



Ciências Biológicas: Campo Promissor em Pesquisa 4

Jesus Rodrigues Lemos
(Organizador)


Ano 2020



Ciências Biológicas: Campo Promissor em Pesquisa 4

Jesus Rodrigues Lemos
(Organizador)

 **Atena**
Editora

Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo

Edição de Arte: Luiza Batista

Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia

Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima

Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice

Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Luis Ricardo Fernando da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão

Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará

Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador

Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto

Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahel – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Alborno – University of Miami and Miami Dade College
Profª Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco

Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
 Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
 Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
 Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
 Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
 Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
 Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
 Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
 Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
 Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
 Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
 Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
 Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
C569	Ciências biológicas [recurso eletrônico] : campo promissor em pesquisa 4 / Organizador Jesus Rodrigues Lemos. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-5706-140-4 DOI 10.22533/at.ed.404202406 1. Ciências biológicas – Pesquisa – Brasil. I. Lemos, Jesus Rodrigues. <div style="text-align: right;">CDD 570</div>
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
 Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Este volume da obra “Ciências Biológicas: Campo promissor em Pesquisa 4” vem trazer ao leitor, em seus capítulos, informações diversas imbuídas em diferentes campos do conhecimento de Ciências da Vida, como o próprio título do e-book sugere: uma área extremamente promissora, dinâmica e passível de aquisição de novas informações a todo momento, vindo, de forma comprometida e eficaz, a atualizar o leitor interessado nesta grande área do conhecimento.

Pesquisadores de diferentes gerações, e diferentes regiões do país, motivados por uma força motriz que impulsiona a busca de respostas às suas perguntas, trazem dados resultantes da dedicação à Ciência, ansiando responder suas inquietações e compartilhar com o leitor, de forma cristalina e didática, seus alcances técnico-científicos, satisfazendo a função precípua da ciência que é a de melhorar a qualidade de vida do homem, enquanto executante do seu papel cidadão e ser social.

Somente por uma questão de ordenação, os 28 capítulos deste volume foram sequenciados levando-se em consideração, primeiramente, estudos, em diferentes vertentes, com organismos vivos, animais e plantas, seguidos por pesquisas oriundas de aspectos didático-pedagógicos, aquelas relacionadas aos progressos de situações-problemas em vegetais, animais e humanos e, por fim, interações entre diferentes organismos no espaço ambiental com um todo.

Em todas estas áreas, as pesquisas conduzem o leitor a acompanhar descobertas/avanços que proporcionam, indubitavelmente, um quadro mais robusto, e que acresce ao que até então se tem conhecimento naquele campo de estudo, das diferentes subáreas das Ciências Biológicas, com viés também para a saúde e bem estar humanos.

Neste sentido, a heterogeneidade deste volume, extremamente rico, irá contribuir consideravelmente tanto na formação de jovens graduandos e pós-graduandos, quanto ser atrativo para profissionais atuantes nas áreas escolar, técnica e acadêmica aqui abordadas, não eximindo também o leitor “curioso” interessado nas temáticas aqui trazidas.

Portanto, aproveitem os assuntos dos seus interesses e boa leitura!

Jesus Rodrigues Lemos

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
SINCRONIZAÇÃO DE RITMOS DIÁRIOS EM POPULAÇÕES DE FORMIGAS SAÚVA (<i>ATTA SEXDENS</i>)	
Mila Maria Pamplona Barbosa Bruna Rezende Malta de Sá Gisele Akemi Oda André Frazão Helene	
DOI 10.22533/at.ed.4042024061	
CAPÍTULO 2	16
CONTRIBUTION TOWARDS THE STUDY OF LEAF ANATOMY OF <i>SMILAX BRASILIENSIS</i> SPRENG. (SMILACACEAE)	
Myriam Almeida Barbosa Marlúcia Souza Pádua Vilela Luciana Alves Rodrigues dos Santos Lima Ana Hortência Fonseca Castro	
DOI 10.22533/at.ed.4042024062	
CAPÍTULO 3	28
ACANTHACEAE DOS JARDINS DO MUSEU DE BIOLOGIA MELLO LEITÃO, SANTA TERESA-ES: ESPAÇO NÃO FORMAL E O ENSINO DE BOTÂNICA	
Elisa Mitsuko Aoyama Alexandre Indriunas	
DOI 10.22533/at.ed.4042024063	
CAPÍTULO 4	41
FORMAÇÃO DE BANCO DE SEMENTES (GERMOPLASMA) COM PLANTAS NATIVAS DA REGIÃO NORTE DO PIAUÍ	
Iara Fontenele de Pinho Maria da Conceição Sampaio Alves Teixeira Jesus Rodrigues Lemos	
DOI 10.22533/at.ed.4042024064	
CAPÍTULO 5	56
REGISTRO DE PLANTAS HOSPEDEIRAS DE CHRYSOMELIDAE NO SUDOESTE DO PARANÁ, COM ÊNFASE EM ALTICINI (GALERUCINAE)	
Lucas Frarão Adelita Maria Linzmeier	
DOI 10.22533/at.ed.4042024065	
CAPÍTULO 6	67
TOBACCOMIXTURE IN THE FIGHT AGAINST COWPEA APHID DURING THE GROWTH AND DEVELOPMENT OF <i>V. UNGUICULATA</i>	
Marcelo Ferreira de Souza José Ivo Soares Ana Cristina Macedo de Oliveira Sebastião Erailson de Sousa Santos Maíres Alves Cordeiro Jeyce Layse Bezerra Silva Maria Regina de Oliveira Cassundé Ananda Jackellynne Vaz da Silva Lucas Ermeson Soares das Neves	

José Wiliam Pereira Brito
Karol Águida Santos Rocha
Italo Ferreira da Silva

DOI 10.22533/at.ed.4042024066

CAPÍTULO 7 74

WOULD THE VOLATILE TERPENES OF *MESOSPHERUM SUAVEOLENS* HAVE A PHYTOTOXIC EFFECT?

