. 10, n. 3, p. 186-98, 2009. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn2575>. Acesso em: 4 maio 2020.

CABANAC, M. What is emotion?. *Behavioural Processes*, Amsterdam, v. 60, n. 2, p. 69-83, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12426062/>. Acesso em: 28 julho 2021

CUSACK, C. The Contemporary Context of Gurdjieff's Movements. *Religion and the Arts*, Leiden, v. 21, n. 1-2, p.96-122, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/314029599_The_Contemporary_Context_of_Gurdjieff's_Movements. Acesso em: 4 maio 2020.

DAIANU, M.; JAHANSHAD, N.; DENNIS, E. L. *et al.* (ed.). Left versus right hemisphere differences in brain connectivity: 4-Tesla HARDI tractography in 569 twins. *In: IEEE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON BIOMEDICAL IMAGING (ISBI)*, 9., 2012, Acropolis. *Anais [...]*. Acropolis: IEEE, 2012. p. 526-529. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25404993/>. Acesso em: 4 abr. 2021.

DAVIDSON, R. J. The neural circuitry of emotion and affective style: Prefrontal cortex and amygdala contributions. *Social Science Information*, Greenhills, v. 40, n. 1, p. 11-37, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25404993/>. Acesso em: 4 abr. 2021.

DORDEVIĆ, J. R.; PAVLOVIĆ, D. M.; MIHAJLOVIĆ, G. *et al.* Specialization of cerebral hemispheres in humans. *Engrami*, Beograd, v. 35, n. 3-4, p. 63-70, 2013. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/322343280_SPECIALIZATION_OF_CEREBRAL_HEMISPHERES_IN_HUMANS#:~:text=Greek%20physicians%20of%20the%20Classical,left%20for%20understanding%20and%20comprehension.&text=The%20left%20hemisphere%20has%20more,abstraction%20and%20prioritize%20the%20individual. Acesso em: 4 abr. 2020.

FISCHER, A. H.; KRET, M. E.; BROEKENS, J. Gender differences in emotion perception and self-reported emotional intelligence: a test of the emotion sensitivity hypothesis. *PLoS One*, San Francisco, v. 13, n. 1, p. 1-19, 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0190712>. Acesso em: 1 set. 2020.

FOX, K. C. R.; DIXON, M. L.; NIJEBOER, S. *et al.* Functional neuroanatomy of meditation: a review and meta-analysis of 78 functional neuroimaging investigations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, New York, v. 65, p. 208-228, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27032724/>. Acesso em: 1 set. 2020.

GOLEMAN, D. The Buddha on meditation and states of consciousness. Part II: A typology of meditation techniques. *Journal of Transpersonal Psychology*, San Francisco, v.4, n. 2, p. 151-210, 1972. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/1973-31111-001>. Acesso em: 4 out. 2020.

HÖLZEL, B. K.; CARMODY, J.; VANGEL, M. *et al.* Mindfulness Practice Leads To Increase In Regional Brain Gray Matter Density.

Psychiatry Research: Neuroimaging, Limerick, v. 191, n. 1, p. 36-43, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3004979>. Acesso em: 16 out. 2020.

INGALHALIKAR, M.; SMITH, A.; PARKER, D. *et al.* Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, New York, v. 111, n. 2, p. 823-828, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3004979>. Acesso em: 30 out. 2020.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. *et al.* *Princípios de Neurociência*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

KOZASA, E. H.; SATO, J. R.; LACERDA, S. S. *et al.* Meditation training increases brain efficiency in an attention task. *NeuroImage*, New York, v. 59, p.745-749, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21763432/>. Acesso em: 23 jul. 2020.

LI, P.; ENSINK, E.; LANG, S. *et al.* Hemispheric asymmetry in the human brain and in Parkinson's disease is linked to divergent epigenetic patterns in neurons. *Genome Biology*, London, v. 21, n. 61, 2020. Disponível em: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-020-01960-1>. Acesso em: 14 abr. 2020.

LURIA, A. R. *Fundamentos de Neuropsicologia*. Rio de Janeiro: Livros técnicos e científicos; São Paulo: EdUSP, 1981.

MORDKA, C. What are emotions? Structure and Function of Emotions. *Studia Humana*, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 29-44, 2016. Disponível em: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-020-01960-1>. Acesso em: 26 fev. 2020.

MURPHY-RUIZ, P. C.; PEÑALOZA-LÓPEZ, Y. R.; GARCÍA-PEDROZA, F. *et al.* Right cerebral hemisphere and central auditory processing in children with developmental dyslexia. El

hemisferio cerebral derecho y el procesamiento auditivo central en niños con dislexia del desarrollo. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 71, n. 11, p. 883-889, 2013. Disponível em: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-020-01960-1>. Acesso em: 14 jun. 2020.

PAPEZ, J.W. A proposed mechanism of emotion. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 725-43, 1937.

POSTEMA, M. C.; VAN ROOIJ, D.; ANAGNOSTOU, E. *et al.* Altered structural brain asymmetry in autism spectrum disorder in a study of 54 datasets. *Nature Communications*, London, v. 10, n. 4958, p. 1-12, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13005-8>. Acesso em: 14 abr. 2020.

REISENZEIN, R. What is a definition of emotion? And are emotions mental-behavioral processes?. *Social Science Information*, [s. l.], v. 46, n. 3, p. 424-428, 2007. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/053901840704600301108>. Acesso em: 14 abr. 2020.

RICHARDS, R.; GREIMEL, E.; KLIEMANN, D. *et al.* Increased hippocampal shape asymmetry and volumetric ventricular asymmetry in autism spectrum disorder. *NeuroImage: clinical*, Amsterdam, v. 26, n. 102207, p. 1-9, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158220300449>. Acesso em: 2 abr. 2020.

ROOT, J.C.; WONG, P.S.; KINSBOURNE, M. Left hemisphere specialization for response to positive emotional expressions: a divided output methodology. *Emotion*, New York, v. 6, n. 3, p. 473-83, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16938088/>. Acesso em: 2 abr. 2020.

ROSÁRIO, R.; CARDOSO, P.; MUÑOZ, M. *et al.* Motif-Synchronization: A new method for analysis of dynamic brain

networks with EEG. *Physica A Stat Mech Appl*, [s. l.], v. 439, p. 7-19, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378437115006275>. Acesso em: 4 mar. 2020.

SCHNEIDER, F.; GRODD, W.; WEISS, U. *et al.* Functional MRI reveals left amygdala activation during emotion. *Psychiatry Research*, Oxford, v. 76, n. 2-3, p. 75-82, 1997.

SCHULTE-RUTHER, M.; MARKOWITSCH, H. J.; SHAH, N. J. *et al.* Gender differences in brain networks supporting empathy. *Neuroimage*, New York, v. 42, n. 1, p. 393-403, 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811908004886#:~:text=Females%20frequently%20score%20higher%20on,mechanisms%20of%20emotional%20social%20cognition>. Acesso em: 2 out. 2020.

SOWELL, E. R.; THOMPSON, P. M.; REX, D. *et al.* Mapping sulcal pattern asymmetry and local cortical surface gray matter distribution in vivo: maturation in perisylvian cortices. *Cerebral Cortex*, New York, v.12, n. 1, p. 17-26, 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811908004886#:~:text=Females%20frequently%20score%20higher%20on,mechanisms%20of%20emotional%20social%20cognition>. Acesso em: 2 out. 2020.

SPORNS, O. *Networks of the brain*. Cambridge: MIT Press, 2011.

TART, C. T. *Altered states of conscienciousness*. 3. ed. New York: 1990.

TOMASI, D.; VOLKOW, N. D. Laterality Patterns of Brain Functional Connectivity: gender effects. *Cerebral Cortex*, New York, v. 22, p. 1455-1454, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21878483/>. Acesso em: 2 out. 2020.

TOUTAIN, T.G.L.O.; ROSÁRIO, R.S.; MENDES, C.M.C. *et al.* Alfa no Estado Alterado de Consciência: meditação Raja

Yoga. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, São Paulo, v. 18, n. 1, p. 38-43, 2019. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/>. Acesso em: 2 out. 2020.

WANG, L.; BI, K.; NA, J. *et al.* Abnormal structural brain network and hemisphere-specific changes in bulimia nervosa. *Translational Psychiatry*, Londres, v. 9, n. 206, p. 1-11, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-019-0543-1>. Acesso em: 2 out. 2020.

Introdução

Aproximadamente 33% dos brasileiros sofrem de hipertensão, e muitos desconhecem serem portadores dessa doença, passando grande parte da vida expostos às complicações da Pressão Arterial (PA) alta, tais como Acidente Vascular Encefálico (AVE), infarto do miocárdio, doença renal, arteriosclerose, perda de visão, disfunção erétil e disfunção cognitiva, a exemplo das alterações da memória. Das pessoas que têm conhecimento, no Brasil, 50% fazem uso de medicação e, dessas, apenas 45% têm a pressão controlada. (SAVIOLI; SAVIOLI, 2019)

Malachias e demais autores (2017), Queiroz, Calzerra e Gomes (2018) e Toledo e demais autores (2020) definem Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) como uma condição clínica de caráter multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial – PA sistólica ≥ 140 mmHg e PA diastólica ≥ 90 mmHg –, com base na VII Diretriz Brasileira de Hipertensão, indicada como um fator de risco importante para a morbidade e mortalidade precoces causadas por doenças cardiovasculares. Considerando o American College of Cardiology (ACC) e a American Heart Association (AHA), Brook (2018) ressalva a existência de uma nova diretriz para hipertensão arterial em estágio 1, quando a PA sistólica está entre 130 e 139 mmHg ou quando a PA diastólica está entre 80 e 89 mmHg.

Já a Hipertensão Arterial Resistente (HAR) é assim definida quando a pressão arterial permanece acima dos limites recomendados com o uso de três anti-hipertensivos de diferentes classes, como um bloqueador do sistema renina-angiotensina – Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) ou Bloqueador do Receptor de Angiotensina (BRA) –, um Bloqueador dos Canais de Cálcio (BCC) de ação prolongada e um Diurético Tiazídico (DT) de longa ação em doses máximas preconizadas e toleradas, administradas com frequência, dosagem apropriada e comprovada adesão. (TOLEDO et al., 2020) Esses autores registram que, no mundo, a prevalência de HAR é estimada entre 10 e 20% dos hipertensos, o que significa, aproximadamente, 200 milhões de hipertensos resistentes.

Nesse sentido, o sistema de saúde dependente da evolução tecnológica, dos sofisticados exames diagnósticos, das técnicas terapêuticas inovadoras, da segmentação da assistência médica e dos ditames da indústria pode ser questionado quanto à eficácia e à segurança do paciente no tratamento da hipertensão arterial, na medida em que desconsidera o cuidado holístico do ser humano, pautado na atenção ao corpo, à mente e ao espírito.

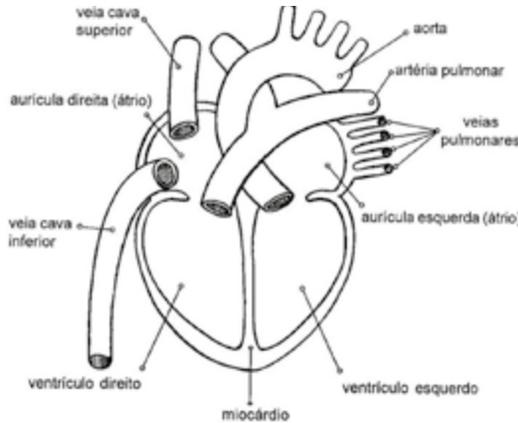
Dessa forma, este capítulo prioriza o tratamento das causas da hipertensão arterial do indivíduo, como a mudança de hábitos alimentares, deslance do tabagismo, controle do peso, qualidade do sono, redução do consumo de bebidas alcoólicas e prática de exercícios, entre outras medidas integrativas, dentro da compreensão da multiplicidade atual que requer a interação de visões de diversas áreas do conhecimento e de diferentes referenciais sociais, configurando uma visão multifacetada. Além disso, propõe-se analisar os ditames da indústria da saúde no tratamento da hipertensão arterial, apresentando algumas Plantas Alimentícias Não Convencionais (Pancs) e descortinando a importância do rigor científico na fabricação e no uso de medicamentos.

O trabalho cardíaco na Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

Entendido anatomicamente, o coração é formado por quatro câmaras: Átrio Direito (AD), Ventrículo Direito (VD), Átrio Esquerdo (AE) e Ventrículo Esquerdo (VE). O sangue desoxigenado – com pouco oxigênio – ou venoso, proveniente de todo o organismo, chega ao AD através das veias cava superior e inferior – circulação sistêmica – e das veias cardíacas e seio carotídeo – circulação coronária –, indicando que o AD encontra-se em diástole atrial, isto é, relaxamento cardíaco. Em seguida, o volume sanguíneo atravessa a valva tricúspide, localizada entre o AD e VD, momento de sístole atrial – contração cardíaca – e diástole ventricular, e segue para as quatro artérias pulmonares direita e esquerda – circulação pulmonar ou pequena circulação – quando o VD

realiza a sístole. A presença das valvas permite que o fluxo sanguíneo siga um sentido único, sem retorno – refluxo – para a câmara anterior, conforme a Figura 1.

Figura 1 – Anatomia e fisiologia cardíacas



Fonte: adaptada de Atividades de Ciências 5º ano: Músculo Especial (2017).

