



SELMO CARLOS GONÇALVES

***ULUMOIDES DERMESTÓIDES, ATIVIDADE ANTIASMÁTICA E
OUTRAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS (UMA REVISÃO).***

INCONFIDENTES - MG

2015

SELMO CARLOS GONÇALVES

***ULUMOIDES* *DERMESTÓIDES*, ATIVIDADE ANTIASMÁTICA E
OUTRAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS (UMA REVISÃO).**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para a aprovação
na disciplina de Monografia do curso de
Licenciatura em Ciências Biológicas do
Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do Sul de Minas Gerais - Câmpus
Inconfidentes.

Orientadora: Prof. *Esp.* Barbara Marianne Maduro

INCONFIDENTES - MG

2015

SELMO CARLOS GONÇALVES

***ULUMOIDES DERMESTÓIDES, ATIVIDADE ANTIASMÁTICA E
OUTRAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS (UMA REVISÃO).***

Data de aprovação: 14 de Maio de 2015

**PROF. *ESP.* BARBARA MARIANNE MADURO
(IFSULDEMINAS - Câmpus Inconfidentes)**

**PROF. *DSc.* WALLACE RIBEIRO CORREA
(IFSULDEMINAS - Câmpus Inconfidentes)**

**Prof. *DSc.* JORGE ALEXANDRE NOGUEIRA SANTOS
(IFSULDEMINAS - Câmpus Inconfidentes)**

Dedico este trabalho ao senhor Paulo Bueno Gonçalves, meu pai, o agricultor, que em 1972 trouxe a semente de bucha vegetal pra esta cidade que juntamente com minha mãe Ivanildes de Almeida Gonçalves e seu sobrinho Aparecido Bueno Gonçalves deram inicio a lavoura que persiste em nosso solo até os dias de hoje.

AGRADECIMENTOS

- 1- Prof. *MSc.* Barbara Marianne Maduro, pela atenção e dedicação prestadas na realização deste trabalho, pela paciência e compreensão. Pela disponibilidade, carinho, atenção e amizade.
- 2- Prof. *DSc.* Wallace Ribeiro Correa que sempre tem estado presente na vida acadêmica dos alunos, como grande amigo e companheiro.
- 3- Prof. *DSc.* Jorge Alexandre Nogueira Santos pela amizade, dedicação e colaboração neste trabalho compartilhando informações e conhecimentos.
- 4- Prof. *DSc.* Luiz Carlos Dias da Rocha e ao Prof. *DSc.* Alison Geraldo Pacheco pelo apoio no projeto compartilhando parte do conhecimento necessário a este trabalho.
- 5- À minha amiga Adriana Dalló Rodrigues Barbosa que incentiva e acredita que este projeto possa gerar um estudo próspero e de qualidade.
- 6- Aos amigos Daniel Vilas Boas, Juliana Cezar, Ana Paula Moterani, Rosane Zucconi, Ana Maria de Oliveira, Cris Rodrigues e Adolfo Moraes entre tantos, pela paciência, carinho, atenção, ajuda e amizade.
- 7- A minha família, em especial meu sobrinho Samuel que acompanhou essa jornada.
- 8- A INCETEC que participou deste projeto do qual fomos parceiros no início deste trabalho.

- 9- A própria vida por proporcionar uma chance de estudar e lutar para uma educação melhor, da qual, geramos pessoas melhores e um mundo mais humano.

- 10- E a todos que direta e indiretamente acompanharam e ou participaram da realização deste trabalho dando apoio de diversas maneiras

RESUMO

Desde os primórdios, o homem se vê na busca incansável por substâncias naturais que possam ser usadas como solução ou alívio para diversos males. O inseto da espécie *U. dermestóides* tem sido alvo de importantes estudos sobre os metabólitos secundários produzidos por glândulas endógenas ou glândulas cuticulares. Tais metabólitos são usados por este inseto para diversas atividades como a defesa, antimicrobica, entre outros. Algumas comunidades na América Latina e Ásia fazem o uso deste inseto ingerindo-o de diversas maneiras: vivos, chás, infusões e outros. Por pertencer à ordem dos Coleópteros, esta prática de ingestão deste inseto é denominada Coleoterapia. No Brasil, este inseto fora introduzido por grãos trazidos por colonizadores e por sacerdotes da Igreja Católica praticantes da Coleoterapia. Pelo conhecimento empírico ou conhecimento popular, há relatos de atenuações de sintomas e melhora no quadro clínico de diversas doenças. Por estes relatos cientistas passaram a estudar os metabólitos secundários produzidos por esta espécie, caracterizando os compostos presentes e testando seus efeitos no organismo humano como atividade antiasmática, entre outros. A asma é uma doença das vias aéreas inferiores, de caráter reversível e apresentando hiperreatividade brônquica em resposta a diferentes estímulos sendo representadas de duas formas. A forma extrínseca causada pela hipersensibilidade das vias aéreas é desencadeada por alérgenos externos como pólen, poeira e outros. A forma intrínseca é caracterizada pela obstrução das vias aéreas e está associada a infecções. A asma caracteriza-se pelo processo multicelular que envolve as células do sistema imunológico e expressão de genes que codificam agentes inflamatórios. Nos metabólitos secundários produzidos por *U. dermestóides*, compostos como quinonas, hidrocarbonetos e ácidos graxos foram identificados e diversos testes de ação biológica foram realizados. Foram apontados em testes in vivo com ratos efeitos anti-inflamatórios em inflamação induzida e em células PBMC efeitos imunomoduladores impedindo a proliferação celular. Testes realizados para avaliar

atividades de citotoxicidade, genotoxicidade e imunossupressora, resultaram em danos ao DNA impedindo o desenvolvimento de células cancerígenas do pulmão. Extratos hexânico e metanólico tiveram efeitos irritante e anti-irritante atribuídos a componentes presentes nos metabólitos produzidos por esta espécie. Efeitos de depressão no SNC, comparados a medicamentos sintéticos, foram percebidos em estudos com camundongos albinos. No estudo de casos em pessoas com sintomas e crises de asma, fora relatado melhoras na recuperação dos pacientes. As substâncias caracterizadas são significativas em processos de forte atividade biológica, sendo seus componentes merecedores de estudos mais aprofundados. O objetivo do presente trabalho é apresentar uma compilação de dados sobre as atividades antiasmática e outras atividades biológicas dos metabólitos secundários produzidos pelo inseto *Ulumoides dermestóides*.