José Weverton Almeida Bezerra
Rafael Pereira da Cruz
Thaís da Conceição Pereira
Maria Haiele Nogueira da Costa
Emanoel Messias Pereira Fernando
Helder Cardoso Tavares
Talita Leite Beserra
Kleber Ribeiro Fidelis
José Iago Muniz
Maria Aurea Soares de Oliveira
Talina Guedes Ribeiro
Maria Arlene Pessoa da Silva

DOI 10.22533/at.ed.4042024067

CAPÍTULO 8 83

CONHECIMENTO TRADICIONAL DE MICROARTRÓPODES EM UMA COMUNIDADE RURAL DA CAATINGA

Francisco Éder Rodrigues de Oliveira
Mikael Alves de Castro
Marlos Dellan de Souza Almeida
Célio Moura Neto
Helba Araújo de Queiroz Palácio
Jefferson Thiago Souza

DOI 10.22533/at.ed.4042024068

CAPÍTULO 9 98

MALASSEZIA PACHYDERMATIS ISOLADAS DE OTITES DE CÃES E GATOS: IDENTIFICAÇÃO MOLECULAR E SUSCEPTIBILIDADE IN VITRO A ÓLEOS ESSENCIAIS

Raquel Santos da Silva
Ludmilla Tonani
Marcia Regina von Zeska Kress

DOI 10.22533/at.ed.4042024069

CAPÍTULO 10 111

AValiação da atividade do óleo essencial obtido das folhas de *CROTON* SP sobre atração para a oviposição do *Aedes Aegypti*

Daniel Lobo Sousa
Roseliz Campelo Pachêco
Quirlian Queite Araújo Anjos
Thaimara Gomes Costa
Débora Cardoso da Silva
Simone Andrade Gualberto

DOI 10.22533/at.ed.40420240610

CAPÍTULO 11 116

O ENSINO DE BIOLOGIA SOB A ÓTICA DISCENTE: UM RECORTE AMOSTRAL NA ESCOLA TÉCNICA ESTADUAL EM BARREIRAS - BAHIA

Camila de Carvalho Moreira
Fábio de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.40420240611

CAPÍTULO 12 127

GLOSSÁRIO ONLINE DE BOTÂNICA COMO RECURSO DIDÁTICO PARA O ENSINO MÉDIO

Rebeca Melo Barboza
Bruno Edson-Chaves
Eliseu Marlônio Pereira de Lucena

DOI 10.22533/at.ed.40420240612

CAPÍTULO 13 141

ECOPEDAGOGIA: EDUCAÇÃO PARA O MEIO AMBIENTE

Magda Regina Santiago
Márcio Marastoni
Pero Torquato Moreira

DOI 10.22533/at.ed.40420240613

CAPÍTULO 14 152

ASPECTOS DA SENESCÊNCIA CELULAR EM INDIVÍDUOS IDOSOS SAUDÁVEIS

Thalyta Nery Carvalho Pinto
Juliana Ruiz Fernandes
Gil Benard

DOI 10.22533/at.ed.40420240614

CAPÍTULO 15 165

ANÁLISE *IN SILICO* DA INTERAÇÃO ENTRE AS PROTEÍNAS P53 E CREBBP E SUA RELAÇÃO COM LINFOMAS

Katheryne Lohany Barros Barbosa
Marcos Antonio Batista de Carvalho Júnior
Olivia Basso Rocha
Livia do Carmo Silva
Gabriela Danelli Rosa
Jackeliny Garcia Costa
Kleber Santiago Freitas

DOI 10.22533/at.ed.40420240615

CAPÍTULO 16 173

EFEITO DO EXTRATO DE *UNCARIA TOMENTOSA* E PALMITATO SOBRE A MORTE CELULAR DE MIOBLASTOS C2C12

Bruna Letícia de Freitas
Jeniffer Farias dos Santos
Carla Roberta de Oliveira Carvalho
Viviane Abreu Nunes

DOI 10.22533/at.ed.40420240616

CAPÍTULO 17 184

ALTERAÇÕES NA INTERAÇÃO DAS PROTEÍNAS P53 E TPP1 COMO CAUSA DA ENDOMETRIOSE

Olivia Basso Rocha
Marcos Antonio Batista de Carvalho Junior
Katheryne Lohany Barros Barbosa
Kleber Santiago Freitas
Livia do Carmo Silva
Gabriela Danelli Rosa
Jackeliny Garcia Costa

DOI 10.22533/at.ed.40420240617

CAPÍTULO 18 192

OBTENÇÃO DE SUBSTÂNCIAS INIBITÓRIAS SEMELHANTES ÀS BACTERIOCINAS POR *LACTOCOCCUS LACTIS* UTILIZANDO BAGAÇO DE CANA-DE-AÇÚCAR: EFEITO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA FRENTE A MICROORGANISMO CAUSADOR DE CÁRIE

Liz Caroline Mendes Alves
Ricardo Pinheiro de Souza Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.40420240618

CAPÍTULO 19 209

EFEITOS DO TOLUENO SOBRE O APARELHO RESPIRATÓRIO E REPRODUTOR DE RATOS WISTAR

Ana Rosa Crisci
Marcos Leandro Paoleli dos Santos
Paulo Henrique da Silva Santos
Ângelo Rafael Bueno Rosa
Betina Ferreira Lacerda
Wilson Roberto Malfará
Lucila Costa Zini Angelotti

DOI 10.22533/at.ed.40420240619

CAPÍTULO 20 221

ESTUDO DA INTERAÇÃO E ENSAIO DE MUTAGÊNESE VISANDO O COMPLEXO ENOS-CALMODULINA POR ABORDAGENS *IN SILICO*

Marcos Antonio Batista de Carvalho Júnior
Olivia Basso Rocha
Katheryne Lohany Barros Barbosa
Livia do Carmo Silva
Gabriela Danelli Rosa
Jackeliny Garcia Costa
Kleber Santiago Freitas

DOI 10.22533/at.ed.40420240620

CAPÍTULO 21 230

ESTUDO MORFOLÓGICO DO TESTÍCULO DE RATOS COM OBESIDADE HIPOTALÂMICA TRATADOS EM PLATAFORMA VIBRATÓRIA

Gabrielly de Barros
Fernando Antonio Briere
Suellen Ribeiro da Silva Scarton
Célia Cristina Leme Beu