Após o processo da hematose – troca gasosa ocorrida nos pulmões por meio do sangue venoso e arterial –, o sangue, agora arterial, retorna dos pulmões para o coração (AE) através das duas veias pulmonares, no momento de diástole atrial. Atravessando a valva bicúspide – mitral –, o volume sanguíneo alcança o VE e segue para todo o organismo através da artéria aorta – circulação sistêmica ou grande circulação – e artérias coronárias – circulação coronária –, originando uma pressão máxima ou Pressão Arterial Sistólica (PAS) durante a passagem sanguínea e uma pressão mínima ou Pressão Arterial Diastólica (PAD), proveniente do retorno do vaso ao seu diâmetro inicial, o que permite ao sangue continuar seu percurso em direção aos capilares sanguíneos.

A pressão arterial sofre mudanças com as situações do cotidiano, tais como momentos de ansiedade, atividade física, sentimentos de dor, atendimento médico, etc. Na maioria das vezes, a hipertensão arterial é assintomática ou apresenta sintomas comuns a qualquer outra doença,

como dor de cabeça, tontura e mal-estar, recebendo, assim, o codinome de “doença assassina silenciosa”. Monitorar os níveis de PA é tarefa por toda vida para o paciente hipertenso.

A medição da pressão arterial ocorre através do aparelho esfigmomanômetro do tipo aneróide – sem mercúrio e com diafragma –, que deve ser periodicamente testado e calibrado, ou através de aparelhos digitais que devem ser utilizados cuidadosamente, pois são mais susceptíveis a erros. O monitoramento pode ocorrer também por instrumentos como Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (Mapa) ou Medida Residencial da Pressão Arterial (MRPA), exames de medida da PA fora do consultório para confirmação do controle inadequado da pressão, que costuma ser mais elevada em relação à medida domiciliar, o chamado “efeito do jaleco branco”. (TOLEDO et al., 2020)

Ao manter controlada a PA, os benefícios para a saúde incluem redução significativa dos eventos coronários, como o infarto do miocárdio, dos acidentes vasculares cerebrais e de morte. Uma redução da PAS de 5 mmHg está associada a uma diminuição de 4% na mortalidade por Acidente Vascular Encefálico (AVE), 9% por doença arterial coronariana e 7% na mortalidade por todas as causas. (SANTOS; COSTA; KRUEL, 2014)

Segundo Savioli e Savioli (2019), admite-se que fatores genéticos e ambientais estejam envolvidos na gênese da hipertensão arterial e, por não conhecer a sua etiologia, ela é denominada de “hipertensão primária”. Vários fatores de risco estão associados forte e independentemente à doença: idade – avançada –, obesidade – aumento do peso e da massa gordurosa do corpo –, histórico familiar – mãe e/ou pai hipertenso aumenta duas vezes a chance de desenvolver pressão alta –; raça – mais comum em negros –, dieta com alto teor de sódio, consumo excessivo de álcool, inatividade física, diabetes e dislipidemia, traços da personalidade e depressão, haja vista que a doença pode ser mais comum em indivíduos com atitudes hostis, impaciência, depressão e ansiedade.

Algumas condições podem aumentar a PA e levar à hipertensão secundária, a qual, por ter uma etiologia definida, pode ser possível à cura. As principais causas dessa hipertensão incluem: anticoncepcionais

orais – particularmente os que contêm altas doses de estrogênio –, anti-inflamatórios não esteroides – particularmente os de uso crônico –, antidepressivos, corticoides, descongestionantes nasais, medicamentos para perda de peso, estimulantes, drogas ilícitas, tabagismo, doença renal primária, hipertensão renovascular, caracterizada pela alteração das artérias que levam sangue aos rins, e apneia obstrutiva do sono. (SAVIOLI; SAVIOLI, 2019)

A adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico é sempre um grande desafio, especialmente nos serviços públicos, e pode estar relacionada à rejeição ao número excessivo de fármacos em posologias complexas – muitas administrações e muitos comprimidos –, efeitos colaterais dos medicamentos, problemas socioculturais e desconhecimento da história natural da doença, dificuldade de acesso aos médicos, medicamentos e exames complementares, além de outros referentes ao médico, como uma relação médico e paciente ruim, posologias não sinérgicas ou doses equivocadas e omissão ou desconhecimento na investigação das causas secundárias tratáveis. (TOLEDO et al., 2020)

A mudança do relacionamento médico e paciente, o uso excessivo de tecnologia e a incapacidade do sistema médico para tratar adequadamente a doença crônica contribuíram para a expansão da medicina complementar, atualmente denominada “medicina integrativa”, que utiliza o conhecimento científico acumulado para o tratamento pontual do paciente, permitindo ao profissional o uso de outras técnicas, além das clássicas. Na visão da medicina integrativa, entende-se a relação mente, corpo, espírito e meio ambiente, através dos medicamentos, cirurgia, fitoterapia, psicologia, nutrição, espiritualidade, meditação, entre outros. (BRASIL, 2013)

A filosofia da medicina integrativa não é nova. Muito antes da existência de imagens de ressonância magnética e tomografia computadorizada, Aristóteles (384-322 a.C.) experimentava, observava e refletia sobre a condição humana, representando um dos primeiros médicos holísticos, que considerava cada pessoa como uma combinação de propriedades físicas e espirituais, sem separação entre corpo e mente. Assim, Hipócrates (370 a.C.), considerado o pai da medicina, elucidava,

brilantemente, que o remédio seja alimento e que esse alimento seja o remédio para o ser humano físico, psíquico e espiritual. Esse conceito persistiu até o século XVI, quando René Descartes (1596-1650) separou a mente e o espírito com o objetivo de proteger a ciência, conduzindo à “divisão cartesiana” da dualidade mente-corpo. Acreditava ele que a mente e o espírito deveriam ser o foco da Igreja, deixando a ciência para o estudo do corpo físico. (SAVIOLI; SAVIOLI, 2019)

Posteriormente, John Locke (1632-1704) e David Hume (1711-1776) iniciaram o movimento reducionista que moldou nossa ciência e sistema médico atuais, reduzindo os fenômenos naturais para uma maior simplicidade a fim de entender o todo maior. No início do século XX, a ciência aplicada começou a transformar a medicina a partir do desenvolvimento de tecnologias médicas, enfatizando a tríade que prevalece até hoje nas academias: pesquisa, educação e prática clínica. O reducionismo e o método científico produziram uma maior compressão das doenças e o desenvolvimento de ferramentas para ajudar a combatê-las. Atualmente, a superespecialização da medicina apresenta profissionais com habilidades em segmentos do ser humano, fragmentando-o cada vez mais. (SAVIOLI; SAVIOLI, 2019)

Os tratamentos não farmacológicos indicados para a hipertensão arterial e incluídos neste capítulo são controle do peso corporal, atenção à microbiota intestinal, controle na ingestão do sal e álcool, prática de exercício físico, qualidade do sono e meditação, bem como a utilização das Plantas Alimentícias Não Convencionais (Pancs).

Toledo e demais autores (2020) citam vários mecanismos que favorecem a manutenção de uma PA elevada em hipertensos obesos, como apneia obstrutiva do sono, hiperatividade simpática, disfunção endotelial e modificação da microbiota intestinal, todos capazes de promover um fenótipo inflamatório e perpetuar o ciclo vicioso. Para os autores, pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² têm 50% mais chances de apresentar PA não controlada do que aqueles com IMC considerado normal (< 25 kg/m²), e um IMC > 40 kg/m² triplica as chances de se requererem múltiplos fármacos para controle da PA. Uma perda ponderal de 10 kg associa-se a uma redução média de 6,0 mmHg na PA sistólica e 4,0 mmHg na PA diastólica.

Savioli e Savioli (2019) consideram que qualquer excesso de gordura corporal é prejudicial para a saúde em geral e o aumento de peso está diretamente relacionado com a elevação dos níveis pressóricos tanto em adultos quanto em crianças. A gordura visceral, localizada mais profundamente ao redor de órgãos importantes, como fígado, pâncreas e rins, é um fator de risco ainda maior do que a gordura subcutânea. O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino, liberando uma série de hormônios na corrente sanguínea. Além disso, os autores citam que a gordura em excesso é pró-inflamatória por eliminar pequenas proteínas, citocinas, a exemplo da Interleucina-6 (IL-6), que estimulam a produção de outras proteínas de fase aguda de inflamação e aumentam a secreção de triglicérides pelo fígado, contribuindo para a hipertrigliceridemia associada à obesidade visceral.

O consumo excessivo de álcool também contribui significativamente para o descontrole da PA. O consumo diário de mais de dois drinks – cerca de 24 g/dia – associa-se à elevação dos níveis pressóricos. (TOLEDO et al., 2020) A associação entre ácido úrico sérico e doença cardiovascular, como hipertensão, síndrome metabólica e doenças coronarianas e vasculares cerebrais, tem sido relatada em diversos estudos epidemiológicos. De acordo com Kan e demais autores (2019), a ingestão excessiva de cerveja pode aumentar os níveis séricos de ácido úrico – hiperuricemia –, levando a um alto risco de gota, anteriormente atribuída ao alto teor de purina na cerveja. Johnson e demais autores (2003) relatam que a hiperuricemia está associada à hipertensão, doença vascular, doença renal e eventos cardiovasculares, e que seria mais eficaz o seu controle na prevenção do que no tratamento da hipertensão.

Os distúrbios do sono contribuem para o estabelecimento da hipertensão arterial, sendo a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) um problema presente em 35% dos pacientes hipertensos, chegando a 70% dos casos de hipertensão resistente. Definida como cessação total ou parcial do fluxo respiratório durante o sono, essa síndrome promove dessaturação da oxi-hemoglobina e microdespertares durante o sono. (TOLEDO et al., 2020) A AOS é uma das causas da hipertensão secundária, possuindo como fatores de risco o aumento da circunferência do pescoço e do abdômen – obesidade –, alterações da mandíbula e do

maxilar, hipertrofia das amígdalas, adenoides e redução das cavidades nasais e uso do fumo. Roncos e sonolência diurna são sintomas frequentes, além dos períodos de parada respiratória após roncos sonoros, indicando o tratamento do sono para na redução do risco cardiovascular. (SAVIOLI; SAVIOLI, 2019) Toledo e demais autores (2020) complementam que a ativação do sistema nervoso simpático e as alterações humorais são responsáveis por modificações na integridade do endotélio vascular, e suas consequências nos pacientes com AOS incluem aumento da PA, desenvolvimento de doença aterosclerótica, arritmias cardíacas, dentre outras.

A associação entre ingestão alimentar de sódio e variabilidade da pressão arterial em pacientes hipertensos permanece incerta. Wang e demais autores (2020), em estudo com pacientes chineses portadores de hipertensão, relataram que a ingestão de sódio na dieta está associada à variação da pressão arterial sistólica noturna. Segundo os autores, a variabilidade da pressão arterial, como medida da flutuação da PA, também está associada ao aumento do risco cardiovascular, independentemente do nível da PA. Para Toledo e demais autores (2020), a ingestão de sal precisa sempre ser conferida, se possível com a verificação do sódio em urina de 24 horas, pois, frequentemente, a ingestão é excessiva em função do consumo de alimentos industrializados e do desconhecimento dos pacientes em relação ao consumo excessivo de sal. A sensibilidade ao sódio e a sobrecarga volêmica respondem pelo principal mecanismo fisiopatológico na maioria dos casos, restringindo a capacidade de excreção de água e sódio pelos rins, tornando a PA mais dependente de variações volêmicas.

Os exercícios físicos aeróbicos são recomendados para a prevenção primária, tratamento e controle da hipertensão, a partir de uma atividade física planejada, estruturada e repetitiva, e estão relacionados a melhorias neuromusculares, metabólicas e psicológicas. A prática regular de exercícios promove a saúde física, evita doenças e transtornos provenientes da rotina, cansaço, pensamentos e sentimentos e diminui a PA de consultório e a ambulatorial em hipertensos resistentes, além de atenuar a característica de ativação neuro-humoral. (TOLEDO et al., 2020) Programas

de exercícios que envolvem principalmente atividades de resistência, a exemplo da musculação, impedem o desenvolvimento de hipertensão e baixa a PA em adultos através de adaptações neuro-humorais, vasculares e estruturais, diminuindo as catecolaminas e a resistência vascular periférica total, melhorando a sensibilidade à insulina e alterando os vasodilatadores e vasoconstritores. (PESCATELLO, 2004) Segundo Santos, Pedroso e Silva (2018), o efeito na pressão arterial de idosos hipertensos imediatamente após o exercício resistido é elevado quando comparado aos níveis de repouso, e esse um efeito fisiológico considerado normal. Contudo, após um período de, aproximadamente, 15 minutos de recuperação, é possível verificar reduções da PAS e PAD. Outra modalidade importante na redução da PA é o exercício isométrico, evidenciando um efeito hipotensor expressivo após exercício, o qual fortalece seu papel terapêutico no auxílio do controle da doença. (ABREU, 2019)

Práticas integrativas e complementares de saúde são descritas como ferramentas para fortalecer as interações entre cérebro, mente, corpo e comportamento, com o objetivo de controlar fatores emocionais, mentais, sociais, espirituais e comportamentais que possam afetar diretamente a saúde. A participação da respiração, por exemplo, na meditação, estimula receptores existentes nos pulmões, que, através de vias nervosas específicas, enviam estímulos para a área do cérebro responsável pelo controle da pressão arterial. Chandler e demais autores (2020) indicam mudanças no estilo de vida como tratamento da hipertensão de primeira linha, isso é, pacientes em estágio 1 de hipertensão arterial sistólica não medicamentosa. Utilizando um programa de meditação de consciência respiratória entregue por meio de um aplicativo de saúde, com prática duas vezes ao dia, obteve-se como resultado primário a alteração da PAS em repouso e, como desfecho secundário, a mudança na PAD em repouso. Os efeitos preliminares da meditação da consciência respiratória no controle da PAS parecem promissores com técnicas práticas adequadas e altos níveis de adesão.