RESUMEN

Desde el comienzo, el hombre se encuentra en una busca implacable por sustancias naturales que puedan ser utilizadas como solución para sanar varios males. En este sentido, el insecto *U. Dermestoides* ha sido el objetivo principal de importantes estudios sobre los compuestos secundarios producidos por glándulas o presentes en su cutícula que son utilizadas por este insecto para varias actividades como la defensa y antimicrobica. Algunos grupos de personas ingieren este insecto de variadas maneras: vivos, tés, infusiones y otros. Este ejercicio tiene el nombre de Coleoterapia, ya que este insecto pertenece a la orden de los coleopteros. En Brasil ha sido introducido por los curas de la iglesia Católica y por los granos que han traído los colonizadores. Con el conocimiento empírico o conocimiento popular, relatos de cura de varias enfermedades, como por ejemplo, el asma, llevaron a los científicos a profundizar los estudios sobre los compuestos producidos por esta especie para sanar el asma. El asma es una enfermedad de las vías respiratorias inferiores, que se puede revertir y presentar hiperreactividad bronquial en respuesta a distintos estímulos. La manera extrínseca causada por la hipersensibilidad de las vías respiratorias es desencadenada por alérgenos externos como el polen, polvo y otros. La manera extrínseca es caracterizada pela obstrucción de las vías respiratorias y esta afiliada a infecciones. El asma se caracteriza por el proceso multicelular que implica las células del sistema inmunológico y expresión de genes inflamatorios. Los estudios sobre los compuestos que son encontrados en el *U. dermestóides* avanzan para su actividad biológica (incluso en el combate el asma), caracterización de las sustancias presentes y efectos en el organismo humano. Sustancias como las quinonas, hidrocarburos y ácidos grasos fueron identificados por la cromatografía de gases, acoplada a espectrometría de masas. Varias pruebas de acción biológica fueran realizadas en las sustancias producidas por los *U. dermestóides* como actividades anti-inflamatorias, citotóxica, genotóxicas, inmunomoduladoras, depresores del sistema nervioso central, molestos y estudio

de casos en pacientes con el asma. El compuesto secundario de *U. dermestóides* ha sido apuntado en las pruebas in vitro con expresiones significativas en las actividades de citotoxicidad y genotoxicidad resultando daño al ADN. En las actividades inmunosupresoras impidiendo el desarrollo de las células estudiadas. Las pesquisas in vivo guían para varios efectos positivos en las actividades anti-inflamatorias que apuntan grandes mejoras en el proceso de inflamación inducida a los ratos. Efectos de depresión en SNC han sido notados en estudios con ratones albinos comparados a los efectos de medicamentos sintéticos. En los estudios de casos en personas con síntomas y ataques del asma, fue reportado mejoras en la recuperación de los pacientes. Sustancias caracterizadas con significativas en fuertes procesos de actividad biológica y sus componentes dignos de mayor estudio. El objetivo de este estudio es presentar una recopilación de datos sobre las actividades biológicas de los metabolitos secundarios producidos por insectos *U. dermestóides*.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	14
REVISÃO DE LITERATURA.....	16
INFLAMAÇÃO.....	20
ASMA.....	22
<i>ULUMOIDES DERMESTÓIDES</i>	25
COMPOSTOS PRODUZIDOS POR <i>Ulumoides dermestóides</i>	31
ATIVIDADE BIOLÓGICA.....	40
ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE QUINONAS.....	44
ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE HIDROCARBONETOS.....	48
ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE ACIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS.....	53
ESTUDOS E TESTES REALIZADOS DE ATIVIDADES BIOLÓGICAS COM METABÓLITOS SECUNDARIOS PRODUZIDO POR <i>Ulumoides dermestóides</i>	56
1 - Estudos anti-inflamatório <i>in vivo</i> em ratos e imunomodulador <i>in vitro</i> em células PBMC.....	56
2- Estudos de propriedades citotóxicas, genotóxicas e imunossupressoras.....	57
3 - Estudos sobre efeito irritante com extrato hexânico e extrato metanólico.....	58
4 - Estudos para investigação do efeito depressor sobre o SNC em camundongos albinos.....	59
5 - Estudos <i>in vivo</i> em Seres Humanos.....	61
RESULTADOS.....	63
CONCLUSÃO.....	67
BIBLIOGRAFIA.....	68
GLOSSÁRIO.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS

AA – Acido Araquidônico.

AG – Ácidos Graxos.

AGE – Ácidos Graxos Essenciais.

AHR – Receptor Aril Hidrocarboneto.

AG – Ácidos graxos.

AGM – Ácidos Graxos Monoinsaturados.

AGPI – Ácidos Graxos Polinsaturados.

AGPI-CL – Ácidos Graxos Poli-insaturados de Cadeia Longa.

AGPI - CML – Ácidos Graxos Poli-insaturados de Cadeia Muito Longa.

AL – Ácido Linoléico.

ALN – Ácido alfa linolênico.

AMPc – Adenosina Monofosfato Cíclico.

APCs – Células Apresentadoras de Antígeno.

ARNT – AHR translocador.

ATP – Trifosfato de Adenosina.

CAM – Moléculas de adesão.

CD4+ - Linfócitos T.

CGC-MS – Cromatografia Gasosa - espectrometria de massa

CO₂ – Gás Carbônico.

COA – Coenzimas.

COV – Compostos Orgânicos Voláteis.

COX – Ciclogenase.

CP450 – Complexo enzimático

CYP 2E1 HEPÁTICA – Enzimas do Citocromo C.

DHA – Ácido Docosapentanóico.

EBQ – Etil-1,4-benzoquinona.