DOI 10.22533/at.ed.40420240621

CAPÍTULO 22 235

ESTUDO MORFOMÉTRICO E ESTEREOLÓGICO EM PLACENTAS DE RATAS COM DIABETES MELLITUS GESTACIONAL INDUZIDO POR ESTREPTOZOTOCINA

Raquel de Mendonça Rosa-Castro

Izadora Renosto

Euro Marques Junior

DOI 10.22533/at.ed.40420240622

CAPÍTULO 23 249

RELAÇÃO ENTRE AGROTÓXICOS E CÂNCER: UMA ANÁLISE DO GLIFOSATO

Júlio César Silva de Souza

Tatianny de Assis Freitas Souza

DOI 10.22533/at.ed.40420240623

CAPÍTULO 24 261

ESTUDO DAS ALTERAÇÕES TÍMICAS RELACIONADAS COM A IDADE DURANTE A INFECÇÃO POR *TRYPANOSOMA CRUZI*

Rafaela Pravato Colato

Vânia Brazão

Fabricia Helena Santello

Andressa Duarte

José Clóvis do Prado Jr.

DOI 10.22533/at.ed.40420240624

CAPÍTULO 25 272

O POLIMORFISMO DO GENE GSTM1 EM PACIENTES COM ATEROSCLEROSE

Isabela Barros Lima

Andreia Marcelino Barbosa

Iasmim Ribeiro da Costa

Ulisses dos Santos Vilarinho

Lilian Castilho de Araújo Gianotti

Débora Acyole Rodrigues de Moraes

Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura

DOI 10.22533/at.ed.40420240625

CAPÍTULO 26 279

SÍFILIS GESTACIONAL: DESAFIOS ENFRENTADOS POR ENFERMEIROS E AGENTES COMUNITÁRIOS DE SAÚDE DA ATENÇÃO PRIMÁRIA

Mary Kathleen Marques Xavier

Tarciana Alves Menezes

Daniela de Aquino Freire

Thaís da Silva Oliveira

Juliana da Rocha Cabral

Andreza Cavalcanti Vasconcelos

Martha Sthefanie Borba Costa

Viviane de Souza Brandão Lima

DOI 10.22533/at.ed.40420240626

CAPÍTULO 27 289

OCORRÊNCIA DE FORAMINIFERA (PROTOCTISTA, GRANULORETICULOSA) NA PRAIA DE ITAGUÁ, UBATUBA, SP

Paulo Sergio de Sena
Ana Paula Barros de Jesus

DOI 10.22533/at.ed.40420240627

CAPÍTULO 28 295

INTERAÇÃO DE LECTINAS DE TOXOPLASMA GONDII COM RECEPTORES DO TIPO TOLL DE CÉLULAS NATURAL KILLER

Irislene Simões Brigo
Cássia Aparecida Sebastião
Cristina Ribeiro de Barros Cardoso
Maria Cristina Roque Antunes Barreira
Camila Figueiredo Pinzan

DOI 10.22533/at.ed.40420240628

SOBRE O ORGANIZADOR..... 297

ÍNDICE REMISSIVO 298

ESTUDO DAS ALTERAÇÕES TÍMICAS RELACIONADAS COM A IDADE DURANTE A INFECÇÃO POR *TRYPANOSOMA CRUZI*

Data de aceite: 18/06/2020

Rafaela Pravato Colato

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Ribeirão Preto (FCFRP-USP) – Universidade de
São Paulo, Departamento de Análises Clínicas
Toxicológicas e Bromatológicas, Ribeirão Preto-
SP.

Vânia Brazão

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Ribeirão Preto (FCFRP-USP) – Universidade de
São Paulo, Departamento de Análises Clínicas
Toxicológicas e Bromatológicas, Ribeirão Preto-
SP.

Fabricia Helena Santello

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Ribeirão Preto (FCFRP-USP) – Universidade de
São Paulo, Departamento de Análises Clínicas
Toxicológicas e Bromatológicas, Ribeirão Preto-
SP.

Andressa Duarte

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Ribeirão Preto (FCFRP-USP) – Universidade de
São Paulo, Departamento de Análises Clínicas
Toxicológicas e Bromatológicas, Ribeirão Preto-
SP.

José Clóvis do Prado Jr.

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Ribeirão Preto (FCFRP-USP) – Universidade de
São Paulo, Departamento de Análises Clínicas
Toxicológicas e Bromatológicas, Ribeirão Preto-
SP.

Nota: este trabalho é parte da Tese de Doutorado de Rafaela Pravato Colato, sob orientação de José Clóvis do Prado Jr.

RESUMO: Apesar de todo o avanço científico nas últimas décadas no sentido de desvendar os processos imunes do hospedeiro e a forma de evasão do parasita, a doença de Chagas ainda é um importante problema em saúde pública. A expectativa de vida no Brasil tem aumentado a cada ano e esse crescimento permite o surgimento de uma população idosa em risco de contrair a doença de Chagas. A resposta imunológica, assim como a maior parte das funções fisiológicas, diminui com a idade, sendo a explicação teórica do processo de envelhecimento um fator importante que envolve o processo de imunosenescência e maior produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) entre outros, que por sua vez podem estar relacionados com a progressão da doença de Chagas. Sabe-se que níveis elevados destes nos tecidos contribuem para o estresse oxidativo gerando danos teciduais que refletem na severidade da doença de Chagas. Portanto, o objetivo desta revisão foi discorrer sobre a literatura científica disponível, descrevendo os mecanismos celulares e moleculares envolvidos nas alterações da resposta imune ao longo da vida e seus reflexos frente à doença de Chagas.

Durante a evolução fisiopatológica da doença de Chagas no hospedeiro, além da resposta imune ineficiente e aumento do estresse oxidativo, ocorre uma diminuição da atividade de enzimas antioxidantes e comprometimento no processo de maturação celular intratímica, os quais afetam etapas essenciais no desenvolvimento dos timócitos e exportação de células T para a periferia. Além disso, destacam-se mudanças no perfil da produção de citocinas, como IL- β , TNF- α , IL-4, IL-6, e IL-10, que promovem implicações diretas na competência imunológica do organismo. Os resultados deste trabalho são de grande importância na elaboração de futuras intervenções imunoterapêuticas que visem proporcionar ao hospedeiro senescente um direcionamento eficiente da resposta imune durante a infecção. Portanto, estratégias que visem a promoção da longevidade e o envelhecimento saudável são fundamentais diante do progressivo envelhecimento populacional e nítida inversão da pirâmide etária.