A regulação da pressão arterial e a homeostasia do organismo também envolve a ativação do Sistema Renina-Angiotensina (SRA). O aumento da atividade simpática e as alterações na concentração de

cloreto de sódio (NaCl) vascular ativam o SRA, desencadeando inicialmente a liberação da renina, enzima produzida e armazenada pelas células renais. (SILVA et al., 2019) Os autores complementam que, ao ser secretada na corrente sanguínea, a renina converte o angiotensinogênio, uma alfa-2-globulina sintetizada principalmente no fígado, em angiotensina I (Ang I), que, por influência da enzima conversora de angiotensina (ECA), protease encontrada em especial nas células endoteliais vasculares do pulmão, forma a angiotensina II (Ang II). A Ang II, conforme Silva e demais autores (2019), promove ações localmente, em nível tecidual, ou por meio do transporte de seus componentes na corrente sanguínea, com respostas vasoconstritoras, pró-oxidantes e pró-inflamatórias.

Em condições de hiperatividade, o SRA contribui significativamente para uma série de eventos prejudiciais aos rins, vasos e coração, associados, principalmente, ao infarto do miocárdio, à hipertrofia cardíaca, à aterosclerose e à insuficiência cardíaca (QUEIROZ; CALZERRA; GOMES, 2018; PAUL; MEHR; KREUTZ, 2006; SILVA et al., 2019) além de causar lesão vascular por induzir vasoconstrição, proliferação e hipertrofia de células musculares lisas e inflamação vascular com degradação da matriz celular. (PAUL; MEHR; KREUTZ, 2006; QUEIROZ, CALZERRA; GOMES, 2018)

O estresse oxidativo demonstrou desempenhar um papel crítico no desenvolvimento de disfunção endotelial e hipertensão e aterosclerose (PAUL; MEHR; KREUTZ, 2006), além do envelhecimento precoce e câncer, visto que os radicais livres de oxigênio são as principais causas da lesão tecidual. A inflamação produzida pelo aumento dos radicais livres em detrimento de uma menor quantidade do sistema antioxidante pode ser reduzida a partir da ingestão adequada de alimentos que contém compostos antioxidantes. (SILVA, 2020)

Por fim, Hermida e demais autores (2020) destacam que o horário de administração do medicamento anti-hipertensivo auxilia na manutenção de baixos valor de PA. Segundo os autores, a ingestão por pacientes hipertensos de toda a dose diária do medicamento prescrito para baixar a pressão arterial na hora de dormir controla a PA e melhora

o sono, reduzindo a morbimortalidade por doença cardiovascular, quando comparado com a ingestão como prática usual de todos esses medicamentos ao acordar.

Alimentação e HAS

Para um controle mais efetivo da HAS, uma suplementação rica em alimentos nutritivos e funcionais/antioxidantes, a exemplo das vitaminas do complexo B, principalmente a B6, D, C e E, podem reduzir a HAS (AHHMED; MUGURUMA, 2010), assim como os sais minerais, como o magnésio e o zinco. Os alimentos funcionais são uma opção interessante para os hipertensos por conterem compostos bioativos e nutracêuticos, que atuam promovendo benefícios fisiológicos na redução do risco de aquisição de doenças crônicas e suas complicações, além de serem veículos de funções nutricionais básicas.

Na revisão de literatura de Kostov e Halacheva (2018), os autores encontraram evidências de que a deficiência de magnésio aumenta os fatores de risco para a HAS. Como o magnésio é um antagonista natural do cálcio, ele evita a calcificação das artérias e estimula a produção de mediadores vasodilatadores locais – prostaciclina e óxido nítrico –, alterando as respostas vasculares a uma variedade de substâncias vasoativas, como endotelina-1, angiotensina II e catecolaminas. A deficiência de magnésio estimula a produção de aldosterona e potencializa a resposta inflamatória vascular, além de reduzir a atividade de várias enzimas antioxidantes – glutatona peroxidase, superóxido dismutase e catalase – e os níveis de vitamina C, vitamina E e selênio. Essa deficiência também está relacionada à resistência à insulina, hiperglicemia e alterações no metabolismo lipídico. O magnésio equilibra os efeitos das catecolaminas no estresse agudo e crônico, melhora a aterosclerose, regula a renovação do colágeno e elastina na parede vascular e atividade da metaloproteinase da matriz, ajuda a proteger as fibras elásticas da deposição de cálcio e mantém a elasticidade dos vasos. À vista da relevância dos benefícios do magnésio, é fundamental que a dieta alimentar diária disponha de

alimentos que tenham quantidades biodisponíveis de magnésio, uma vez que ela ajuda substancialmente no controle da HAS.

Elencamos os alimentos que possuem mais de 100 mg de magnésio em 100 g de sua composição, segundo a Tabela Taco (2011): amêndoa, amendoim, arroz integral, aveia, castanha de caju, castanha do Pará, centeio, caruru ou bredo, coentro, chocolate meio amargo, café em pó torrado, espinafre, todos os feijões, gergelim, guandu ou andu, grão de bico, leite de vaca desnatado em pó, linhaça, melão, pinhão e soja. Ressalta-se, aqui, que o guandu ou andu e o caruru ou bredo são considerados Pancs. Benevides e demais autores (2019) apontam que o guandu tem quantidade expressiva de sais minerais, inclusive magnésio – 166 mg em 100 g –, devendo fazer parte do dia a dia de pessoas saudáveis e hipertensas.

No que diz respeito à função do zinco frente à hipertensão arterial, a sua carência resulta no aumento da pressão arterial e a baixa concentração de zinco nos espaços extracelulares faz com que o bloqueio dos canais de cálcio seja menos eficiente, favorecendo o influxo de íons cálcio na célula e seu acúmulo, levando ao aumento da tensão e hipertrofia do tecido liso da camada muscular e dos vasos cardíacos. (TUBEK, 2007)

Ahmed e Muguruma (2010) exemplificam que os iogurtes e os derivados da soja, vegetais frescos, como azeitonas e frutas, que contêm antioxidantes, vitaminas e sais minerais, podem ter efeitos redutores na pressão arterial. Por outro lado, a carne é um alimento fundamental, pois possui grande riqueza de peptídeos e proteínas que reduzem significativamente o risco de doenças crônicas como diabetes, osteoporose e HAS. Essa análise reflete a importância de capacitar pessoas hipertensas em questões de qualidade *versus* quantidade de vida e na oferta de uma nutrição integrada com o seu tratamento e estilo de vida, ao invés de apresentar, somente, as alternativas medicamentosas.

Para indivíduos hipertensos e normotensos, medicamentos de base química podem ter efeitos colaterais prejudiciais. Alimentos funcionais ricos em vitaminas antioxidantes e proteínas ou peptídeos biologicamente ativos podem diminuir a pressão arterial em pessoas com HAS,

possivelmente impedindo uma causa subjacente da doença. Deficiências no consumo de nutrientes cruciais, como as proteínas da carne, além de anormalidades no metabolismo de carboidratos e gorduras, podem ser subjacentes à etiologia do curso clínico da hipertensão. Alimentos derivados de carne, rica em nutrientes, podem fornecer peptídeos fisiologicamente funcionais, além de melhorar a digestão e o metabolismo de carboidratos e gorduras, diminuindo a pressão sanguínea e normalizando a bioquímica e alterações histopatológicas.

Os autores verificaram, nos estudos, que a carne tinha valor, porque a proteólise do músculo da carne gerou um número substancial de peptídeos de aminoácidos que têm funções não funcionais, alguns dos quais têm forte participação na conversão da angiotensina como atividade inibidora da enzima. Isso também demonstra que as proteínas da carne podem minimizar problemas de saúde e ajudar a encontrar abordagens mais eficazes para atender às necessidades de todos os pacientes hipertensos, tanto nutricional quanto terapêutica. Contudo, o consumo de carne não deve ser muito alto e um aspecto fundamental é a escolha da carne, ou seja, a carne industrializada não é interessante devido à inserção de aditivos químicos que, muitas vezes, corroboram para a elevação de doenças e o desenvolvimento de alergias. Então, a escolha do que comer deve proceder sempre à análise origem e à qualidade de seu processamento, pois quanto mais natural, melhor para a saúde.

Pancs: uma possível alternativa natural para prevenção e controle da HAS

O reino vegetal possui uma biodiversidade ilimitada de indivíduos e de espécimes espalhados pela crosta terrestre. A utilização de plantas pela humanidade para alimentação, medicamento, ornamentação, habitação, entre outros, data de milênios. Muitas curas de doenças eram feitas a partir de elementos retirados da natureza. A cada dia, cresce o volume de estudos e artigos científicos acerca da utilização de elementos naturais, como os vegetais, para a redução de sintomas e controle de

determinadas doenças. Muitas plantas são utilizadas de forma milenar para o controle de agravos, daí serem chamadas de plantas medicinais, e, nesse sentido, aumentaram-se muito as pesquisas em torno destas plantas. Particularmente, iremos enfatizar as Plantas Alimentícias Não Convencionais (Pancs), que têm interferência na hipertensão arterial, dentro da literatura científica.

As Pancs são assim denominadas porque não são consumidas corriqueiramente pela população e nem comercializadas amplamente por feiras e mercados. Segundo Kinupp e Lorenzi (2014), essas plantas nascem espontaneamente, são cosmopolitas, exóticas, alimentícias e até medicinais com efeitos terapêuticos interessantes para a saúde humana. As Pancs podem ser frutos, ervas, hortaliças, árvores ou raízes. Além de alimentícias, muitas podem ser utilizadas para a prevenção de doenças ou para tratar os sintomas de diversas enfermidades, como a hipertensão arterial.

Uma das plantas muito estudadas mundialmente é a Moringa oleifera, considerada por muitos como a “árvore da vida”. No estudo, em laboratório de Randriamboavonjy e demais autores (2016), a moringa diminuiu, especificamente, a frequência cardíaca durante a noite sem, no entanto, afetar a frequência durante o dia, assim como a pressão arterial. Isso é muito importante, porque a diminuição da frequência cardíaca é associada a alterações vasculares de proteção do coração, tendo em vista a relação direta entre na prevenção da aterosclerose coronariana e a morbidade cardiovascular. O tratamento com a moringa não modificou a pressão arterial nos ratos hipertensos, mas reduziu a frequência cardíaca moderada e melhorou a função diastólica cardíaca.

Ademais, a espessura da parede anterior do ventrículo esquerdo, espessura interseptal na diástole e a espessura relativa da parede foram reduzidas após o tratamento com farinha das sementes de moringa, no qual a espessura relativa da parede correspondeu à soma da espessura da parede posterior do VE com a espessura do septo interventricular, dividida pelo diâmetro do VE, todos na diástole. Além disso, observou-se uma redução significativa da fibrose no ventrículo esquerdo. Esse efeito anti-hipertrofico e antifúngico da moringa foi associado ao

aumento da expressão de receptores ativados por proliferador de peroxissoma, redução do nível de triglicérides e prostaciclina plasmática melhoradas. Por fim, os pesquisadores identificaram o benefício das sementes de moringa contra a função funcional e estrutural induzida pela hipertensão arterial e reestruturação do músculo cardíaco.

Outra Panc investigada com relação à HAS foi a *Echinodorus grandiflorus*, popularmente chamada de “chapéu-de-couro”. No estudo de Tibiriçá e demais autores (2007), foram investigados os efeitos vasculares do extrato aquoso bruto das folhas do chapéu-de-couro, utilizando como modelos experimentais *in vitro* a aorta isolada de coelho e um rim perfundido. Foi injetado o extrato das folhas na circulação renal de coelho pré-contraída com noradrenalina e observou-se a indução de respostas vasodilatadoras marcadas e dependentes da dose. Além disso, o extrato provocou relaxamento significativo e dependente da concentração nos anéis aórticos intactos. Os autores sugerem que os efeitos redutores da pressão arterial do extrato de folhas do chapéu-de-couro pode ser devido ao seu potente efeito vasodilatador sistêmico.

É vasta a quantidade de estudos e de Pancs que têm interferência na hipertensão arterial. Seriam páginas reverenciando a utilização das plantas em usos medicinais. A partir dessa realidade, trouxemos um estudo de Teixeira (2011), no qual a autora coloca uma série de plantas e seus efeitos na hipertensão arterial. Contudo, alertamos que, apesar do efeito benéfico dessas plantas, não podemos negligenciar as formas de uso e a quantidade. Cada vegetal possui substâncias diferentes e que agem de diversas formas, além disso, cada pessoa pode ter maior ou menor efeito, inclusive desenvolver alergias e até ocasionar problemas maiores. O tratamento para hipertensão com plantas medicinais deve ser acompanhado por um especialista da área, que indicará as quantidades, horários, formas de consumo e periodicidade do uso terapêutico.