EPA – Ácido Eicosapentanóico.
ERO – Espécies Reativas de Oxigênio.
H₂O₂ – Peróxido de Hidrogênio.
HA – Hidrocarbonetos Aromáticos.
HO – Hidroxila.
HPA – Hidrocarboneto policíclico aromático
IgE – Imunoglobulina E.
IL – Interleucina.
LNA – Ácido Alfa-Linolênico.
LOX – Lipo-Oxigenase.
LT – Leucotrienos.
MBQ – Metilbenzoquinona.
MN – Células Mononucleares.
MPO – Enzima Mieloperoxidase.
NADPH – Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina.
NF – Fator de Transcrição.
NK – Células Natural Killer.
O₂ – Superóxido.
PBMC – Células Mononucleares de Sangue Periféricas.
PCI – Prosta-ciclinas
PG – Prostaglandinas.
PMN – Células Poliformonucleares.
SNA – Sistema nervoso autônomo.
SNC – sistema nervoso central
SPME – Microextração em Fase Sólida.
SRS-A – Substancias de Ação Lenta.
TNF – Citocina Fator de Necrose Tumoral.
TH₂ – Linfócitos.
TX – Tromboxina
ω-3 – Ácido graxo ômega-3
ω-6 – Ácido graxo ômega-6

INTRODUÇÃO

Ao desbravarmos o mundo do conhecimento popular a procura de informações que possam suprir-nos diversas necessidades, partilhamos de experiências fantásticas. Em várias partes do mundo, inúmeras pessoas utilizam o conhecimento empírico ou popular em busca de solução para diversos males através do uso de produtos naturais como plantas, frutos e sementes. A utilização de medicamentos fitoterápicos atrai um grande percentual de pessoas que buscam alívio para doenças a partir de produtos naturais, sendo estudada gradativamente e revelando resultados satisfatórios (Dossey, 2010).

Sabe-se que desde eras remotas, o homem faz uso de diversas plantas para tratamentos e alívios de enfermidades, havendo ainda, uma época em que mulheres eram queimadas na fogueira por manipular certas substâncias naturais e as oferecer como alívio de diversos males.

Durante as colonizações, o homem partiu em busca de novas terras e especiarias, ampliando o conhecimento por novos produtos que viriam a ser úteis, principalmente, à saúde humana. Na era do descobrimento do Brasil, os colonizadores se depararam com uma vasta diversidade de produtos naturais, como por exemplo, os corantes. Índios usavam plantas, sementes e demais derivados da natureza para a cicatrização de feridas no corpo, para pintura de suas peles, entre outros fins. Os próprios colonizadores foram alvos do curare, um composto orgânico venenoso extraído de plantas e usado na ponta das flechas e lanças para a caça (Pinto, 1995).

Inúmeros recursos explorados na natureza representaram mais tarde, um grande potencial para usos farmacológicos, trazendo ao decorrer da história da ciência, o conhecimento popular, o qual foi e é útil para a medicina moderna, criando uma atmosfera de estudos bem consolidados sobre substâncias presentes na natureza e utilizados como medicamentos (Alves & Alves, 2011).

A partir de meados do século XVIII, com a Revolução Industrial aumentou-se a poluição do ar. A queima do carvão mineral despejava na atmosfera das cidades industriais

européias toneladas de poluentes. Deste momento em diante, o ser humano teve que conviver com o ar poluído e com todos os prejuízos advindos deste “progresso”. Com isso, a saúde do ser humano passou a ser afetada pela poluição. Hoje, doenças respiratórias como a bronquite, rinite alérgica, alergias e asma, levam milhares de pessoas aos hospitais todos os anos. A queima de combustíveis fósseis geradores de gases poluentes como o monóxido e o dióxido de carbono passaram então a prejudicar o aparelho respiratório dos seres humanos. A qualidade de vida tornou-se um conceito relevante e amplamente discutido na área da saúde, relacionando-a com o aumento da expectativa de vida e conseqüentemente da prevalência de doenças crônicas, como as que afetam o sistema respiratório.

Em busca de melhoria desta qualidade de vida os seres humanos buscam soluções a partir de substâncias advindas da natureza. Estudos têm demonstrado a eficácia e o valor de plantas capazes de produzirem um grande número de produtos naturais biologicamente ativos (Dossey, 2010). Mesmo com a grande diversidade de metabólitos secundários produzidos e presente na natureza, estes estudos se encontram longe de serem findados (Trigo, *et al*, 2000).

Estas substâncias usadas para diferentes adaptações ecológicas com o meio ambiente representam grande interesse de estudos da Ecologia Química. Ecologia Química é o estudo de como substâncias orgânicas medeiam as interações entre organismos (Dossey, 2010). Segundo Trigo *et al*, 2000, Ecologia foi definida em 1866 por Ernst Haeckel como a ciência que estuda interações entre os organismos e entre os organismos e seu ambiente. O estudo de substâncias químicas mediadoras de interações entre organismos é chamado de Ecologia Química e somente no final do século XVIII, as interações entre plantas e insetos começaram a ser estudadas por esta área.