PALAVRAS-CHAVE: Imunossenescência, *Trypanosoma cruzi*, Timo

ABSTRACT: In spite of all the scientific advances in the last decades in order to unveil the host's immune processes and the ways of parasite evasion, Chagas disease is still an important public health problem. In recent years, life expectancy in Brazil has increased and this growth allows the emergence of an elderly population at risk of contracting Chagas disease. The immune response, as well as most physiological functions, decreases with age, being the theoretical explanation of the aging process an important factor that involves immunosenescence and enhanced production of Reactive Oxygen Species (ROS), among others, which in turn, may be related to the progression of Chagas disease. It is known that high levels of ROS in the tissues contribute to oxidative stress, generating cell architecture damage that reflects on the severity of Chagas disease. Therefore, the aim of this review was to discuss the available scientific literature, describing the cellular and molecular mechanisms involved in altering the immune response throughout life and its reflexes facing Chagas disease. During the pathophysiological evolution of host's Chagas disease, besides the inefficient immune response and increased oxidative stress, there is a decrease in the activity of antioxidant enzymes and impairment in the process of intrathymic cell maturation, which affects essential stages in the development of thymocytes as well as the export of T cells to the periphery. In addition, changes in the profile of cytokine production are highlighted, such as IL- β , TNF- α , IL-4, IL-6, and IL-10, which display direct implications for the body's immune competence. The results of this work are of great importance in the elaboration of future immununo-therapeutic interventions that aim to provide the senescent host with an efficient targeting of the immune response during infection. Therefore, strategies aimed at promoting longevity and healthy aging are fundamental facing a progressive population aging and a sharp inversion of the age pyramid.

KEYWORDS: Immunosenescence, *Trypanosoma cruzi*, Thymus

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Chagas o Sistema Imune

A doença de Chagas ou tripanossomíase americana, tem como agente etiológico o flagelado digenético *Trypanosom cruzi* (*T. cruzi*), e é considerada uma das mais sérias doenças parasitárias. Dados recentes indicam que entre 6 e 8 milhões de pessoas encontram-se infectadas em todo o mundo, principalmente na América Latina, e cerca de 65 milhões de pessoas correm o risco de contraírem essa parasitose (CHAO et al., 2020; WHO - Chagas disease (American trypanosomiasis). O médico Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas (1909) foi o responsável pela descrição completa da doença parasitária, incluindo seu agente etiológico, vetor, reservatórios e animais de laboratório suscetíveis à infecção (COURA; BORGES-PEREIRA, 2012; URBINA, 2009).

O protozoário flagelado *T. cruzi* pertence à ordem Kinetoplastidae, família Trypanosomatidae, e possui como formas evolutivas os tripomastigotas metacíclicos (formas infectantes para o homem), epimastigotas (formas de multiplicação no vetor e em culturas de células), tripomastigotas sanguícolas e amastigotas (formas imóveis e de multiplicação nas células do hospedeiro) (NUNES et al., 2013). O ciclo vetorial, do tipo heteroxênico, tem início quando o inseto ingere as formas tripomastigotas circulantes, no momento da hematofagia em mamíferos infectados. Após multiplicação e metaciclogênese no tubo digestivo destes, tripomastigotas metacíclicos são eliminados em suas fezes podendo infectar novos hospedeiros vertebrados (BERN, 2015). Embora o Brasil tenha obtido o Certificado Internacional de Eliminação da Transmissão da Doença de Chagas pelo inseto *Triatoma infestans*, conferida pela Organização PanAmericana da Saúde (FERREIRA; SILVA, 2006), existem descrições da capacidade de repovoamento deste vetor, com identificação da espécie em países da América do Sul como Argentina, Bolívia, Paraguai e Peru (COURA, 2013). Além disso, existem outras espécies que se destacam como vetores do parasito, merecendo atenção especial *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma pseudomaculata* e *Panstrongylus megistus* (MUÑOZ-SARAVIA et al., 2012; RODRIGUES COURA, 2014). Outros mecanismos secundários de transmissão da doença, incluem: transfusão sanguínea, via congênita (em qualquer momento da gestação), transplante de órgãos, secreções, acidentes em laboratórios ou ainda através da ingestão de alimentos e bebidas contaminadas com o parasita (CHATELAIN; KONAR, 2015; PEDRA et al., 2011). Nas últimas décadas, em virtude da migração de indivíduos infectados, destaca-se a disseminação da doença para outros continentes e países não endêmicos (DIAS; COURA, 1997), com casos notificados da doença na Espanha, Estados Unidos e Austrália.

Durante a infecção aguda por *T. cruzi*, a maioria dos pacientes encontram-se assintomáticos, fato este que dificulta o diagnóstico neste período. Apresenta ainda poli sintomatologia inespecífica na fase inicial da doença, tais como febre, mal estar geral, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e linfocitose atípica (BERN, 2015). A taxa de mortalidade durante a fase aguda da infecção geralmente é baixa, em torno de 2-8%, atingindo em maior número crianças e pacientes imuno-comprometidos (CHATELAIN; KONAR, 2015; URBINA,

2015). No entanto, quando a forma de contágio acontece através da via oral, observam-se altas taxas de mortalidade (BERN, 2015; YOSHIDA; TYLER; LLEWELLYN, 2011). Os indivíduos chagásicos podem permanecer assintomáticos por vários anos, em um período de latência, denominado forma indeterminada da doença. Nessa fase, a sorologia e os testes parasitológicos são positivos, eletrocardiograma normal e coração, esôfago e cólon sem alterações anatomopatológicas (CHATELAIN; KONAR, 2015; MARIN-NETO; RASSI, 2009). Após este período de latência, dependendo do tipo de cepa e estado imunológico do hospedeiro, dentre outros fatores, cerca de 20 a 30% dos pacientes infectados irão desenvolver as manifestações clínicas da doença de Chagas na fase crônica, podendo apresentar alterações cardíacas e/ou digestivas (TEIXEIRA *et al.*, 2012; URBINA, 2015), sendo o acometimento cardíaco o mais prevalente no Brasil (PEDRA *et al.*, 2011).