Nesse sentido, as plantas pesquisadas por Teixeira (2011) como Pancs hipotensivas são:

1. *Arctium lappa* e *Arctium minus* (nome popular: bardana e pega-massa, respectivamente);

2. *Baccharis trimera* (nome popular: carqueja);
3. *Bidens pilosa* L. (nome popular: picão);
4. *Boerhavia diffusa* L. e *Boerhavia coccinea* (nome popular: celidônia, erva-tostão, pega-pinto, tangará);
5. *Britoa guazumaefolia* (nome popular: capoteira, sete capotes);
6. *Coleus barbatu*s (nome popular: boldo-do-reino, falso-boldo, malvasanta);
7. *Costus spicatus* (nome popular: cana-de-macaco);
8. *Costus spiralis* (nome popular: cana-do-brejo);
9. *Cuphea balsamona*, *Cuphea carthagenensis* *Cuphea gutinosa* (nome popular: sete-sangrias, erva-de-sangue, pé-de-pinto);
10. *Cymbopogon citratus* (nome popular: capim-santo, capim-cidreira, capim-limão, capim-cidrô, erva-cidreira);
11. *Erythrina falcata* (nome popular: corticeira, corticeira-da-serra, mulungu, suinã);
12. *Eugenia uniflora* L. (nome popular: ginja, ibipitanga, pitanga, pitanga branca, pitangueira);
13. *Foeniculum vulgare* Mill. (nome popular: erva-doce, funcho);
14. *Hedychium coronarium* (nome popular: gengibre branco, lágrima-de-moça, lírio-do-brejo, napoleão);
15. *Hibiscus sabdariffa* (nome popular: hibisco) (MCKAY et al., 2010);
16. *Jatropha gossypifolia* L. (nome popular: (nome popular: erva-purgante, jalapa, mamoninha, peão-roxo, pinhão roxo, raiz-de-tiu);
17. *Ocimum basilicum* e *Ocimum selloi* (nome popular: alfavaca, alfavacão, alfavaca-cravo);
18. *Peperomia pellucida* L. (nome popular: erva-jaboti, mariamole, ximbuí);
19. *Plantago major* L. (nome popular: plantagem, sete-nervos, tansagem, tanchagem);

20. *Polygonum acre* e *Polygonum punctatum* (nome popular: erva-de-bicho);
21. *Portulaca pilosa* (nome popular: amor crescido, alecrim-de-são-josé, beldroega, perrexi); *Taraxacum officinalis* (nome popular: dente-de-leão);
22. *Urena baccifera* L. e *Urtica dioica* L. (nome popular: cansaço, urtiga, urtigão, urtiga-vermelha).

Segundo Teixeira (2011), as plantas possuem princípios ativos que podem atuar de diversas formas. Como exemplo, citamos a presença de flavonoides com ação diurética e aminas com ação vasodilatadora em centros vasomotores, podendo ser capazes de exercer vasodilatação e daí a redução da hipertensão, a ação vasodilatadora por bloqueio dos canais de cálcio, a inibição da enzima conversora de angiotensina, a propriedade antagonista sobre o α 2-adrenoreceptor, a presença de frutos com efeito diurético, entre outros.

Conforme os estudos aqui referenciados pela literatura científica, o caminho para a formulação de medicamentos eficientes e naturais e de reduzidos efeitos colaterais para a humanidade é promissor. Cabe à sociedade, aos órgãos e às autoridades em saúde exigir pesquisas e estudos mais amplos, transparentes e de credibilidade acerca dos princípios ativos de plantas medicinais e da sua produção em larga escala, com comercialização a preços populares e livres das políticas viciosas de desenvolvimento e de comércio das grandes indústrias farmacêuticas.

A importância do rigor científico na fabricação de medicamentos

O processo de fabricação de medicamentos envolve as etapas de preparo do medicamento, aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, armazenamento, expedição de produtos finalizados, bem como os controles relacionados a esses e deve obedecer

a requisitos mínimos de qualidade, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 310. Além do controle das etapas, as empresas fabricantes devem assegurar a finalidade do uso pretendido do medicamento, de modo a não colocar em risco os pacientes, quanto à segurança, qualidade ou eficácia adequadas, atendendo sempre às Boas Práticas da Fabricação (BPF).

O processo de fabricação e comercialização de medicamentos, para controle de HAS ou outras comorbidades, passou a ser ponto de atenção e preocupação depois da evolução das políticas públicas de saúde. Em se tratando de fabricação de medicamentos de uso público, toda sua produção deve ser balizada por pilares fundamentais, dentre os quais estão a segurança, eficácia e qualidade, sendo o princípio das BPF a expressão da garantia da qualidade nesse processo, trazendo benefícios, principalmente, aos consumidores. As BPF devem expressar, pelos fabricantes e pelo Estado, a responsabilidade compartilhada com a saúde da população, sendo papel da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) garantir condições para a segurança e qualidade dos medicamentos consumidos, exigir a adoção dos princípios da garantia da qualidade nos processos de fabricação de medicamentos, almejando, com isso, que o Estado cumpra com a constituição no que se refere ao cuidado com a saúde da população.

A literatura relata que a evolução do rigor na fabricação de medicamentos está associada a desastres de grande repercussão na mídia envolvendo a utilização de medicamentos sem qualidade que trouxeram graves prejuízos à saúde dos usuários e, em alguns casos, levaram a óbito dezenas de pacientes. Entre os casos de maior repercussão, Vogler e demais autores (2017) citam os incidentes envolvendo o medicamento sulfatiazol, em 1941, nos Estados Unidos, que deixou aproximadamente 300 vítimas, entre mortes e sequelas, devido à ingestão de comprimidos contaminados por fenobarbital, e o caso da falha no processo de inativação viral de um lote de vacina da pólio na década de 1950, que fez com que 60 pessoas desenvolvessem pólio e outros 89 familiares contraíssem a doença, também nos Estados Unidos. No Brasil, alguns episódios envolvendo a ausência de qualidade na fabricação de

medicamentos também podem ser citados, a exemplo dos casos do contraceptivo oral Microvlar® e do medicamento Celobar®, que levou a óbito 20 pacientes em Goiânia. (TUBINO; SIMONI, 2007) Ainda hoje, dúvidas a respeito da qualidade na fabricação e a suspensão da comercialização de medicamentos continuam a existir, como pode ser verificado no site da Anvisa.¹

Os acordos estabelecidos pela Organização Mundial do Comércio (OMC) foram o marco referencial para implementação de padrões de qualidade de medicamentos e produtos para a saúde, que corroborou com a existência de uma conscientização de que a avaliação da qualidade dos medicamentos a serem ofertados à sociedade sempre foi indispensável para assegurar a saúde das pessoas que necessitam consumi-los. Porém, no Brasil, foi somente a partir de 1999, com a criação da Anvisa enquanto autarquia, que a fiscalização de todos os setores da saúde e, por conseguinte, das indústrias farmacêuticas e seus processos, tomaram corpo e deram uma outra percepção ao assunto. (DEUS; SÁ, 2011)

A partir de então, surgiram diversas discussões sobre o rigor científico, denotando uma preocupação com critérios de validade e confiabilidade científica, os quais foram descritos, inicialmente, em pesquisas quantitativas, nas quais estão muito bem estabelecidos e aceitos, e foram, então, estendidos às pesquisas qualitativas. (MOREIRA, 2018) Posteriormente, o rigor científico proporcionado por práticas seguras de fabricação surgiu para servir à sociedade e aos indivíduos, utilizando-se conceitos e práticas de gestão de qualidade, os quais vêm evoluindo ao longo dos anos de modo a assegurar os principais critérios de segurança, tanto na pesquisa científica quanto na fabricação de medicamentos.

A introdução de conceitos e critérios da pesquisa científica à fabricação de medicamentos para assegurar rigor científico deu início a um outro e novo movimento, no qual, por meio de pesquisas científicas, os produtos farmacêuticos passaram a ser legitimados, fortalecendo, assim, a indústria farmacêutica. O conhecimento e as divulgações científicas passaram a serem utilizadas como argumento de marketing de venda,

1 Ver: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>.

direcionando interesses econômicos na área de medicamentos e, muitas vezes, podendo levar ao enviesamento de seus resultados. Eis que surge uma nova lógica e um mercado promissor, baseado no financiamento de programas de pesquisa, na produção e publicação de artigos científicos, muitas vezes de acordo com os interesses da indústria farmacêutica. Esta, por sua vez, entende, agora, que é mais fácil introduzir uma substância ou produto médico no mercado se associá-lo ao conhecimento científico, caracterizando-o como uma poderosa e articulada engrenagem. (MIGUELOTE; CAMARGO JUNIOR, 2010)

Por fim, independente de existir ou não um possível direcionamento das pesquisas científicas patrocinadas pelo mercado, não podemos desconsiderar que a padronização proposta pelas BPF, associada à consolidação da fiscalização de órgãos reguladores, contribui para uma competitividade mais justa, mesmo considerando diferentes fabricantes. Como dizem Miguelote e Camargo Junior (2010, p. 195), “o desafio está em garantir que interesses econômicos não se contraponham a aspectos éticos e metodológicos imprescindíveis no processo de produção do conhecimento, para que se obtenha resultados confiáveis e isentos de conflitos de interesses”.

Conclusão

Os ditames da indústria da saúde submetem o indivíduo ao tratamento das consequências provenientes da hipertensão arterial, negligenciando as causas que conduziram o organismo à adaptação no débito cardíaco e na resistência vascular. Dessa forma, é pouco valorizada a necessidade da mudança de hábitos alimentares, desenlace do tabagismo, controle do peso, qualidade do sono, redução do consumo de bebidas alcoólicas e prática de exercícios físicos.

Para reversão dessa dinâmica, os profissionais de saúde precisam compreender o paciente como um ser humano, possibilitando, entre outras medidas integrativas, o uso das Pancs para o tratamento das causas dentro da compreensão da multiplicidade atual, que requer

a interação de visões de diversas áreas do conhecimento e de diferentes referenciais sociais – visão multifacetada.

Em adição, por exemplo, no processo de fabricação e desenvolvimento de novos medicamentos, existem critérios específicos de BPF, seguindo rigorosamente as diferentes fases pré-clínicas e clínicas. Nas fases pré-clínicas, os medicamentos passam por testes preliminares em animais, sendo os mais comuns ratos e cães, pela facilidade de acesso e custo baixo, além de apresentarem baixa toxicidade, dentre outras características. Uma vez aprovados os testes em cobaias, inicia-se a chamada fase clínica, em que o medicamento tem sua eficácia testada a partir do uso em seres humanos, inicialmente em um pequeno grupo – fase I –, e depois em grandes grupos de pessoas – fases II e III. Em todas essas fases, critérios como segurança, qualidade e eficácia do medicamento são verificados, e pode demorar anos para que um novo medicamento seja disponibilizado ao mercado para consumo, o que custa aos fabricantes alguns bons milhões de reais e/ou dólares.

Todo esse desenvolvimento abre um novo leque de discussões e questionamentos sobre a necessidade de utilização de cobaias, sejam animais ou humanas, bem como a eficácia das respostas durante o percurso. Apesar da regulamentação exigir um rigor ético, ainda assim, ela é questionada, seja por órgãos de defesa dos animais ou por parte da sociedade civil, que enxerga nesse processo uma vulnerabilidade das pessoas, principalmente das menos favorecidas. Se, de um lado, há os defensores de que o processo seja necessário por não haver técnicas que o substitua, do outro estão os argumentos de que o avanço tecnológico precisa possibilitar a investigação do efeito de substâncias no corpo humano sem a utilização de uma cobaia. Essa discussão está longe de terminar e precisa ser mais aprofundada pelos cientistas em parceria com a sociedade civil e os órgãos reguladores.

Por fim, como proposta de trabalhos futuros no estudo da HAS, podem ainda ser levantadas e avaliadas a importância e o resultado do entendimento do sistema endócrino no controle de hipertensão. Em contraposição, discutir os problemas nas interações medicamentosas com os inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores

dos receptores de angiotensina ou inibidores diretos da renina. As tecnologias em saúde devem estar à serviço da sociedade enquanto alternativa para validação dos tratamentos e das pesquisas clínicas, incluindo os farmacológicos e não farmacológicos, salvaguardando a vida.

Referências

ABREU, L. P. *Efeito agudo do exercício isométrico nos mecanismos de controle da pressão arterial*. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Educação Física) – Universidade Federal do Maranhão, São Luiz, 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). *Medicamentos Suspensos*. Brasília, DF: Anvisa, 2019. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?x=10&y=7&_3_keywords=medicamentos+suspensos&_3_formDate=1441824476958&p_p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_3_groupId=0&_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&_3_cur=1&_3_format=. Acesso em: 18 jun. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução nº 301. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, ano 157, n. 162, p. 64, 22 ago. 2019. Disponível em: <http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-301-de-21-de-agosto-de-2019-211914064#:~:text=Do%20objetivo-,Art.,seguidos%20na%20fabrica%C3%A7%C3%A3o%20de%20medicamentos>. Acesso em: 18 jun. 2020.