REVISÃO DE LITERATURA

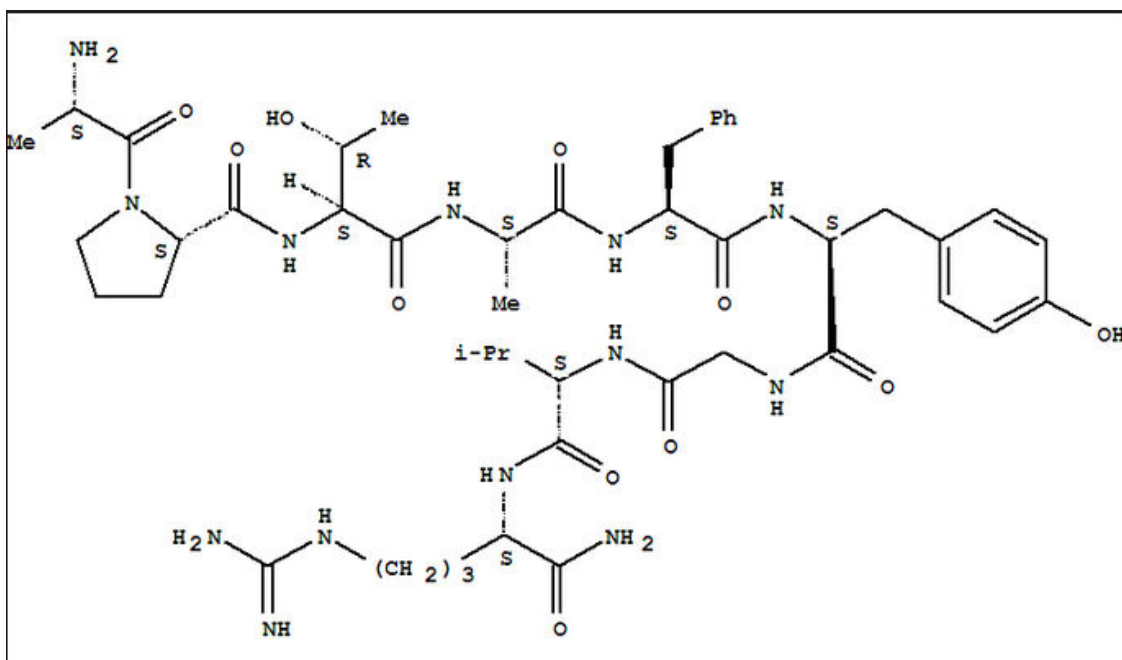
No Brasil, desde o período das grandes navegações, são procurados na natureza produtos que possam beneficiar e suprir muitas de nossas necessidades. A planta conhecida como urucu ou urucum foi a primeira a despertar o interesse dos colonizadores pela sua propriedade de coloração muito usada pelos índios na pintura de suas peles (Pinto, 1995). Esta coloração é devido à substância da classe dos norcarotenóides chamada bixina muito usada na coloração de alimentos, em filtros e protetores solares. A mistura de urucum e óleo de andiroba, usada na preparação das tintas pelos índios, mais tarde serviria para proteger móveis contra a ação de insetos. Outro corante que chamou a atenção dos navegantes foi o obtido da fruta jenipapo, a princípio incolor, que em contato com as proteínas da pele se torna de cor negra. Na caça, pontas de flechas eram embebidas no veneno curare, um composto extraído de várias espécies de plantas, este veneno despertara o interesse dos colonizadores (Pinto, 1995; Alves & Alves, 2011).

O estudo de produtos naturais de origem vegetal encontra-se consolidado, com uma literatura bastante ampla de substâncias isoladas com suas relações de estrutura e atividade já definidas. Entretanto, o mesmo não ocorre com produtos naturais de origem animal, pois, esta área de pesquisa é relativamente nova e apresenta escassa literatura científica (Dossey, 2010).

O uso de animais é relatado desde os tempos antigos, onde, as tribos Maias na antiguidade usavam artrópodes para fins terapêuticos. Em algumas tribos indígenas, jovens em rituais são picados por formigas capazes de produzir diversas substâncias como as neurotoxinas (como a poneratoxina, fig 01) de efeito paralisante. A gordura do jacaré usada pelos índios para tratamentos de reumatismo, denominada gordura Caimã é ainda usada para os mesmos fins em algumas zonas rurais na atualidade. Outras tribos da América do Sul usam

ainda nas pontas de suas flechas para a caça, um veneno proveniente da pele de sapos (Alves & Alves, 2011).

Figura 01 - Poneratoxina



Fonte: <http://www.guidechem.com/cas-137/137084-94-7-p2.html>

Moscas são maceradas resultando em uma massa que é aplicada sobre áreas da pele infectada por furúnculos, uma infecção causada por parasitas microbianos. O mel e a própolis das abelhas são usados no tratamento de resfriados, gripes, dores de gargantas e outras. Alguns tipos de percevejos também são macerados e usados como descongestionante nasal. Do veneno de escorpião é extraída uma toxina pela indústria farmacêutica para produção de medicamentos imunossupressores (Dossey, 2010).

Partes ou órgãos de animais, derivados como gorduras e até mesmo a urina são utilizados como matéria prima de diferentes produtos como pomadas, comprimidos e sabões de banho (sabonetes) (Dossey, 2010; Alves & Alves 2011). A obtenção de substâncias de origem animal para a produção de medicamentos constitui uma grande fonte de pesquisa da biodiversidade que pode oferecer benefícios à saúde humana (Alves & Alves, 2011).

Estudos destes compostos orgânicos usados pelo homem podem apontar grande potencial para a produção de medicamentos a serem usados no tratamento e controle de infecções, inflamações e outros tipos de enfermidades (Dossey, 2010).

Segundo Dossey, 2010, atualmente há o uso de aproximadamente 584 espécies de animais no tratamento e alívio de doenças. O uso medicinal de insetos é crescente, sendo usados *in vivo* e nas formas de chás, infusões, picadas dos insetos e outras variadas formas de acordo com a cultura local. Os extratos produzidos por insetos são utilizados para tratamento de várias doenças e mesmo uma única doença pode ser tratada por compostos produzidos por mais de uma espécie, portanto, diferentes espécies podem apresentar propriedades medicinais semelhantes.

Produtos naturais a partir de insetos têm despertado o interesse em função da diversidade de compostos produzidos pelo metabolismo secundário de diferentes espécies. A partir da extração de compostos de origem animal, analisam-se amostras deste material com o objetivo de descobrir novas substâncias que possam ser utilizadas no combate a enfermidades (Alves & Alves, 2011; Dossey, 2010). Dentre as substâncias naturais produzidas por insetos estão hidrocarbonetos, ácidos graxos, proteínas, terpenóides, glicosídeos, alcalóides e peptídeos, que podem representar um potencial passível de avaliação clínica e estudos farmacológicos (Villaverde, *et al*, 2009).

Atualmente a ciência vem descobrindo diversos medicamentos a partir de substâncias produzidas por fontes naturais. Extratos de insetos foram testados na busca de alternativas medicamentosas. Segundo Dossey 2010, há poucos estudos que focam predominantemente em insetos como potenciais fontes de substâncias biologicamente ativas. Existindo uma grande variedade de compostos com alto potencial para a atividade farmacológica em muitas espécies de insetos ainda a serem estudadas.

Compostos produzidos pelo inseto da espécie *Ulumoides dermestóides*, os quais são sintetizados por glândulas especializadas ou glandulas na cutícula deste, tem sido estudados por apresentarem efeitos diversos como anti-irritantes, antibactericidas, entre outras. Em testes de comparação a medicamentos sintetizados, o extrato de *U. dermestóides* apresentara resultados satisfatórios (Villaverde, *et al*, 2009).