Embora os mecanismos envolvidos ainda não estejam completamente esclarecidos, estudos sugerem que a resistência do hospedeiro, bem como os diferentes graus de severidade da doença de Chagas, são dependentes da eficiência da resposta imune do hospedeiro dirigida ao parasita. Portanto, a ação do sistema imunológico durante a fase aguda da infecção é essencial, a fim de controlar a replicação parasitária e limitar os danos teciduais durante a fase crônica. Componentes da imunidade inata e adquirida, juntamente com as células como macrófagos, células dendríticas, células *natural killer* (NK), células T CD4⁺ e CD8⁺, bem como a síntese de anticorpos por células B, conferem tal resistência durante a infecção por *T. cruzi*. (MARTINS *et al.*, 2004). A mobilização efetiva da resposta imune durante a fase aguda da doença de Chagas contribui para a redução significativa da carga parasitária sanguínea e diminuição dos ninhos teciduais. Entretanto, tal resposta não é capaz de eliminar totalmente o parasita do organismo do hospedeiro, contribuindo para o aparecimento das manifestações da fase crônica da infecção (BUSTAMANTE *et al.*, 2007).

1.2 Senescência, Imunossenescência e Doença de Chagas

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2018), no período de 2015 a 2050, a previsão é de que a população de indivíduos com mais de 60 anos duplicará de 12 para 22%. Tais modificações populacionais, aceleradas nos últimos 10 anos, também resultam em implicações econômicas, visto que grande parte destes idosos necessitará de atendimento médico constante (WICK *et al.*, 2000). De acordo com Christensen e colaboradores (1996), para indivíduos nascidos no século 21, a expectativa de vida deverá ultrapassar os 100 anos. No Brasil, as projeções indicam que, no período entre 2000 e 2050, a população de idosos deverá subir de 5,1% para 14,2%. Desta forma, em 2025, o país ocupará o sexto lugar entre os países com maior número de idosos (acima dos 60 anos), possuindo mais de 30 milhões de indivíduos nessa faixa etária (CHAIMOWICZ, 1997).

Dentre as bases teóricas propostas para explicar o processo de envelhecimento destacam-se importantes reduções tanto da atividade do sistema imune bem como das funções fisiológicas (AGOSTINHO, 2004). A terminologia imunossenescência descreve as disfunções do sistema imune que ocorrem com a progressão da idade, contribuindo para uma

maior prevalência de doenças infecciosas, parasitárias, autoimunes e crônico-degenerativas (SANSONI *et al.*, 2008; TARAZONA *et al.*, 2002). Esse processo é caracterizado por alterações quantitativas e/ou qualitativas nos componentes celulares e moleculares, os quais resultam em uma reduzida atividade do sistema imune (AW; SILVA; PALMER, 2007). Em oposição, outros estudos indicam que a imunossenescência é resultante de remodelamento contínuo, em que várias funções estão reduzidas, e outras permanecem inalteradas ou até mesmo aumentadas (FRANCESCHI *et al.*, 1996). Embora os mecanismos envolvidos nas complexas alterações que ocorrem com o progressivo envelhecimento ainda não estejam completamente esclarecidos, alguns autores destacam que a manutenção do estado pró-inflamatório crônico (FRANCESCHI *et al.*, 1996) tem importante participação neste processo. Portanto, o aumento na produção de citocinas, como IL-6, IL-7, TNF- α e outros fatores solúveis da inflamação, podem ser considerados prognósticos de morbidade e mortalidade no idoso (SANSONI *et al.*, 2008). Em nossos experimentos, observamos que o envelhecimento ocasionou um aumento nos níveis de TNF- α e TGF- β nos animais senis.

Com a progressão da idade, ocorrem importantes modificações nas funções dos neutrófilos, com alterações na quimiotaxia, apoptose e na sinalização de receptores, desencadeando declínios nas atividades fagocíticas e bactericidas destas células no local da infecção (PAWELEC, 2007). A morte celular programada de neutrófilos e macrófagos pode ocorrer de forma prematura, contribuindo para a reduzida atividade fagocitária observada no idoso (CRIGHTON; PUPPIONE, 2006). Além disso, os macrófagos apresentam menor capacidade de quimiotaxia e de produção de agentes oxidantes, bem como, diminuição da quantidade de precursores macrofágicos/monocíticos na medula óssea e a produção de moléculas de sinalização oriundas dessas células (SOLANA; PAWELEC; TARAZONA, 2006). De forma interessante, observamos uma supressão na população de macrófagos nos animais senis e infectados por *T. cruzi*, quando comparado aos animais pertencentes ao grupo jovem e infectado.

À medida que envelhecemos, ocorre um aumento da quantidade de células NK embora sua atividade esteja diminuída. A resposta de células NK às citocinas, por exemplo, se encontra reduzida, o que resulta no declínio da citotoxicidade celular e da síntese de citocinas e quimiocinas (KOCH *et al.*, 2006). Os resultados obtidos em nossos experimentos demonstraram que a senescência provocou uma tendência no declínio na população de células NK, porém não significativa, quando comparado aos animais do grupo jovem não infectado. Entretanto, nos animais senis infectados ou não, observamos uma diminuição significativa no percentual de células NKT, quando comparados aos animais jovens.

A inibição da linfopoiese B em indivíduos idosos tem sido descrita em vários estágios de desenvolvimento, desde as células hematopoiéticas até os estágios tardios da nova geração de células B. Sugere-se que as alterações da medula óssea que ocorrem a senescência contribuem para as anormalidades na geração dessas células, afetando não apenas a homeostase, mas também as suas funções (CANCRO *et al.*, 2009). As alterações nos linfócitos B ocasionadas pela idade incluem a redução de moléculas coestimulatórias, deficiências na sinalização do seu receptor e a diminuição da afinidade de imunoglobulinas

(AW; SILVA; PALMER, 2007).