AHHMED, A. M.; MUGURUMA, M. A review of meat protein hydrolysates and hypertension. *Meat Science*, Oxford, n. 86, p. 110-118, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20554123/>. Acesso em: 10 jul. 2020.

ATIVIDADES de Ciências 5º ano: Músculo Especial. *Só escola*, [s. l.], 31 out. 2017. Disponível em: <https://www.soescola.com/2017/10/atividades-de-ciencias-5-ano.html/atividades-de-ciencias-5-ano-musculo-especial>. Acesso em: 11 maio 2020.

BENEVIDES, C. M. J.; SANTOS, A. J. S.; LIMA, L. S. S. *et al.* Aspectos tecnológicos do subproduto de PANC (farinhas de *Cajanus cajan* e *Phaseolus lunatus*): fortalecimento da agricultura familiar. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v. 5, n. 11, p. 23221-23233, 2019. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/4342/4072>. Acesso em: 10 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso*. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013.

BROOK, R. D. The 2017 Hypertension Guidelines: approaches to Mild Hypertension and Combination Therapy. *American College of Cardiology*, New York, 2018. Disponível em: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/08/21/16/09/the-2017-hypertension-guidelines>. Acesso em: 2 jul. 2020.

CHANDLER, J.; SOX, L.; DIAZ, V. *et al.* Impact of 12-Month Smartphone Breathing Meditation Program upon Systolic Blood Pressure among Non-Medicated Stage 1 Hypertensive Adults. *Journal of Environmental and Public Health*, Londres, v. 17, n. 6, p. 1-14, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192020/>. Acesso em: 11 maio 2020.

DEUS, F. J. T.; SÁ, P. F. G. Evolução da Normatização de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e o seu Impacto na Qualidade de Medicamentos Comercializados no Brasil. *Yumpu*, [s. l.], p. 1-16, 2011. Disponível em: <https://www.yumpu.com/pt/document/view/19974371/evolucao-da-normatizacao-de-boas-praticas-de-fabricacao-bpf->. Acesso em: 2 jul. 2020.

HERMIDA, R.C.; CRESPO, J. J.; DOMÍNGUEZ-SARDINÁ, M. *et al.* Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *European Heart Journal*, [s. l.], v.41, n. 16, p. 4565-4576, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/48/4565/5602478>. Acesso em: 2 jul. 2020.

JOHNSON, R.J.; KANG, D.H.; FEIG, D. *et al.* Is there a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease?. *Hypertension*, Oxford, v. 41, n. 6, p. 1183-1190, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12707287/>. Acesso em: 22 jun. 2020.

KAN, Y.; ZHANG, Z.; YANG, K. *et al.* Influence of d-Amino Acids in Beer on Formation of Uric Acid. *Food Technology & Biotechnology*, Londres, v. 57, n. 3, p. 418-425, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31866755/#:~:text=d%2Damino%20acid%20was%20catalyzed,by%20a%20series%20of%20enzymes>. Acesso em: 22 jun. 2020.

KINUPP, V. F.; LORENZI, H. *Plantas Alimentícias Não Convencionais (PANC) no Brasil: guia de identificação, aspectos nutricionais e receitas ilustradas*. São Paulo: Instituto Plantarum, 2014.

KOSTOV, K.; HALACHEVA, L. Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, Basiléia, v.19, n. 6, p. 1-23, 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/6/1724>. Acesso em: 25 jan. 2020.

MALACHIAS, M. V. B.; SOUZA, W. K. S. B.; PLAVNIK, F. L. *et al.* Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Brazilian Journal of Hypertension*, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 2017. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/revista/24-1.pdf>. Acesso em: 2 jul. 2020.

MCKAY, D. L.; CHEN, O. C-H.; SALTZMAN, E. *et al.* Hibiscus sabdariffa L. Tea (Tisane) Lowers Blood Pressure in Pre hypertensive and Mildly Hypertensive Adults. *The Journal of Nutrition/Nutrition and Disease*, New York, v. 140, n. 2. p. 298-303, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20018807/> .Acesso em: 25 jan. 2020.

MIGUELOTE, V. R. S.; CAMARGO JUNIOR, K. R. Indústria do conhecimento: uma poderosa engrenagem. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 190-196, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/vMVRY84KwJY799KF35MPXFv/?lang=pt>. Acesso em: 2 jul. 2020.

MOREIRA, H. Critérios e estratégias para garantir o rigor na pesquisa qualitativa. *Revista Brasileira de Ensino da Ciência e Tecnologia*, Ponta Grossa, v. 11, n. 1, p. 405-424, 2018. Disponível em: <https://periodicos.utfpr.edu.br/rbect/article/view/6977>. Acesso em: 2 jul. 2020.

PAUL, M.; MEHR, A.P; KREUTZ, R. Physiology of Local Renin-Angiotensin Systems. *Physiol Ver*, [s. l.], v. 86, p. 747-803, 2006. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16816138/>. Acesso em: 2 jul. 2020.

PESCATELLO, L. S. *et al.* Exercise and Hypertension. *American College of Sports Medicine*, [s. l.], 2004.

QUEIROZ, T. M.; CALZERRA, N. T. M.; GOMES, C. F. Aspectos fisiopatológicos da hipertensão arterial dependente de angiotensina II: revisão integrada da literatura. *Acta Brasiliensis*, Patos, v. 2, n. 2, p. 69-73, 2018. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/325407541_Aspectos_fisiopatologicos_da_hipertensao_arterial_dependente_de_angiotensina_II_revisao_integrada_da_literatura /. Acesso em: 2 jul. 2020.

RANDRIAMBOAVONJY, J. I.; LOIRAND, G.; VAILLANT, N. *et al.* Cardiac Protective Effects of Moringa oleifera Seeds in

Spontaneous Hypertensive Rats. *American Journal of Hypertension*, New York, v. 29, n. 7, p. 873-881, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26864583/>. Acesso em: 2 jul. 2020.

SANTOS, J. C. S.; PEDROSO, C. A. M. Q.; SILVA, T. C. A. Efeitos agudos do exercício resistido na pressão arterial de idosos hipertensos: um estudo de revisão. *Revista de Trabalhos Acadêmicos Universo Recife*, Recife, v. 5, n. 2, p. 2018.

SANTOS, J.C.S.; COSTA, R.F.; KRUEL, F.M. Efeitos de exercícios aeróbicos aquáticos sobre a pressão arterial em adultos hipertensos: revisão sistemática. *Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde*, Pelotas, v. 19, n. 5, p. 548-556, 2014. Disponível em: <https://rbaafs.org.br/RBAFS/article/view/3992/>. Acesso em: 2 jul. 2020.

SAVIOLI, R. M.; SAVIOLI, G. *Hipertensão Arterial: uma visão integrativa*. São Paulo: Canção Nova, 2019.

SILVA, L .K. C. A utilização do extrato da romã (*Punica granatum*) e o seu impacto a nível vasculoprotetor: uma revisão. *In: ONE, G. M. C.; ROCHA, B. L. Nutrição: tecnologia a serviço da saúde*. Cuiabá: IMEA, 2020. p. 35-64.

SILVA, T. F.; VAZ, T. M.; SOUZA, M. S. *et al.* O envolvimento do sistema Renina-Angiotensina nas disfunções cardiovasculares e seus recursos farmacológicos. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, São Paulo, ano 4, v. 1, n. 2, p. 181-196, 2019. Disponível em: [https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/renina-angiotensina#:~:text=O%20sistema%20renina%2Dangiotensina%20\(SRA,card%3%ADaca%20e%20infarto%20do%20mioc%3%A1rdio](https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/renina-angiotensina#:~:text=O%20sistema%20renina%2Dangiotensina%20(SRA,card%3%ADaca%20e%20infarto%20do%20mioc%3%A1rdio). Acesso em: 2 jul. 2020.

TEIXEIRA, K. *Plantas Medicinais que podem causar alteração na pressão arterial e interação com anti-hipertensivos*. 2011. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2011.

TIBIRIÇÁ, E.; ALMEIDA, A.; CAILLLEAUX, S. *et al.*

Pharmacological mechanisms involved in the vasodilator effects of extracts from *Echinodorus grandiflorus*. *Journal of Ethnopharmacology*, New York, v. 111, p. 50-55, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17150321/>. Acesso em: 22 jun. 2020.

TOLEDO, J.C.Y.; MORENO JÚNIOR, H.; GUS, M. *et al.*

Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente – 2020. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, São Paulo, v. 114, n. 3, p. 576-596, 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2020000300576&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 22 jun. 2020.

TUBEK, S. Role of Zinc in Regulation of Arterial Blood Pressure and in the Etiopathogenesis of Arterial Hypertension. *Biological Trace Element Research*, Totowa, v. 117, p. 39-51, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873391/>. Acesso em: 22 jun. 2020.

TUBINO, M.; SIMONI, J. A. Refletindo sobre o caso Celobar®. *Química Nova*, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 505-506, 2007. Disponível em: http://quimicanova.sbq.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1971. Acesso em: 22 jun. 2020.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. *Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação*. Tabela brasileira de composição de alimentos. 4. ed. rev. e ampl. Campinas: UNICAMP, 2011.

VOGLER, M.; GRATIERI, T.; GELFUSO, G. M. *et al.* Good manufacturing practices of medicines and their determinants. *Revista Vigilância Sanitária em Debat*, Rio de Janeiro, v. 5, n. 2, p. 34-41, 2017. Disponível em: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/download/918/1000>. Acesso em: 19 jun. 2020.

WANG, C.; LIU, T.-B.; MU, L. *et al.* Association between dietary sodium intake and blood pressure variability in Chinese patients with hypertension. *Chinese Medical Journal*, Singapura, v. 133, n. 9, p. 1066-1072, 2020. Disponível em: https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2020/05050/Association_between_dietary_sodium_intake_and.10.aspx. Acesso em: 11 maio 2020.

ABRAHÃO F. BAPTISTA

Graduado em Fisioterapia pelo Instituto Brasileiro de Medicina de Reabilitação, mestre e doutor em Ciências Morfológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) com pós-doutorado realizado na Western Sydney University, na Austrália. Atualmente, é professor associado II do Centro de Matemática, Computação e Cognição da Universidade Federal do ABC (UFABC). Desenvolve pesquisas multidisciplinares envolvendo profissionais das áreas de saúde – fisioterapia, medicina e fonoaudiologia –, humana – psicologia – e tecnológica – física e matemática – com interesses na dor, lesão e regeneração nervosa periférica, eletroestimulação funcional, neuromodulação não invasiva e neurociência das práticas de desenvolvimento da consciência.

E-mail: abrahao.baptista@gmail.com

ALANA CAISE DOS ANJOS MIRANDA

Graduada em Biotecnologia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Pós-graduanda em Docência em Ciências da Saúde pela Faculdade Venda Nova do Imigrante (Faveni). Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS). Desenvolve pesquisa na área de biotecnologia, com ênfase em produção, caracterização e avaliação da atividade antioxidante de polissacarídeos de parede celular de filamentosos.

E-mail: alana.miranda@hotmail.com

ALOÍSIO SANTOS NASCIMENTO FILHO

Doutor em Modelagem Computacional e Tecnologia Industrial pelo Senai Cimatec (2018), mestre em Modelagem Computacional pela Fundação Visconde de Cairu (CEPPEV, 2005), Master in Business Administration (MBA) em Controladoria para Gestão de Negócios

pela Universidade Salvador (Unifacs, 2011) e bacharelado em Ciências Econômicas pela Faculdade Católica de Ciências Econômicas da Bahia (FACCEBA, 1998). Atualmente, é professor da graduação e do programa Gestão e Tecnologia Industrial (PPG GETEC) do Centro Universitário Senai Cimatec e do Programa de Doutorado Multi-Institucional e Multidisciplinar em Difusão do Conhecimento (DMMDC), vinculado à UFBA, ao Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), à Universidade do Estado da Bahia (UNEB), à Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), à Universidade Federal do ABC (UFABC), ao Instituto Federal da Bahia (IFBA) e ao Senai Cimatec. É pesquisador do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

E-mail: aloisio.nascimento@gmail.com

ANÍBAL DE FREITAS SANTOS JÚNIOR.

Doutor e mestre em Química pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), na área de concentração em Química Analítica. Bacharel em Farmácia pela UFBA e licenciado pleno em Química pela Universidade do Estado da Bahia (UNEB). Atualmente, é professor titular pleno do Departamento de Ciências da Vida (DCV) na graduação, coordenador e professor permanente do Programa de Pós-graduação *stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), do Programa de Pós-graduação em Química Aplicada (PGQA) e do Programa de Doutorado Multi-institucional e Multidisciplinar em Difusão do Conhecimento (DMMDC), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB). Tem experiência na área de farmácia e química, com ênfase em farmacologia básica e clínica, biofarmácia e farmacocinética, biossegurança, prospecção química, biológica e tecnológica de recursos naturais e análise e controle de alimentos e medicamentos (cinética de dissolução).