A prática da ingestão deste inseto é realizada em diferentes comunidades Latino-Americanas e Asiáticas, e de varias formas: *in vivo*, chás, entre outros. Por pertencer à ordem dos Coleópteros, esta prática de ingestão é denominada Coleoterapia. Segundo Stumpf, *et al*,

1990, é considerada a possibilidade de infecções ocasionais em humanos através da ingestão de *U.dermestóides*, pois há a probabilidade deste se tornar um hospedeiro paratênico ou seja, servir de refúgio temporário para algum agente infeccioso.

Para uma maior compreensão e melhor utilização de metabólitos secundários a partir de insetos, tornam-se necessários estudos farmacológicos, químicos, bioquímicos entre outros. A realização de testes *in vitro* e *in vivo* para o uso seguro destes metabólitos secundários, como alternativas medicamentosas, também são essenciais.

Os produtos naturais, a partir de fontes de insetos, vêm ganhando atenção dos pesquisadores como ricas fontes de compostos e substâncias úteis no estudo de fármacos (Alves & Alves, 2011). Características como toxicidade, efeitos adversos e efeitos farmacocinéticos destas substâncias, nos permitem avaliar a aplicação em formulações medicamentosas (Dossey, 2010).

INFLAMAÇÃO

A definição de inflamação pode ser tida como a resposta do tecido conjuntivo vascularizado a agressões. Estas respostas levam ao aumento da vascularização permitindo maior permeabilidade de células de defesa, formação de edema e acúmulo de leucócitos no local agredido tendo a função de remover o patógeno e reparar o tecido lesado (Abbas, Lichtman, 2009).

Frente a agressões, o organismo possui um padrão específico de defesa imediata, generalizada, onde, os componentes do sistema imune vão interagir em conjunto para originar a resposta antígeno-específica. A resposta da inflamação é provocada por microrganismos e mediada por receptores, podendo desencadear processos inflamatórios alérgicos na persistência do antígeno (Fischer, Scrofeneker, 2007; Calich, Vaz, 2009). Esta resposta inflamatória consiste em alterações morfológicas e bioquímicas do tecido conjuntivo, envolvendo eventos vasculares e celulares com objetivo de recompor a homeostase do tecido lesionado (Voltarelli, 1994; Meneguzzo, 2010).

No sistema de imunidade inata as células vasculares do músculo liso e do endotélio, junto aos mastócitos e macrófagos, quando estimuladas, levam ao recrutamento de agentes inflamatórios como aminas, eicosanoides, citocinas, quimiocinas e outros, importantes em respostas para doenças inflamatórias pulmonares, como exemplo, a asma. A inflamação não é uma doença, mas uma resposta sem especificidade, com objetivos salutares ao hospedeiro. A doença, vinculada à inflamação, está no desequilíbrio desta resposta (Castardo, 2007).

No lugar da lesão as células fagocitárias (leucócitos, monócitos, macrófagos e neutrófilos) liberam mediadores pró-inflamatórios promovendo a inflamação (Cruvinel, *et al*, 2010). Os leucócitos recrutados migram rapidamente para o local da inflamação eliminando corpos estranhos e células danificadas, sendo controlados pelo organismo evitando danos teciduais e, por fim, eliminando a inflamação.

A inflamação pode ser de dois tipos, aguda e crônica; as crônicas se caracterizam pelo longo período de tempo, destruição/reparo tecidual e infiltração de células do sistema de

defesa, as células polimorfonucleares (PMN's). A fase aguda é de curta duração e causa vasodilatação, exsudação do plasma, migração de células, podendo ainda ativar a coagulação (Abbas, Lichtman, 2009).

A vasodilatação facilita a migração de anticorpos e proteínas para o local lesionado, juntamente com a exsudação do plasma e recrutamento dos leucócitos (Cruvinel, *et*, 2010).

Sinais emitidos por macrófagos dos tecidos são capazes de ativar os mediadores inflamatórios e promover a quimiotaxia de leucócitos circulantes do espaço intravascular para dentro do interstício e de lá para o local de inflamação (Abbas, Lichtman, 2009). Através de mediadores inflamatórios é realizada também a migração de células do sistema imune. A migração de neutrófilos, monócitos e células natural killer (NK) é comumente iniciada em respostas inatas, através da geração local de mediadores inflamatórios, como quimiocinas e citocinas específicas (Castardo, 2007; Fischer, Scrofeneker, 2007).

ASMA

As vias aéreas são divididas em superiores e inferiores. As vias superiores correspondem à cavidade nasal, laringe e faringe; as vias aéreas inferiores, a traqueia e os pulmões compostos pelos brônquios, bronquíolos e alvéolos. Nos brônquios as células do músculo liso contém citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão (CAM's) e fatores de crescimento, responsáveis no pulmão, pela resposta inflamatória (Filho, 2012).

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores possuindo diferentes níveis de obstrução, de caráter reversível espontâneo ou com tratamento, estando associada a hiperreatividade brônquica em resposta a diferentes estímulos. Leva o paciente a episódios recorrentes de sibilos, dispnéia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. Esses episódios são uma consequência da obstrução ao fluxo aéreo intrapulmonar generalizado e variável (Filho, 2012; March, *et al*, 2000).