A importância dos linfócitos B no mecanismo de resistência à infecção por *T. cruzi* foi mostrada no trabalho de Cardillo e colaboradores (2007), que ao infectarem animais geneticamente deficientes desse tipo celular, constataram que estes apresentaram maior suscetibilidade à infecção, com redução do infiltrado inflamatório e do número de linfócitos T de memória (CARDILLO *et al.*, 2007). O direcionamento da imunidade humoral é essencial no controle da infecção e a depleção de células B resulta no aumento da parasitemia, tornando os animais infectados menos resistentes à doença (PASCUTTI *et al.*, 2003). Nossos estudos confirmaram que o processo de envelhecimento afetou o percentual de linfócitos B quando comparados aos animais jovens.

Com relação às células dendríticas, consideradas elo importante entre a imunidade inata e a adaptativa, embora estudos apontem que as resposta destas células às citocinas não sofram alterações significantes com o envelhecimento, as células dos idosos produzem maiores proporções de IL-6 e TNF- α (PAWELEC, 2007). Por outro lado, há relatos de que as células dendríticas apresentem falha na geração da resposta antiinflamatória, o que pode justificar o paradoxo existente entre o aumento da inflamação e o envelhecimento humano (VASTO; MALAVOLTA; PAWELEC, 2006).

Uma das principais alterações do sistema imune diante da senescência é a redução do número de células T *naïve*, resultado da progressiva involução tímica e subsequente redução na concentração dos hormônios envolvidos na maturação de células T (DORIA; FRASCA; COVELLI, 1992), bem como da modulação das populações leucocitárias. Nesse contexto, a alteração na homeostasia das células T é evento central crítico para as demais modificações observadas na imunidade adquirida em decorrência do envelhecimento. Tal processo ocorre paralelamente às alterações na capacidade de ativação, proliferação e diferenciação das células T *naïve* em células T efetoras (BORASCHI *et al.*, 2013), as quais desempenham funções especializadas, tais como, a secreção de citocinas, reconhecimento e eliminação de patógenos, ativação de macrófagos e células B (SIMPSON, 2011). Isso contribui para uma maior incidência de doenças infecciosas, parasitárias, autoimunes e crônico-degenerativas (SANSONI *et al.*, 2008). Corroborando o trabalho acima descrito, evidenciamos em nossos estudos um declínio no percentual de células TCD4⁺ nos animais senis infectados ou não, quando comparado aos animais do grupo jovem infectado e não infectado.

A resposta imune adaptativa, comandada por linfócitos T CD4⁺ que promovem e direcionam os mecanismos de defesa efetores, como produção de interleucinas, ativação de fagócitos, proliferação de linfócitos B e T CD8⁺ também é essencial para o controle da replicação intracelular do parasita (BRENER; GAZZINELLI, 1997). As células T CD8⁺ quando ativadas, desenvolvem uma atividade citotóxica e específica que resulta na morte das células do hospedeiro que se encontram infectadas por *T. cruzi* (MARTIN; TARLETON, 2004). Ferraz e colegas (2009) demonstraram que camundongos *knockout* deficientes em linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ são mais suscetíveis à infecção por *T. cruzi*, apresentando parasitemia elevada e altas taxas de mortalidade.

A severa atrofia tímica, presente na fase aguda da doença de Chagas, é caracterizada,

principalmente, pela intensa depleção de timócitos corticais imaturos, estando diretamente relacionada com altos níveis plasmáticos de glicocorticóides. De acordo com estudos em humanos, embora ocorra um declínio gradual dos timócitos ao longo da vida, essa redução nos espaços epiteliais tímicos é evidenciada já no primeiro ano de vida do indivíduo, atingindo o nível de 75% de redução na meia-idade (STEINMANN; KLAUS; MÜLLER-HERMELINK, 1985). Além da perda de timócitos e massa linfocitária, as alterações que ocorrem com o processo de envelhecimento, incluem mudanças na arquitetura e tamanho do órgão (PALMER, 2013), com deposição de quantidades crescentes de tecido adiposo no parênquima do timo (DIXIT, 2010), contribuindo para uma maior incidência de doenças infecciosas, parasitárias, autoimunes e crônico-degenerativas (SANSONI *et al.*, 2008). De acordo com o descrito, observamos no presente estudo, que os animais senis (com ou sem infecção) apresentaram uma redução acentuada no peso do timo, bem como no número de timócitos, quando comparados aos animais jovens.

Além da involução do timo, a alteração no processo de diferenciação de timócitos é um fator importante que pode também estar envolvido com as disfunções do sistema imune relacionadas com a idade. Estudos destacam que o processo de envelhecimento é acompanhado por um bloqueio idade-dependente nos precursores de linfócitos T, afetando principalmente os timócitos imaturos duplo-negativos (DN) (PHILLIPS *et al.*, 2004), ou seja, regula negativamente a transição DN1-DN2, promovendo um aumento na proporção das subpopulações de timócitos DN1, com consequente redução nas subpopulações de timócitos DN2 e DN3 (HENG *et al.*, 2005). De forma interessante, foi relatada por alguns autores que a expressão de CD3, dentro do compartimento de células DN, aumenta com a idade. Tais alterações neste importante órgão linfóide podem afetar diretamente a geração de timócitos duplo positivos (DP), induzindo alterações nas fases seguintes da timopoiese, bem como na exportação de células T para a periferia do sistema imune. Corroborando com os estudos previamente citados, demonstramos em nossos experimentos que os animais senis, infectados ou não, apresentaram um aumento nas subpopulações de timócitos DN1, que foi associado a uma importante redução nas subpopulações de timócitos DN3, DN4 e DP, quando comparado aos animais pertencentes aos grupos jovens. Adicionalmente, uma significativa expansão de timócitos CD3⁺DN foi observada nos animais senis, em comparação aos animais jovens não infectados, confirmando que a senescência por si resulta em alteração na população de timócitos DN.