E-mail: afjunior@uneb.br

ANTÔNIO CARLOS DOS SANTOS SOUZA

Doutor em Ciência da Computação pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) e Universidade Salvador (Unifacs, 2014). Mestre em Modelagem Computacional pela Fundação Visconde de Cairu (FVC, 2006), bacharel em Informática pela Universidade Católica de Salvador (UCSal, 1998) e técnico em Instrumentação Industrial pela Escola Técnica Federal da Bahia. Atualmente, é professor do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Bahia. Atua como professor permanente do Programa de Doutorado Multi-institucional e Multidisciplinar em Difusão do Conhecimento e do curso superior de Análise e Desenvolvimento de Sistemas. Pesquisa os seguintes temas: inteligência artificial, visão computacional, Graphics Processing Unit (GPU), análise de redes sociais, modelo conexionista, funções cognitivas, tecnologia social, *non-rigid registration of 3D surfaces* e modelagem computacional para física das radiações. Tem experiência na área de deformação, computação massivamente paralela, redes de computadores, arquitetura de computadores, realidade aumentada, jogos digitais, informática na saúde, adoção tecnológica, Digital Imaging and Communications in Medicine (Dicom), Health Level Seven (HL7) e SCORM. Certificado IT Infrastructure Library (ITIL Foundation), Professional Scrum Master-I (PSM I) Scrum e Microsoft Certified Professional (MCP). É pesquisador do Laboratório de Desenvolvimento de Software (Labrasoft) do IFBA e bolsista da Empresa Brasileira de Pesquisa e Inovação Industrial no Polo de Inovação Salvador – Saúde (Embrapii).

E-mail: acsantossouza@gmail.com

BRUNA REIS SILVA

Graduanda em Farmácia pela Universidade do Estado da Bahia (UNEB). Atualmente, realiza pesquisas na área de modificação molecular de fármacos com aminas aromáticas.

E-mail: reisbruna11@gmail.com

CECILIA VERONICA NUNEZ

Mestre e doutora em Química Orgânica pelo programa de pós-graduação em Química pela Universidade de São Paulo (USP). É tecnologista sênior e líder do grupo de pesquisas do laboratório de Bioprospecção e Biotecnologia, vinculado ao Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (LABB-INPA). Orientadora dos programas de pós-graduação em Botânica (INPA), em Biotecnologia e Recursos Naturais-MBT-UEA, em Biotecnologia-UFAM e em Química-UFAM. Bolsista de Produtividade nível 2 do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

E-mail: cecilia@inpa.gov.br

CLAUDIO REYNALDO BARBOSA DE SOUZA

Doutor em Difusão do Conhecimento pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Mestre em Pedagogia Profissional pelo Instituto Superior Pedagógico para la Educacion Hecto Alfredo Zaldivar, em Cuba (ISPETP). Especialista em Educação Tecnológica. Professor Titular do Instituto Federal da Bahia (IFBA). Autor e organizador dos livros *Dicionário Técnico Industrial*, *Dicionário de Equipamentos Médicos e Tecnologias Aplicadas à Saúde*, *Epistemologia, Construção e Difusão do Conhecimento*; *Tecnologias Aplicadas à Saúde*; *Tecnologias Aplicadas à Saúde e Educação*; dentre outras obras.

E-mail: claudiorenaldo@gmail.com

DANILO LUIS DE JESUS BATISTA

Estudante de mestrado em Biotecnologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Possui bacharelado em Farmácia pela UFBA (2019). Foi bolsista de iniciação científica da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (Fapesb) entre 2016 e 2017, do Conselho Nacional

de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) entre 2017 e 2018 e bolsista do Permanecer entre 2018 e 2019. Durante a iniciação científica, desenvolveu atividades de pesquisa com *ricinus communis* e *pilocarpus jaborandi*. Tais projetos tiveram o com objetivo de produzir linhas de *R. communis* resistentes a estresses abióticos por meio de transformação genética estável; e realizar a avaliação metabolômica e atividades biológicas de extratos e substâncias isoladas de *P. jaborandi*. Tem experiência na determinação da atividade antioxidante *in vitro*, na determinação da atividade antimicrobiana e na quantificação de fenóis totais em extratos obtidos de a partir de espécies vegetais.

E-mail: daniloluisjesusbatista@gmail.com

EDUARDO MANUEL DE FREITAS JORGE

Doutor em Difusão do Conhecimento pelo programa multi-institucional da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Universidade Federal do ABC (UFABC), Instituto Federal da Bahia (IFBA), Senai Cimatec no projeto de pesquisa Modelo de Ontologia Baseado em Instâncias (Mobi). É mestre em Informática pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB) e professor adjunto da UNEB. Atualmente, atua como gerente de pesquisa da UNEB e como coordenador do programa de Iniciação Científica da UNEB, junto ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (Fapesb).

E-mail: emjorge@gmail.com

EDUARDO PONDÉ DE SENA

Graduado em Medicina com ênfase em psiquiatria e psicofarmacologia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Mestre e doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da UFBA. Atua como professor associado de farmacologia e terapêutica do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da UFBA. Professor do Programa de Pós-Fraduação Interdisciplinar em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do ICS da UFBA. Tem experiência na área de medicina, com ênfase em psiquiatria e psicofarmacologia, atuando principalmente nos seguintes temas: psiquiatria, esquizofrenia, transtornos do humor, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálise, neuropsicofarmacologia, neuromodulação e estudos de validação.

E-mail: eduardopondedesena@gmail.com

ESLAINE SANTOS E SANTOS

Possui graduação em bacharelado em Física (2011) e mestrado em Física pela Universidade Federal da Bahia (UFBA, 2015). Atualmente, é doutoranda em Física pela UFBA. Atua, principalmente, nos seguintes temas: redes complexas, redes funcionais cerebrais, neurociência, Time-Varying Graphs (TVG) e rede estática agregada.

E-mail: annesantos_1990@yahoo.com.br

FELIPE AUGUSTO MELO DE OLIVEIRA

Atualmente, exerce o cargo de coordenador geral de disseminação para inovação do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Possui graduação em Engenharia Civil pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ, 2004), mestrado em Engenharia Naval e Oceânica pela Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa

de Engenharia (COPPE), da UFRJ (2007), Master in Business Administration (MBA) em Gestão Pública pela Universidade Candido Mendes (UCAM, 2010) e especialização em Gestão Estratégica pelo Institut Européen D'Administration Des Affaires (Insead), na França. No INPI, exerceu o cargo de coordenador de engenharia, tendo atuado, no período de 2009 a 2016, como coordenador geral de administração e diretor de administração substituto. Possui publicações e premiações por boas práticas nas áreas de gestão pública, política pública e planejamento governamental, estratégia corporativa e inovação. Ênfase em propriedade industrial, inovação e desenvolvimento.

E-mail: felipea@inpi.gov.br

FERNANDA VASQUES FERREIRA

Doutora em Comunicação pela Universidade de Brasília (UnB), professora da Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB) e coordenadora do projeto de iniciação científica com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (Fapesb) *Ferramentas de detecção e medição de impacto de fake news sobre saúde em 2020* e do projeto *Fake Finder: software de detecção de fake news*. Coordenadora de comunicação do projeto Face Shield for Life 3D e projeto Coronavidas.

E-mail: fernanda.jornalista82@gmail.com

FERNANDO RAIMUNDO MORAES SANTOS

Mestrando em Administração de Empresas pela Universidade Salvador (Unifacs). Pós-graduado em Gestão Empresarial pela Universidade Mauricio de Nassau (2018). Bacharel em Administração de Empresas pela Faculdade Unifass (2016). Atualmente, é gerente de terceirização de frotas do Grupo GNC. Gerente de terceirização de frotas e Toyota Mobility Services no Grupo GNC, com experiência na

área de administração empresarial, gestão de pessoas, planejamento orçamentários e financeiros, gestão de contratos, gestão comercial, logística e mobilidade e outros temas relacionados à administração de empresas, com 11 anos de atuação em organizações do segmento automobilístico.

E-mail: fernandorms@gmail.com

GEORGE HENRIQUE DE AZEVEDO

Mestrando em Administração pela Universidade Salvador (Unifacs). Pós-graduado em Auditoria e Perícia Contábil pelo Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP, 2010) e em Gestão Pública pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ, 2016). Bacharel em Ciências Contábeis pela UNIRP (2008). Oficial intendente da Marinha do Brasil, com experiência na área de administração, gestão de pessoas, recursos orçamentários e financeiros, licitações e contratos e outros temas afetos à administração pública, com atuação em organizações militares há nove anos.

E-mail: georgeha@gmail.com

GILDOMAR LIMA VALASQUES JUNIOR

Bacharel em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), doutor em Biotecnologia pelo programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da UEFS. Coordenador de projetos de pesquisa e extensão na área de farmácia clínica, farmacologia clínica e seguimento farmacoterapêutico. Coordenador de projetos de pesquisa na área de bioprodutos obtidos de microrganismos com finalidade terapêutica e uso farmacêutico. Professor na Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), atuando nas seguintes áreas: química farmacêutica, bioquímica metabólica e farmacologia clínica. Orientador no Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular (PMBqBM) e no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UEFS.

E-mail: gildomar.valasques@uesb.edu.br

GUSTAVO BARRETO FRANCO

Licenciado em Geografia pela Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC). Mestre em Meio Ambiente e Desenvolvimento Territorial pela UESC. Doutor em Engenharia Civil pela Universidade Federal de Viçosa (UFV). Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Estudos Territoriais (PROET) da Universidade do Estado da Bahia (UNEB). Líder do grupo de pesquisa Planejamento, Ordenamento e Gestão Territorial e Ambiental (Geplan).

E-mail: gbfranco@uneb.br

HEMERSON IURY FERREIRA MAGALHÃES

Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Atualmente, é professor adjunto III no Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Tem experiência na área de farmacologia, com ênfase em cultura de células, toxicologia de produtos naturais e sintéticos, oncologia experimental – atividade citotóxica, genotóxica e antitumoral –, bioprospecção de produtos naturais como fonte de fármacos e exploração biotecnológica de biomas regionais. Desenvolve colaboração em pesquisas na área de sinergismo de drogas antifúngicas.

E-mail: hemersonufpb@yahoo.com.br

HILDA CAROLINA DE JESUS RIOS FRAGA

Doutoranda em Difusão do Conhecimento pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), Instituto Federal da Bahia (IFBA) e Universidade do Estado da Bahia (UNEB, 2020), mestre em Ciências da Saúde e Especialista em Microbiologia, ambos pela Universidade Federal da Bahia e Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Católica do Salvador (UCSal). Atualmente, é servidora pública

e concursada da Fundação Oswaldo Cruz Bahia (Fiocruz), desempenhando a função de coordenadora do serviço de qualidade e biossegurança. Possui experiência em sistemas de gestão da qualidade e em biossegurança e cursos de auditorias internas da qualidade, normas da Organização Internacional de Normalização (ISO) de nº 9.001, 13.485 e 17.025, norma BPL, boas práticas na pesquisa e inspeção interna em biossegurança.

E-mail: hildacarolina21@gmail.com

HUGO SABA

Bolsista de produtividade do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e professor titular da Universidade do Estado da Bahia (UNEB). Possui pós-doutorado em Modelagem Computacional pelo Cimatec (2016), doutorado em Difusão do Conhecimento pela Universidade Federal da Bahia (UFBA, 2013), mestrado em Modelagem Computacional pela Fundação Visconde de Cairu (2005), especialização em Computação Científica pela FVC (2003) e graduação em Processamento de Dados pela Faculdade Rui Barbosa (1995). Tem experiência na área de ciência da computação, atuando principalmente nos seguintes temas: modelagem computacional, tecnologias sociais, robótica educacional, gestão de projetos e difusão do conhecimento. No âmbito profissional, coordena projetos de pesquisa e desenvolvimento junto a Instituições de Ciência e Tecnologia (ICTs). É coordenador da câmara de computação da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (Fapesb). Na pós-graduação, é coordenador do doutorado em Difusão do Conhecimento (DMMDC), professor permanente no Programa de Modelagem Computacional e Tecnologia Industrial (MCTI) e professor colaborador no mestrado profissional em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a Inovação (Profnit) e coordenador do grupo de pesquisa Núcleo de Pesquisa Aplicada e Inovação (NPAI), registrado no CNPq.

E-mail: hugosaba@pq.cnpq.br

ISABELLE MATOS PINHEIRO

Doutoranda em Difusão do Conhecimento pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), Instituto Federal da Bahia (IFBA) e Universidade do Estado da Bahia (UNEB), mestre em Ciências Ambientais pela UFBA, pós-graduada *lato sensu* em Metodologia da Assistência de Enfermagem, Metodologia do Ensino Superior e Gestão de Serviços de Saúde, e graduada em Enfermagem pela Universidade Católica do Salvador (UCSal). Atualmente, é docente efetiva do Instituto Federal de Ciência Educação e Tecnologia da Bahia (IFBA) *campus* Salvador, desenvolvendo atividades de gestão de projetos e estudos de maturidade tecnológica no polo de inovação Salvador, unidade especial do IFBA voltada para Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação (PD&I) e serviços tecnológicos. Tem experiência na área de educação, gestão de serviços de saúde hospitalar e enfermagem. É pesquisadora do Laboratório de Desenvolvimento de Software (Labrasoft) do IFBA nos temas tecnologia social, difusão do conhecimento, análise de redes sociais, sistema de representação do conhecimento e saúde da mulher.

E-mail: isabellemp@gmail.com

ISABELLE PAIM DAS VIRGENS MOITINHO

Engenheira civil formada pela Universidade do Estado da Bahia (UNEB) e pós-graduada em Engenharia Geotécnica pelo Instituto Brasileiro de Educação Continuada (INBEC). Atualmente, é mestranda no Programa de Pós-Graduação em Estudos Territoriais (PROET/UNEB).