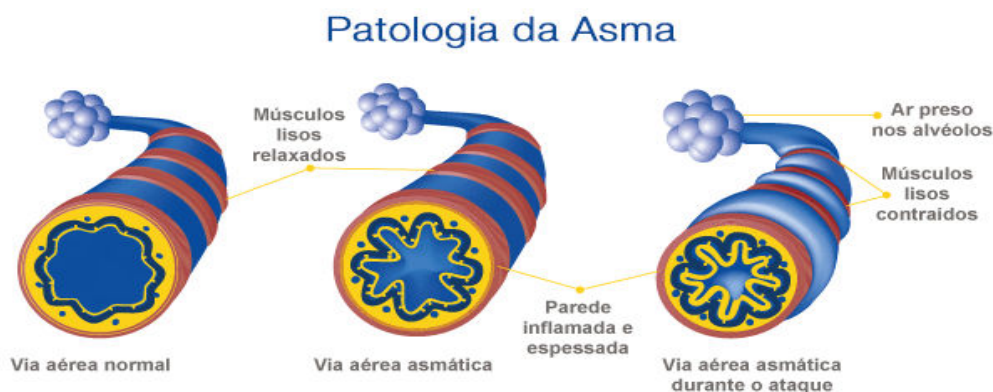
Há duas formas de asma, a extrínseca que é causada pela hipersensibilidade das vias aéreas e desencadeada por alérgenos externos como pólen, poeira e outros; se relaciona à asma alérgica. E a forma intrínseca, que é caracterizada pela obstrução das vias aéreas associada a infecções recorrentes de fatores como drogas entre outros. Fatores ambientais variados, fatores ocupacionais e individuais (como os genéticos), estão associados ao desenvolvimento da asma, sendo, os principais fatores externos, os alérgenos inaláveis e vírus respiratórios (Abbas, Lichtman, 2009). Substâncias como a fumaça do cigarro, gazes e poluentes particulados em suspensão no ar como as partículas provenientes da combustão do óleo diesel, também atuam como promotores ou facilitadores da sensibilização do organismo frente a alérgenos, o que pode levar ao quadro clínico da asma (Filho, 2012).

A inflamação na asma é caracterizada como processo multicelular que envolve as células do sistema imunológico, ocorrendo expressão de genes que codificam agentes inflamatórios e regulados por fatores transcricionais pró-inflamatórios (Mauad, *et al*, 2000). Há o envolvimento de células TH2, células apresentadoras de antígenos (APC's), linfócitos T

CD4+ entre outras. Há ainda a presença de mediadores inflamatórios como histaminas, citocinas, quimiocinas, eicosanoides e fatores de crescimento (Filho, 2012; Fischer, Scroferneker, 2007).

Quando inalamos alérgenos, em nosso pulmão são ativadas as células residentes como os mastócitos, encontradas no tecido conjuntivo submucoso dos brônquios (responsáveis pela passagem do ar nos pulmões). Mastócitos abrigam em seu interior, mediadores químicos da inflamação que consistem em grânulos cheios de compostos orgânicos como a histamina e a heparina que atuam em reações alérgicas (Fisher, Scroferneker, 2007). Para que estes mediadores sejam liberados, há a necessidade de que ocorra uma ativação destes mastócitos. No primeiro contato dos mastócitos com alérgenos é estimulada a produção de Imunoglobulinas E (IgE) que irão unir-se aos mastócitos e, em seguida, ao alérgeno. Os alérgenos podem se ligar a um ou mais anticorpos IgE (Calich, Vaz, 2009; Fischer, Scroferneker, 2007).

Figura 02 - Inflamação da asma.



Fonte: <http://sintomascausas.blogspot.com.br/2012/08/asma.html>

Este processo desencadeia reações de sinais bioquímicos na transdução de sinal levando à desgranulação através das “reações de sensibilidade imediata” atraindo leucócitos até o local da inflamação, promovendo a vasodilatação. Os mastócitos também produzem substâncias de ação lenta (SRS-A) que produzem vagarosas contrações no músculo liso, muito importante quando determinadas reações ocorrentes no pulmão ocasionarem a broncoconstrição (Fischer, Scroferneker, 2007; Abbas, Lichtman, 2009).

Mediadores potentes produzidos por mastócitos são produtos que derivam do metabolismo do ácido araquidônico e de citocinas. Os metabólitos do ácido araquidônico

induzem a dilatação vascular e estimulam a contração do músculo liso e as citocinas induzem inflamação local. Citocinas produzidas por mastócitos recrutam leucócitos causadores da constrição brônquica e obstrução das vias aéreas, este recrutamento de leucócitos é denominado resposta tardia e pode causar lesão tecidual. Os mediadores dos mastócitos em inflamações como na asma, respondem pelas reações vasculares (vasodilatação) e do músculo liso (broncoconstrição) (Abbas, Lichtman, 2009; Fischer, Scroferneker, 2007; Calich, Vaz, 2009).

Na asma brônquica, o alérgeno inalado estimula os mastócitos a liberarem seus mediadores, ocorrendo a seguir, constrição brônquica e obstrução das vias respiratórias. Na asma crônica as células pró-inflamatórias se encontram em grande número na mucosa brônquica, há secreção de muco pelas vias respiratórias em excesso e alta reação a vários estímulos pelo músculo liso brônquico (March, *et al*, 2000). A inflamação na asma é definida pelo aumento da expressão de múltiplos genes inflamatórios, como os que codificam as citocinas, quimosinas, moléculas de adesão, enzimas inflamatórias e os receptores (Filho, 2012; Abbas, Lichtman, 2009; Calich, Vaz, 2009).

De acordo com a portaria nº 1.317, de 25 de novembro de 2013 do Ministério da Saúde, diagnosticar com rapidez os fatores de risco que podem levar a esta doença, identificar a enfermidade no seu início e o encaminhamento rápido do enfermo ao atendimento médico, são fatores importantes no tratamento desta doença. Estas ações consistem na chamada “Atenção Básica”, que possibilitam uma melhor intervenção no alívio dos sintomas de pacientes asmáticos, obtendo melhores resultados.

ULUMOIDES DERMESTÓIDES

No estudo de metabólitos secundários produzidos na natureza para fins terapêuticos, além das plantas, há em destaque, a classe dos insetos. Nesta classe destacamos a espécie *U. dermestóides* utilizada como fonte alternativa de tratamento para alívios dos sintomas da asma e outras doenças através do conhecimento empírico. Esta espécie descoberta por Casey em 1891 é oriunda da China. Trazida para a América do Sul em grãos por colonizadores e por Sacerdotes Naturalistas da Igreja Católica como fonte medicamentosa (Hoffman, *et al*, 2005; Marinoni *et al*, 2001). Sua criação é de fácil manejo podendo ser criado somente com amendoim sendo de rápida proliferação podendo a cultura expandir-se rapidamente (Junior, 2003; Andrade, 1982).

Figura 03 – *Ulumoides dermestóides* adulto.