Pesquisas demonstraram que o envelhecimento também está associado com as reações deletérias que ocorrem continuamente nas células e nos tecidos provocadas pelo aumento dos radicais livres, e estes contribuem para a progressão da senescência (HARMAN, 1981). As EROs podem ativar as vias de sinalização inflamatória intracelular, promovendo a migração de células inflamatórias através da barreira endotelial, levando à liberação de mediadores inflamatórios em vários tecidos (MARTINON, 2010), incluindo citocinas produzidas pela ativação de fatores de transcrição regulados por redox, como fator Nuclear kappa B (NF-κB) (CRISTOFANON *et al.*, 2009; KIM *et al.*, 2008). Além disso, as EROs estão envolvidas aos danos associados a idade e a macromoléculas, tais como, proteínas,

lípidos e ácidos nucleicos, levando à peroxidação lipídica e mutações no DNA (VALKO *et al.*, 2007), resultando em estresse e desencadeamento de diversas doenças. A infecção por *T. cruzi* também induz um aumento da produção de EROs (MACHADO-SILVA *et al.*, 2016), que pode reagir com o ácido araquidônico excessivo. Nossos resultados mostraram que os animais senis e infectados apresentaram níveis aumentados das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), quando comparados aos seus controles, evidenciado o aumento na peroxidação lipídica.

A senescência desencadeou alterações no compartimento tímico, afetando etapas essenciais no desenvolvimento dos timócitos e exportação de células T para a periferia, com consequentes implicações diretas na competência imunológica do organismo.

CONCLUSÃO

Com o presente estudo, conseguimos avançar na compreensão dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos nas modificações da imunidade ao longo da vida e seus reflexos frente à doença de Chagas. Inúmeras alterações foram observadas, incluindo resposta imune ineficiente, aumento do estresse oxidativo e comprometimento no processo de maturação celular intratímica, os quais afetam etapas essenciais no desenvolvimento dos timócitos e exportação de células T para a periferia. Além disso, foram observadas mudanças no perfil da produção de citocinas, como TGF- β , IL-2, IL-12, IL-17 e TNF- α , que promoveram implicações diretas na competência imunológica do organismo. Os resultados deste trabalho são de grande importância na elaboração de futuras intervenções imunoterapêuticas que visem proporcionar ao hospedeiro um direcionamento eficiente da resposta imune durante a infecção. Portanto, estratégias que proporcionem a promoção da longevidade e o envelhecimento saudável são fundamentais diante do progressivo envelhecimento populacional e nítida inversão da pirâmide etária.

AGRADECIMENTOS

À Amanda Goulart, Carlos Tirapelli, Cristiana Gonzalez, Fabiana Rossetto, Gabriel Tavares, Georgius, José Antunes, Natália Gonzaga e Pedro Sampaio pelas contribuições neste estudo. À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), sob o processo de número 2014/ 00303-6 pelo apoio financeiro para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

AGOSTINHO, P. Perspectiva psicossomática do envelhecimento. **Revista Portuguesa de Psicossomática**, v. 6, n. 1, 2004.

ALIBERTI, J. C. et al. Interleukin-12 mediates resistance to *Trypanosoma cruzi* in mice and is produced by murine macrophages in response to live trypomastigotes. **Infection and Immunity**, v. 64, n. 6, p. 1961–1967, jun. 1996.

- AW, D.; SILVA, A. B.; PALMER, D. B. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. **Immunology**, v. 120, n. 4, p. 435–446, 1 abr. 2007.
- BERN, C. Chagas' Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 5, p. 456–466, 30 jul. 2015.
- BORASCHI, D. et al. The gracefully aging immune system. **Science Translational Medicine**, v. 5, n. 185, p. 185ps8, 15 maio 2013.
- BRENER, Z.; GAZZINELLI, R. T. Immunological control of *Trypanosoma cruzi* infection and pathogenesis of Chagas' disease. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 114, n. 2, p. 103–110, out. 1997.
- BUSTAMANTE, J. M. et al. Reinfections and *Trypanosoma cruzi* strains can determine the prognosis of the chronic chagasic cardiopathy in mice. **Parasitology Research**, v. 100, n. 6, p. 1407–1410, maio 2007.
- CANCRO, M. P. et al. B cells and aging: molecules and mechanisms. **Trends in Immunology**, v. 30, n. 7, p. 313–318, jul. 2009.
- CARDILLO, F. et al. B cells modulate T cells so as to favour T helper type 1 and CD8+ T-cell responses in the acute phase of *Trypanosoma cruzi* infection. **Immunology**, v. 122, n. 4, p. 584–595, dez. 2007.
- CHAIMOWICZ, F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. **Revista de Saúde Pública**, v. 31, n. 2, p. 184–200, abr. 1997.
- CHAO, C.; LEONE, J. L.; VIGLIANO, C. A. Chagas disease: Historic perspective. **Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 5, p. 165689, 27 jan. 2020.
- CHATELAIN, E.; KONAR, N. Translational challenges of animal models in Chagas disease drug development: a review. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 4807–4823, 19 ago. 2015.
- CHRISTENSEN, K.; VAUPEL, J. W. Determinants of longevity: genetic, environmental and medical factors. **Journal of Internal Medicine**, v. 240, n. 6, p. 333–341, 1996.
- COURA, J. R. Chagas disease: control, elimination and eradication. Is it possible? **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 8, p. 962–967, dez. 2013.
- COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA, J. Chagas disease: What is known and what should be improved: a systemic review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 3, p. 286–296, jun. 2012.
- COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA, J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. **Acta Tropica**, v. 115, n. 1–2, p. 5–13, [s.d.].
- CRIGHTON, M. H.; PUPPIONE, A. A. Geriatric neutrophils: implications for older adults. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 22, n. 1, p. 3–9, fev. 2006.
- CRISTOFANON, S. et al. Oxidative, multistep activation of the noncanonical NF-kappaB pathway via disulfide Bcl-3/p50 complex. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 23, n. 1, p. 45–57, jan. 2009.
- DIAS, J. C. P.; COURA, J. R. **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral**. [s.l.] Editora FIOCRUZ, 1997.
- DIXIT, V. D. Thymic fatness and approaches to enhance thymopoietic fitness in aging. **Current opinion in immunology**, v. 22, n. 4, p. 521–528, ago. 2010.
- DORIA, G.; FRASCA, D.; COVELLI, V. An Immunological Approach to Aging. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 673, n. 1, p. 226–230, 1 dez. 1992.

FERREIRA, I. DE L. M.; SILVA, T. P. T. E. Transmission elimination of Chagas' disease by *Triatoma infestans* in Brazil: an historical fact. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 5, p. 507–509, out. 2006.