E-mail: isabelle.paim@hotmail.com

JOSÉ GARCIA V. MIRANDA

Graduado em Física pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), mestre em Física pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) e doutor em Ciências Ambientais pela Universidad de La Coruña.

Atuou como pesquisador em regime de pós-doutorado na universidade de La Coruña, na Espanha, e na Universidade de Harvard, nos Estados Unidos. Atualmente, é professor titular da UFBA, coordenador do laboratório NITRE/LaBios (UFBA), atuando nas áreas de sistemas complexos com ênfase em modelos computacionais, com foco principalmente em fractais, redes complexas, modelos computacionais, neurociência e biomecânica.

E-mail: vivasm@gmail.com

LEANDRO BRITO SANTOS

Doutor e mestre em Modelagem Computacional e Tecnologia Industrial pelo Centro Universitário Senai Cimatec, especialista em Metodologias Ativas e TDICs na Educação, em Arquitetura de Software e Convergência de Mídias e graduado em Sistemas de Informação. Um dos idealizadores dos projetos Face Shield For Life 3D e Corona Vidas. Fundador do Coruja Lab H4ck3r Space (Laboratório maker colaborativo). Docente da Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB) e pesquisador nos grupos de pesquisa: TICASE, Núcleo de Pesquisa Aplicada e Inovação (NPAI), vinculado à Universidade do Estado da Bahia (UNEB), e no grupo Pesquisa em Sistema de Energia Elétrica (GPSEE) Centro Multidisciplinar de Bom Jesus da Lapa (CMBJL, UFOB).

E-mail: lsbrito@gmail.com

LOURENÇO LUÍS BOTELHO DE SANTANA

Doutor e mestre em Química pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), na área de concentração em química de produtos naturais e síntese orgânica. Bacharel em Farmácia pela UFBA. Atualmente, é professor do Departamento de Ciências da Vida (DCV) da Universidade

do Estado da Bahia (UNEB). Atua nos seguintes temas de pesquisa: química de produtos naturais, síntese de núcleos pirazolônicos e cumarinicos, hibridização molecular de substâncias naturais e sintéticas com aminoantipirinas buscando a obtenção de moléculas bioativas.

E-mail: llsantana@uneb.br

MACELLO SANTOS DE MEDEIROS

Graduado em Comunicação Social com habilitação em Publicidade e Propaganda pela Universidade Católica do Salvador (UCSal), especialista em Geotecnologias pela Escola de Engenharia Eletromecânica da Bahia (EEEMBA), mestre e doutor pelo Programa de Pós-Graduação de Comunicação e Cultura Contemporânea da Faculdade de Comunicação da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professor adjunto II da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB) no Centro de Cultura, Linguagens e Tecnologias Aplicadas (Cecult). Coordenador do Ambiente de Criação, Inovação e Pesquisa em Mídia e Mobilidade (UFRB), vinculado ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), no qual desenvolve pesquisas sobre tecnologias móveis, mobilidade e espaço urbano. Membro do Grupo de Trabalho de Acessibilidade, Mobilidade e Cidadania do Conselho Regional de Engenharia e Agronomia (CREA-BA). Atuou na área de áudio como produtor musical, técnico de som direto, microfonista em diversas produtoras de áudio e vídeo em Salvador. Vencedor do prêmio Harold A. Innis concedido pela Media Ecology Association (MEA) em 2012.

E-mail: macellomedeiros@gmail.com

MARCIO FELIPE GOMES DE CARVALHO

Graduando em Publicidade e Propaganda na Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB), com bolsa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (Fapesb) no projeto “Ferramentas de detecção e medição de impacto de *fake news* sobre saúde em 2020”.

E-mail: marciofgc@gmail.com

MARCO AURÉLIO BOSELLI

Doutor em Física pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e professor na Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

E-mail: maboselli@infis.ufu.br

MARIA TERESA FACHIN ESPINAR

Possui graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidad Nacional da Amazônia Peruana (2008) com diploma revalidado pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). É mestre em Biotecnologia e Recursos Naturais da Amazônia pela Universidade do Estado do Amazonas (UEA, 2015). Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM, 2019). Atualmente, é membro do grupo de pesquisas do laboratório de Bioprospecção e Biotecnologia, vinculado ao Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (LABB-INPA), e atua como professora no centro universitário Fametro.

E-mail: matefa85@gmail.com

PÂMALA EVELIN PIRES CEDRO

Graduada em Biotecnologia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Pós-graduada em Docência em Biologia pela Universidade Federal do Vale do São Francisco (Univasf). Mestre em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB). Desenvolve pesquisa na linha de biotecnologia, com enfoque na caracterização e avaliação de atividades biológicas de polissacarídeos de parede celular de filamentosos.

E-mail: pamalaevelinpires@hotmail.com

PATRICIA ELEONORA TROTTE CALOIERO

Mestre em Propriedade Intelectual e Inovação pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), licenciada em Matemática e graduada em curso de Executivos para Empresas de Turismo e Hotelaria. Atualmente, é técnico em Propriedade Industrial do INPI e atua como chefe do serviço acadêmico da divisão de pós-graduação e pesquisa da Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento. É membro do grupo de pesquisa Observatório de Sinais Distintivos em PI e Estudos Transdisciplinares (OSTRA) e desenvolve trabalhos de pesquisa relacionados à disseminação da propriedade intelectual. Paralelamente, leciona de forma autônoma, ministrando aulas particulares para alunos de ensino médio e fundamental.

E-mail: ptrotte@inpi.gov.br

PAULO ROBERTO RIBEIRO DE JESUS

Professor adjunto C1 no departamento de Química Orgânica do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia (UFBA), possui licenciatura (2008) e bacharelado (2009) em Química pela UFBA e mestrado (2011) em Química pela UFBA (área de concentração

Química Orgânica de Produtos Naturais). É doutor em Bioquímica e Biologia Molecular de Plantas pela Wageningen University, na Holanda (2015), e pós-doutorado em Bioquímica e Biologia Molecular de Plantas. Coordena o grupo de pesquisa Metabolomics Research Group, cadastrado junto ao CNPq e certificado pela instituição. Tem ampla experiência no isolamento e identificação de compostos orgânicos isolados de espécies vegetais, bem como na realização de ensaios antimicrobianos de extratos e compostos isolados. Tem experiência na determinação da atividade antioxidante *in vitro*, na determinação da atividade de enzimas antioxidantes, na determinação da atividade antimicrobiana e na quantificação de fenóis totais em extratos obtidos de a partir de espécies vegetais. Vem desenvolvendo pesquisas com uma abordagem multiômica, que engloba diversas técnicas modernas de análises de substâncias orgânicas, tais como cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas com analisador por tempo de voo, cromatografia líquida de alta eficiência Dionex com detector eletroquímico e cromatografia líquida de ultra eficiência com detecção por espectrometria de massas em tandem. Domina diversas técnicas de biologia molecular, tais como isolamento de Ácido Ribonucleico (RNA) e Ácido Desoxirribonucleico (DNA), síntese de cDNA, desenho de *primers* específicos aos genes de interesse, amplificação dos genes de interesse via Proteína C-Reativa (PCR), PCR quantitativo em tempo real, sequenciamento, clonagem molecular dos genes de interesse utilizando vetores para transformação de bactérias e plantas, transformação transiente de *Nicotiana benthamina* mediada por *Agrobacterium tumefaciens* e transformação estável de mamona mediada por *Agrobacterium tumefaciens*. Tem ampla experiência na orientação de alunos de graduação, mestrado e doutorado.

E-mail: paulodc3@gmail.com; pauloribeiro@ufba.br

PETERSON ALBUQUERQUE LOBATO

Doutorando em Difusão do Conhecimento pela Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Instituto Federal da Bahia (IFBA) e do Senai. Mestre em Gestão e Tecnologias Aplicadas à Educação pela UNEB (2018). Graduado em Ciências da Computação pela UNEB (2014). Membro do Centro de Pesquisa e Fabricação Digital - Maker Lab 3D. Participante do grupo de pesquisa Núcleo de Pesquisa Aplicada e Inovação (NPAI).

RAFAEL GUIMARÃES OLIVEIRA DOS SANTOS

Graduando em engenharia mecânica pelo Centro Universitário Senai Cimatec e bolsista de Iniciação Científica pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (Pibic).

E-mail: rafaeltosantos@outlook.com

RICARDO CARVALHO RODRIGUES

Pesquisador em propriedade Industrial do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) desde 2006, atualmente está como coordenador da Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento do INPI. Atuou como coordenador do programa de mestrado e doutorado profissional do INPI e chefe de divisão de pós-graduação e pesquisa do INPI. Possui graduação em Engenharia Química, mestrado e doutorado em Ciências em Engenharia Química pelo Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia (COPPE), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Possui treinamento em propriedade industrial pelo Escritório Europeu de Patentes (EPO) e pelo Escritório Japonês de Patente (JPO). É editor da seção de propriedade intelectual, inovação e desenvolvimento, revisor e editor chefe do periódico *Cadernos de Prospecção*. Coordena

a disciplina de Prospecção Tecnológica do mestrado profissional em Rede Nacional em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação. Ministra as disciplinas de Introdução à Patentes e Prospecção Tecnológica nos programas de mestrado profissional e doutorado em Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento do INPI. Tem experiência e está envolvido com atividades de ensino e pesquisas nas áreas de propriedade industrial, informação tecnológica, inovação sistêmica e prospecção tecnológica.

E-mail: ricardo.rodriques@inpi.gov.br

ROBERTO FERNANDES SILVA ANDRADE

Possui doutorado em Física pela Universitat Regensburg, na Alemanha (1981). Tem estágio de pós-doutoramento na Université Libre de Bruxelles, na Bélgica (1987), e no Institute for Climate Research em Potsdam, na Alemanha (1994). Realizou visitas de trabalho a universidades no exterior, incluindo Oldenburg, na Alemanha (1988, 1991, 1992), Coruña, na Espanha (2000) e ETH-Zurique, na Suíça (2007-2017). Aposentado como professor titular em física Estatística da Universidade Federal da Bahia (UFBA, 2019), desenvolve, hoje, atividades acadêmicas de pesquisa e orientação nesta instituição nos termos do Programa de Orientação de Práticas Parentais (Propad/UFBA) e no Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para a Saude (Cidacs) do Instituto Gonçalo Moniz, no âmbito da Fundação Oswaldo Cruz da Bahia (Fiocruz). Foi secretário-geral da Sociedade Brasileira de Física no período de 2001 a 2003.

E-mail: randrade@ufba.br

SÉRGIO PAULO MARAVILHAS LOPES

Professor do mestrado em Administração da Universidade Salvador (Unifacs) e na sua Escola de Negócios. Professor do Senai Cimatec. Possui dois pós-doutorados. Um pela Unifacs, realizado no Departamento de Sistemas e Computação em 2016 e outro no Instituto de Ciências da Informação (ICI) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), em 2015, ambos com bolsa do Programa Nacional de Pós-Doutorado (PNPD) da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), tendo obtido dois prêmios de Best Paper Award em conferências internacionais com ambos os temas pesquisados, informação de patentes e Laboratórios Abertos de Fabricação (FAB LABS). Tem cerca de 85 publicações, incluindo sete *case studies* no European Patent Office (EPO) e European Union Intellectual Property Office (EUIPO) sobre Propriedade Industrial (PI). Doutor em Informação e Comunicação em Plataformas Digitais pela Universidade do Porto, em parceria com a Universidade de Aveiro, com tese intitulada *O Impacto da Informação de Patentes no Processo de Inovação em Portugal* (2013), com Bolsa da Programa da Fundação para Ciência e Tecnologia (FCT), mestrado em Gestão de Informação pela Faculdade de Engenharia do Porto (FEUP), em parceria com a Sheffield University, no Reino Unido, com dissertação intitulada *Propriedade Industrial: O Marketing Aplicado à Gestão de Informação Como Forma de Gerar Vantagem Competitiva* (2005). Possui graduação em Filosofia no Ramo Educacional pela Faculdade de Letras da Universidade do Porto (1999), pós-graduação em Tecnologia da Informação e Comunicação (TIC) pela FEUP (2001), especialização em Inovação e Empreendedorismo Tecnológico pela FEUP, em parceria com a North Carolina State University (2006). Tem experiência na área de gestão da informação, inovação e empreendedorismo, *marketing*, metodologias de pesquisa científica, sistemas de informação, administração e gestão, vendas e negociação, etc. Professor e formador desde 1998 e docente do ensino superior desde 2005, tendo lecionado na Universidade de Aveiro, na Universidade Lusófona do Porto e no Instituto de Estudos Superiores da Fafe Lda (IESFF),

na UFB, no ICI e no Instituto de Ciências da Saúde (ICS), Fundação Visconde de Cairú (FVC) (FAVIC e FACIC) e em vários centros de formação e empresas, disciplinas como: Metodologias de Pesquisa Científica, Introdução ao Marketing, Marketing, Gestão de Marketing, Comportamento Organizacional, Inovação e Criatividade, Propriedade Intelectual e Propriedade Industrial, Informação de Patentes, Vigilância Tecnológica, Gestão de Informação, Comunicação Multimídia, TIC e Internet, Técnicas de Vendas e Negociação aplicando a Programa de Neurolinguística (PNL), Criação de Páginas Web, Sistemas de Informação, Informática e Sociedade, Ética e Responsabilidade Social, etc. Possui experiência como consultor comercial na área de *software* e produtos de proteção individual, tendo atuado como diretor comercial em duas empresas.