Fonte: <http://www.padil.gov.au/pests-and-diseases/pest/main/142801>

Compostos produzidos por *U. dermestóides* e utilizados no combate a asma e outras doenças, são substâncias usadas pelo inseto para proteção e defesa contra predadores e bactérias presentes no solo entre outros. Estes compostos secundários produzidos por diferentes tipos de vias metabólicas representam papel importante no comportamento sexual,

para digerir e perfurar alimentos mais resistentes como grãos, entre outros fins (Junior, 2003; Pena, 2013).

No Brasil e em muitos outros países como os da América Latina e Ásia, o Coleóptero *U. dermestóides* tem sido usado para vários fins, como o tratamento da asma, de impotência sexual, artrite entre outros. Acredita-se que as propriedades biológicas relacionam-se às substâncias encontradas nos pares das glândulas pigidiais do inseto e na cutícula que reveste seu corpo. (Andrade, 1982).

Anteriormente incluído no gênero *Palembus dermestóides* (Hoffman, *et al*, 2005), a classificação taxonômica desta espécie é mostrada no quadro a seguir:

Quadro 01 - Taxonomia do *Ulumoides dermestóides*.

Reino	Animal
Filo	Artrópodes
Classe	Insecta
Ordem	Coleóptera
Subordem	Polyphaga
Família	Tenebrionidae
Subfamília	Diaperinae
Gênero	Ulumoides
Espécie	Dermestóides

Fonte: O autor.

Este inseto possui diversos nomes populares como besouro do amendoim, besouro japonês, bicho do amendoim, dragão da lua, entre outros. Com base no conhecimento empírico acredita-se que as substâncias defensivas produzidas e secretadas por este inseto possuam propriedades farmacológicas. Em alguns países latinos e Asiáticos, esta espécie é usada como remédio natural, despertando o interesse de estudiosos e profissionais da saúde (Dossey, 2010, Hoffman, *et al*, 2005).

O *U. dermestóides*, pertence à ordem dos coleópteros (do grego Koleos = bainha, estojo e pteron = asa) sendo largamente conhecida do nosso povo através dos grupos representativos mais comuns, como vaga-lumes, serra-paus, vaquinhas, joaninhas, gorgulhos e carunchos. Esta ordem participa de importantes papéis ecológicos como polinização,

aceleração na decomposição e ciclagem de nutrientes com capacidade de relações interespecíficas com outros organismos (Pena, 2013).

A ordem dos coleópteros detém o maior número de insetos dos quais são descritos em torno de 350.000 espécies que constituem mais de 30% de toda a classe Insecta descrita (Filho, 2003; Pena, 2013). Dentre estas espécies, 6% pertencem à família Tenebrionidae que representa grande praga de grãos armazenados após colheita. A subordem Polyphaga se alimenta de um grande número de plantas de diferentes famílias. Algumas espécies são pragas para a agricultura, pois, são fitófagos se alimentando de plantas e grãos. Vivem à custa de produtos secos armazenados, algumas espécies atacam folhagens de plantas e são pequenos sem a capacidade de voar (Molina, *et al*, 2009; Trigo, 2000; Andrade, 1982).

Entre as espécies da ordem dos Coleópteros, observa-se cabeça do tipo prognata e hipognata (Junior, 2003). Se os apêndices bucais estiverem direcionados para frente, diz-se que a cabeça é do tipo prognata. Se os apêndices bucais estiverem direcionados para baixo e o crânio estiver alinhado com o tronco, diz-se que a cabeça é do tipo hipognata.

Os olhos são compostos e laterais, com aparelho bucal do tipo mastigador mandibulado com todas as peças bem desenvolvidas. O aparelho digestivo sofre modificações de acordo com o regime alimentar das espécies e o aparelho respiratório é do tipo holopneustico, em que todos os espiráculos estão abertos (Junior, 2003). Os coleópteros aquáticos respiram o ar que guardam sob as asas. Esta ordem se desenvolve por holometabolia, ou seja, metamorfose completa (ovo, larva, pupa e adulto) (Andrade, 1982; Pena, 2013).

A espécie *U. dermestóides*, se caracteriza pela presença dos élitros, nome dado ao primeiro par de asas que se apresenta de consistência coriácea ou córnea e de muita variação, o que dá bons caracteres na diferenciação das espécies. Os élitros dão origem a um estojo protetor com um segundo par de asas membranosas por baixo, dobrado em repouso longitudinal e transversalmente sobre o corpo (Junior, 2003).

As fêmeas do *U. dermestóides* põem muitos ovos durante seu período fértil, o que caracteriza um rápido crescimento da cultura. São depositados em grupos de 3 a 9 ovos em substratos derivados de resíduos de sua alimentação, variando de 35 a 50 dias o período de ovoposição, finalizando um total de aproximadamente 160 ovos por fêmea eclodindo em 3 a 4 dias. Inicialmente os ovos desta espécie são claros e de forma oblonga, ou seja, maior no comprimento em referência a largura (Andrade, 1982; Dorantes, 2014).

A larva possui vida útil em torno de uma variação que vai de 45 a 70 dias aproximadamente, se apresenta em cor clara seguindo de pigmentação que ocorre durante o seu desenvolvimento, atingindo uma cor mais escura ao crescerem. À medida que crescem, as larvas sofrem em média 15 ecdises até transformarem-se em pupa e depois em adultos. O tamanho nesta fase larval depende dos estágios da ecdise, variando de 11 a 12 mm (Molina,*et al*,2009)sofrendo variações dependentes de fatores ambientais isolados ou a combinação destes. As larvas são classificadas como elateriformes (forma da letra “L”), com o corpo segmentado de fácil identificação das partes como cabeça, tórax e abdômen. Em seu último estágio a larva para de crescer, diminui suas atividades metabólicas dando início a fase de pupa (Chua & Chandrapal, 1978; Junior, 2003).

Figura 04 – Larva, pupa e inseto adulto.