FRANCESCHI, C. et al. Successful immunosenescence and the remodelling of immune responses with ageing. **Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 11 Suppl 9, p. 18–25, 1996.

HARMAN, D. The aging process. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 78, n. 11, p. 7124–7128, nov. 1981.

HENG, T. S. P. et al. Effects of Castration on Thymocyte Development in Two Different Models of Thymic Involution. **The Journal of Immunology**, v. 175, n. 5, p. 2982–2993, 1 set. 2005.

KIM, H. et al. TNF- α -induced up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 is regulated by a Rac-ROS-dependent cascade in human airway epithelial cells. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 40, n. 2, p. 167–175, 30 abr. 2008.

KOCH, S. et al. Human cytomegalovirus infection and T cell immunosenescence: a mini review. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 127, n. 6, p. 538–543, jun. 2006.

MACHADO-SILVA, A. et al. How *Trypanosoma cruzi* deals with oxidative stress: Antioxidant defence and DNA repair pathways. **Mutation Research. Reviews in Mutation Research**, v. 767, p. 8–22, mar. 2016.

MAMELAK, M. Alzheimer's disease, oxidative stress and gamma-hydroxybutyrate. **Neurobiology of Aging**, v. 28, n. 9, p. 1340–1360, set. 2007.

MARIN-NETO, J. A.; RASSI, A. Update on Chagas heart disease on the first centenary of its discovery. **Revista Espanola De Cardiologia**, v. 62, n. 11, p. 1211–1216, nov. 2009.

MARTIN, D.; TARLETON, R. Generation, specificity, and function of CD8⁺ T cells in *Trypanosoma cruzi* infection. **Immunological Reviews**, v. 201, n. 1, p. 304–317, 1 out. 2004.

MARTINON, F. Signaling by ROS drives inflammasome activation. **European Journal of Immunology**, v. 40, n. 3, p. 616–619, mar. 2010.

MARTINS, G. A. et al. CD28 is required for T cell activation and IFN- γ production by CD4⁺ and CD8⁺ T cells in response to *Trypanosoma cruzi* infection. **Microbes and Infection**, v. 6, n. 13, p. 1133–1144, nov. 2004.

MAYER, B.; HEMMENS, B. Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 22, n. 12, p. 477–481, dez. 1997.

NUNES, M. C. P. et al. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 9, p. 767–776, 27 ago. 2013.

OLIVERA, M. J. et al. Risk factors for treatment interruption and severe adverse effects to benznidazole in adult patients with Chagas disease. **PLOS ONE**, v. 12, n. 9, p. e0185033, 26 set. 2017.

PALMER, D. B. The effect of age on thymic function. **Frontiers in Immunology**, v. 4, p. 316, 7 out. 2013.

PASCUTTI, M. F. et al. Age-related increase in resistance to acute *Trypanosoma cruzi* infection in rats is associated with an appropriate antibody response. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 58, n. 2, p. 173–179, ago. 2003.

PAWELEC, G. Immunosenescence comes of age. Symposium on Aging Research in Immunology: The Impact

of Genomics. **EMBO Reports**, v. 8, n. 3, p. 220–223, mar. 2007.

PEDRA, R. DE A. et al. Desafio em saúde pública: tratamento etiológico da doença de Chagas na fase crônica. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 13, n. 2, p. 5–9, 27 jun. 2011.

PHILLIPS, J. A. et al. IL-7 Gene Therapy in Aging Restores Early Thymopoiesis without Reversing Involution. **The Journal of Immunology**, v. 173, n. 8, p. 4867–4874, 15 out. 2004.

RODRIGUES COURA, J. The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions - A comprehensive review. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 0, 2 dez. 2014.

SANSONI, P. et al. The immune system in extreme longevity. **Experimental Gerontology**, Centenarians in Italy. v. 43, n. 2, p. 61–65, 1 fev. 2008.

SIMPSON, R. J. Aging, persistent viral infections, and immunosenescence: can exercise “make space”? **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 39, n. 1, p. 23–33, jan. 2011.

SOLANA, R.; PAWELEC, G.; TARAZONA, R. Aging and innate immunity. **Immunity**, v. 24, n. 5, p. 491–494, maio 2006.

STEINMANN, G. G.; KLAUS, B.; MÜLLER-HERMELINK, H.-K. The Involution of the Ageing Human Thymic Epithelium is Independent of Puberty. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 22, n. 5, p. 563–575, 1 nov. 1985.

TAKEDA, K.; AKIRA, S. Toll-like receptors in innate immunity. **International Immunology**, v. 17, n. 1, p. 1–14, jan. 2005.

TARAZONA, R. et al. Basic biology and clinical impact of immunosenescence. **Experimental Gerontology**, v. 37, n. 2–3, p. 183–189, mar. 2002.

TEIXEIRA, D. E. et al. Interactive Multimedia to Teach the Life Cycle of *Trypanosoma cruzi*, the Causative Agent of Chagas Disease. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 8, 28 ago. 2012.

URBINA, J. A. Recent Clinical Trials for the Etiological Treatment of Chronic Chagas Disease: Advances, Challenges and Perspectives. **Journal of Eukaryotic Microbiology**, v. 62, n. 1, p. 149–156, 1 jan. 2015.

VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, n. 1, p. 44–84, 1 jan. 2007.

VASTO, S.; MALAVOLTA, M.; PAWELEC, G. Age and immunity. **Immunity & Ageing: I & A**, v. 3, p. 2, 24 fev. 2006.

WHO I Chagas disease (American trypanosomiasis). Disponível em: <<http://www.who.int/chagas/en/>>. Acesso em: 2 maio. 2018.

WICK, G. et al. Diseases of aging. **Vaccine**, v. 18, n. 16, p. 1567–1583, 25 fev. 2000.

WHO I Ageing and health. Disponível em: <<http://www.who.int/ageing-and-health/>>. Acesso em: 2 março. 2020.

YOSHIDA, N.; TYLER, K. M.; LLEWELLYN, M. S. Invasion mechanisms among emerging food-borne protozoan parasites. **Trends in Parasitology**, v. 27, n. 10, p. 459–466, out. 2011.