E-mail: smaravilhas@gmail.com

SIMONE DE SOUZA MONTES

Doutoranda em Difusão do Conhecimento pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), Instituto Federal da Bahia (IFBA) e Universidade do Estado da Bahia (UNEB, 2019). Mestre em Ciências de Alimentos pela UFBA (2014), especialista em Planejamento e Prática do Ensino Superior Associação Baiana de Educação e Cultura (Uniba). Especialista em Alimentos Funcionais e Nutrigenômica: implicações práticas na nutrição clínica e esportiva pela Estácio, em São Paulo. Especialista em Segurança de Alimentos pelo Serviço Nacional de Aprendizagem Comercial (Senac/SP). Graduada em licenciatura e bacharelado em Nutrição pela UNEB (2000). Atualmente, é docente e coordenadora do curso técnico de Nutrição no Centro Estadual de Educação Profissional em Saúde Anísio Teixeira.

E-mail: montes.simone@gmail.com

TÁTILLA PUTUMUJÚ SANTANA MENDES

Farmacêutica generalista pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB). Mestre e doutoranda em Bioquímica e Biologia Molecular pelo Programa de Pós-Graduação Multicêntrico na área de Bioquímica e Biologia Molecular (PMBqBM) da UESB. Analista clínica pela Unigrad e farmacêutica esteta pelo Instituto Brasileiro de Atenção Social (Ibras). Atua na pesquisa da área de biotecnologia, voltada para obtenção de substâncias bioativas obtidas de filamentosos com finalidade terapêutica, uso farmacêutico e alimentício.

E-mail: tataimendes@hotmail.com

THAISE G. L. DE O. TOUTAIN

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), com linha de pesquisa em neurociências. Mestre pelo mesmo programa e bacharela em Ciências Biológicas, também pela UFBA. Atua em projetos de pesquisa em neurociências junto aos grupos Núcleo de Inovação Tecnológica e Reabilitação (Nitre), Laboratório de Biosistemas (Labbios) e Núcleo de Estudos em Saúde e Funcionalidade (Nesf) da UFBA, com atuação em projetos de meditação, dor, Alzheimer, emoções, Reiki e estados alterados de consciência.

E-mail: tgtoutain@gmail.com

THIAGO BARROS MURARI

Doutor em Modelagem Computacional e Tecnologia Industrial pelo Senai Cimatec (2016). Atualmente, é professor do Programa de Pós-graduação em Gestão e Tecnologia Industrial (GETEC) no Centro Universitário Senai Cimatec e analista de produto sênior no Estúdio de Design da Ford Motor Company Brasil.

E-mail: mura.learning@gmail.com

VERA LUCIA DE SOUZA PINHEIRO

Possui graduação em Estatística pela Escola Nacional de Ciências Estatísticas (ENCE) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 1983) e mestrado em Planejamento Energético, na área de concentração em planejamento ambiental (2010). É tecnologista em Propriedade Industrial do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), autarquia do governo federal, desde dezembro de 2004, na qual atuou como examinadora de marcas. Entre 2013 e 2014, atuou como responsável pelas estatísticas de marcas na Assessoria de Assuntos Econômicos do INPI. Atualmente, é chefe da divisão de estatística da Assessoria de Assuntos Econômicos do INPI. Foi chefe do serviço de apoio às coexecutoras do programa de despoluição da Baía de Guanabara na Companhia Estadual de Águas e Esgotos (Cedae), empresa do governo do estado do Rio de Janeiro, de 2002 a 2004. Ocupou os cargos de coordenadora de indicadores econômicos e sociais (1990 a 1992) e de diretora técnica (1993 a 1998) do Centro de Informações e Dados do Rio de Janeiro, fundação do governo do estado do Rio de Janeiro. Foi professor auxiliar do Departamento de Informática da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio), na qual ministrou a disciplina de Estatística, de 1988 a 1992. Tem experiência profissional nas áreas de estatística, propriedade intelectual (marcas), meio ambiente e ensino.

E-mail: pinheiro@inpi.gov.br

WEISON LIMA DA SILVA

Possui graduação (2012) e mestrado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM, 2015). Doutorando em Biotecnologia pela UFAM. Atualmente, é membro do grupo de pesquisas do laboratório de Bioprospecção e Biotecnologia, vinculado ao Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (LABB-INPA).

E-mail: weisilva3@gmail.com

A

acessibilidade.....	93, 96
ácidos orgânicos	248, 249
afasia	305, 306, 307
Amazônia	219, 224, 356, 366, 374
antibióticos	184, 188, 194, 220, 222, 223, 224, 229, 232
Assimetria	297, 299
Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento (ACAD).....	53
ácidos graxos	248, 273
alimento.....	328, 334
amilases.....	122

B

β -glucanos.....	118
bioinformática.....	177, 178, 180, 181, 182, 195
bioprospecção.....	217
biotecnologia.....	203, 219, 234, 251, 353, 367, 373
Brasil.....	70, 88, 152, 220

C

carboidratos.....	117, 120, 123, 127, 248, 335
categorias de veículos.....	117, 120, 123, 127, 248, 335
cidades inteligentes.....	75, 80, 84
coeficiente de correlação de pearson.....	280, 283
complexidade	27, 62
compostos antioxidantes.....	245, 332
compostos fenólicos	245, 246, 248, 249, 270
compostos naturais.....	117, 123, 246
computação desplugada.....	24
consumo colaborativo.....	75, 77, 84, 86, 90, 91
controle glicêmico	117
coronavírus.....	144, 156, 159, 161, 163, 166, 176, 192, 193, 210
covid-19	137, 144, 145, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 159, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 176, 177, 194, 195, 196, 202
cultivo submerso	226

D

desenho industrial	46, 47
desenho universal	95, 99, 104
desenvolvimento.....	19, 20, 44, 46, 52, 58, 59, 71, 98, 104, 110, 112, 151, 161, 224, 245, 354, 355, 356, 357, 361, 362, 363, 365, 367, 369, 370

design inclusivo	112
desinformação	157
desordens cerebrais	304
detecção	157, 297
diabetes	12, 117, 120, 123, 124, 125, 127, 128, 129, 130, 134, 223, 233, 260, 326, 334
disseminação	41
doenças	171

E

economia compartilhada	73
eficiência energética	61
elementos urbanos	100, 102
emoções	299, 300, 301, 303, 314, 373
Enapid	46
energia mais limpa	57
equipamentos médicos	150, 151
etnofarmacologia	245

F

fake news	157
fármacos	171
flavonoides	230, 245, 249, 259, 339

flex fuel62, 69
fungos62, 69
fungos endofíticos62, 69

G

gases efeito estufa..... 58
grafo..... 277, 281, 309, 310
grau ponderado 285, 286, 291

H

hemisférios 299, 300, 301, 302, 303, 308, 310, 314
hipertensão arterial 321
hipoglicemiante..... 117, 123
homens 90, 301, 302, 303, 310, 314
HUBs..... 309, 310, 312, 313, 314

I

impressão 3D 19, 20, 35, 104, 105
influência psicológica 63
inibição enzimática..... 126
inovação tecnológica..... 135
inovações.....75, 77, 78, 82, 137, 138, 154, 155, 176

Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (Inpi).....	15
inteligência artificial	11, 15, 19, 69, 160, 162, 178, 180, 355
invenção.....	46, 47, 49, 138

L

letalidade.....	145, 147, 154
-----------------	---------------

M

maker.....	19, 25, 364
mapa de avaliação da acessibilidade	103
Map of Key Activities.....	102, 103
marcas.....	50, 154, 173, 188, 374
matriz de vizinhança.....	287, 289
medicamentos	118, 121, 124, 143, 145, 150, 151, 173, 174, 177, 178, 180, 182, 183, 184, 188, 189, 191, 192, 193, 195, 196, 245, 246, 250, 260, 324, 327, 333, 334, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 354
medição.....	164, 326, 359, 366
meditação.....	299, 300, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 319, 327, 328, 331, 373
metabolômica.....	241
mobiliário urbano	93, 108
mobilidade urbana	73, 75
modelagem computacional.....	353, 355, 362, 364, 373
modelo de avaliação de acessibilidade do mobiliário urbano	105

mortalidade.....	117, 145, 147, 154, 189, 220, 223, 224, 323, 326
motif.....	294, 310, 318
mulheres.....	90, 301, 302, 303, 305, 310, 314
multidisciplinar	348, 354, 355, 364

N

negligenciadas	171
----------------------	-----

O

óbitos	118, 120, 145, 146, 149, 150, 159, 163, 223, 233
--------------	--

P

paciente.....	305, 324, 326, 327, 342
Pancs.....	324, 328, 334, 336, 337, 342
pandemia	135, 157
patentes de invenção.....	47, 49
performances veiculares	58
pessoas com deficiência.....	95, 96, 97, 98, 99, 106, 107, 110
piperaceae.....	243, 254, 255, 256, 260
planejamento.....	20, 78, 79, 81, 83, 173, 174, 195, 359, 360, 374
plantas.....	243, 253, 255, 260, 262, 263, 264, 266, 324, 328, 336, 346, 348, 368

polissacarídeos.....	117, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 126, 127, 353, 367
pressão arterial.....	323, 325, 326
produtos naturais	219, 220, 221, 224, 243, 246, 250, 361, 364, 365
propriedades farmacológicas.....	244, 250
python	160, 162, 164, 165, 167, 168

Q

quimioinformática.....	178, 181, 182
------------------------	---------------

R

rede estática agregada.....	277
redes complexas.....	295
redes funcionais cerebrais.....	277, 279, 284, 309
redirecionamento	178, 180, 183, 196, 197
registro de software.....	46, 47
relações entre endofíticos/planta.....	46, 47
reposicionamento	171
revisão sistemática	15, 19, 348
robô ardu	24, 27, 28, 31, 32, 33, 34
robótica cognitiva.....	27
robótica educacional.....	11, 19, 20, 21, 22, 34, 35, 38, 362
royalties.....	50, 197

S

sae	39
saúde.....	11, 12, 15, 16, 117, 142, 143, 144, 147, 152, 162, 163, 164, 165, 167, 173, 182, 195, 220, 222, 308, 324, 326, 329, 330, 331, 335, 336, 339, 340, 341, 342, 344, 348, 353, 355, 359, 363, 366
Semana Nacional de Ciência e Tecnologia	17
série temporal.....	281
Sistema Nacional de Inovação	43
sono	324, 327, 328, 329, 330, 333, 342
sustentabilidade.....	11, 58, 69, 75, 80, 84, 87

T

tecnologias ..	11, 15, 19, 77, 84, 88, 104, 113, 161, 167, 328, 344, 362, 365
tendências	78, 82, 86
Time-Varying Graphs.....	277, 292, 358
trade-off	69
tratamento.....	98, 124, 127, 143, 151, 152, 165, 174, 175, 177, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 208, 211, 224, 231, 247, 324, 327, 329, 330, 331, 334, 336, 337, 342

U

unplugged	24, 25, 26, 31, 32, 33, 34, 36
-----------------	--------------------------------

V

veículos automotores61, 80

X

xylaria 217

Formato: 15 x 21 cm
Fontes: Adobe Garamond Pro, ZapfHumnst BT
Miolo: Papel Off-Set 75 g/m²
Capa: Cartão Supremo 300 g/m²
Impressão: Gráfica 3
Tiragem: 300 exemplares



HUGO SABA

**Doutor em Difusão do Conhecimento pela UFBA
e professor titular da Universidade do Estado
da Bahia (UNEB).**



EDUARDO MANUEL DE FREITAS JORGE

**Doutor em Difusão do Conhecimento pela UFBA
e professor titular da Universidade do Estado
da Bahia (UNEB).**



CLAUDIO REYNALDO BARBOSA DE SOUZA

**Doutor em Difusão do Conhecimento pela UFBA
e professor titular do Instituto Federal da Bahia (IFBA).**



MÁRCIO LUIS VALENÇA ARAÚJO

**Doutor em Modelagem Computacional
e professor do Instituto Federal da Bahia (IFBA).**

Dividido em duas partes, a primeira delas, sob o amplo cobertor denominado tecnologias, nos brinda com cinco capítulos que abordam desde uma revisão sistemática de publicações sobre ações educacionais que utilizam a robótica como estratégia para desenvolvimento de cultura inovativa e empreendedora, até um estudo sobre o processo de trabalho do Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), com o objetivo de propor ações que permitam ampliar a base de registros de propriedade intelectual realizados por residentes no Brasil.

A segunda parte está sob o manto da saúde e traz nove capítulos que se sucedem abordando novas possibilidades terapêuticas, estudos de redes cerebrais e seus potenciais, uso de inteligência artificial em saúde e outros que enriquecem a nossa capacidade de leitura do mundo e também reafirmam a qualidade da ciência em favor da vida.

Destaco o fio condutor da coletânea, a fácil identificação da aplicação dos estudos e produções realizadas nos nossos cotidianos.

Prof^a. Dr^a. ADÉLIA PINHEIRO

Secretária de Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação do Estado (Secti)

ISBN 978-65-5630-268-3