Fonte: www.lista.mercadolivre.com.br

Após reduzir as atividades metabólicas, a larva toma a forma da letra “C”, fase em que o animal se torna praticamente imóvel sofrendo mudanças na forma e estrutura do corpo como tecidos e órgãos (Chua & Chandrapal, 1978). Apresenta-se ainda em cor clara atingindo uma coloração um pouco mais escura, semelhante a um marrom claro. A fase de pré-pupa dura uma variação que vai de 4 a 6 dias (Molina, *et al*, 2009) e a fase de pupa tem ciclo de vida que vão também variar podendo determinar de 55 a 90 dias de acordo com a criação. Assim como na fase larval, nesta fase corre-se o risco de desidratação levando a altos índices de mortalidade bastante consideráveis. Dotado de projeções laterais em cada segmento do corpo tendo no fim do abdômen, um apêndice denominado urofongo, o que lhe confere um dimorfismo sexual (Dorantes, 2014; Junior, 2003).

O *U. dermestóides* adulto possui em média 5 mm de comprimento e 1 mm de largura e com vida útil de aproximadamente 20 meses (Molina, *et al*, 2009).É descrito como

Coleóptero heterômero, no qual, os artículos nas pernas anteriores são diferentes dos encontrados nas posteriores. É um inseto de coloração uniforme negra ou parda brilhante, com antenas curtas do tipo moniliformes serreadas com 11 juntas diferenciadas e patas do tipo ambulatórias usadas para caminhadas em diferentes superfícies. (Andrade, 1982). Seus élitros possuem reentrâncias e ou ranhuras que corresponde a veios responsáveis pela circulação local e se estendem por seis segmentos abdominais presentes em machos e fêmeas. As asas membranosas aparecem no oitavo segmento do qual é projetado o oviduto nas fêmeas, sendo o último segmento a genitália feminina. Em machos a modificação é no sétimo e oitavo segmento sendo o último a genitália, evoluída para a penetração e cópula (Dorantes, 2014).

Figura 05 - Criação de *U. dermestóides*



Fonte: <http://www.zoopets.com.br/alimentovivo/besourodoamendoim.htm>

Para defesa, o *U. dermestóides* possui um mecanismo importante para ambos os sexos, estando presente em seu corpo pares de glândulas exócrinas e endócrinas que reagem a estímulos desenvolvendo respostas hormonais (Andrade, 1982, Dorantes, 2014). Estas glândulas endógenas, protorácicas e abdominais, possuem um ducto excretor com uma continuação apical (parte mais alta) formando um reservatório dilatável revestido por um retículo muscular que espreme a secreção expulsando esses produtos glandulares por pulverização (Andrade, 1982). Em muitas espécies de coleópteros um par de glândulas protorácicas evoluiu para a produção e expulsão de materiais; ora líquidos, ora vapores visíveis. Quando estimuladas produzem compostos específicos de propriedades irritantes e repelentes usados principalmente contra predadores (Junior, 2003; Andrade, 1982).

Segundo relatos da literatura, as substâncias secretadas pela espécie *U. dermestóides* correspondem a compostos orgânicos voláteis (COV's), usados como mecanismos repelente de defesa e de bloqueio de quimiorreceptores (Villaverde, *et al*, 2009).

Substâncias armazenadas em inclusões cuticulares, produzidas por estes insetos de ambos os sexos, possuem função de proteção contra os agentes patogênicos presentes no seu habitat e evitam ainda o ressecamento do seu corpo (Mendoza & Saavedra, 2013). Ainda são citadas em literatura, outras substâncias encontradas neste inseto, como proteínas, terpenóides, glicosídeos, alcalóides, peptídeos entre outras (Mendoza & Saavedra, 2013; Santos *et al*, 2009).

A indústria farmacêutica responsável pela produção de medicamentos realiza atividades de pesquisas para a busca de substâncias biologicamente ativas a partir de compostos naturais. Uma pequena parte das espécies de insetos tem sido estudada quimicamente ou mesmo explorada quanto ao seu potencial como fontes de moléculas para aplicação medicinal. Da mesma forma, há poucos relatos científicos sobre a atividade anti-inflamatória da espécie *U. dermestóides* (Santos, *et al*, 2009).

COMPOSTOS PRODUZIDOS POR *Ulumoides dermestóides*

Extração:

Foram realizados testes químicos de caracterização e quantificação dos compostos produzidos por *U. dermestóides*. Foram utilizadas para determinação dos compostos orgânicos desta espécie as técnicas descritas abaixo. Segundo Villaverde, *et al*, 2009, os componentes principais foram identificados por espectrometria de massa (SPME). Esta técnica é utilizada no preparo de amostras a serem analisadas por Cromatografia Gasosa (CG), um método de separação de substâncias (Valente, *et al*, 1999) .

A viabilização da análise por CG depende de um método adequado de preparo da amostra. Um destes métodos é a SPME, porque não utiliza solvente, tem alto poder de concentração (adequando-se com as sensibilidades dos detectores de CG), é aplicável a muitos tipos de analitos e facilita o transporte do material extraído para o cromatógrafo (Valente, et al, 2000).

SPME é uma microtécnica em que ocorrem processos de extração e pré concentração de analitos (constituintes de interesse em uma amostra) realizados em escala baixa (Canuto, *et al*, 2011; Valente, *et al*, 2000). Utiliza-se um dispositivo básico em que uma das extremidades é recoberta com um filme fino de um polímero ou de um sólido adsorvente (Ex.: carvão específico) colocado na ponta de um microtúbulo de aço inox. Este microtúbulo é adaptado a uma agulha hipodérmica formando um conjunto de fibras montado em um aplicador semelhante a uma seringa. A pressão do embolo deste aplicador faz com que o microtúbulo de inox com a fibra presa corra no interior da agulha, expondo a fibra coberta. (Quinteiro, *et al*, 2003, Canuto, *et al*, 2011).

A extração ocorre de dois modos, direto, onde a fibra adsorvente é imersa em amostras líquidas ou gasosas e por headspace, uma técnica utilizada para analisar compostos em baixas concentrações. O headspace possui como característica principal a possibilidade de determinação de componentes voláteis da amostra estudada. Nesta técnica, na qual o analito é, necessariamente, mais volátil que a matriz, volatiliza preferencialmente, podendo ser determinado sem interferência de outros componentes da amostra, através da análise do vapor desprendido do analito (Valente, et al, 2000, Quinterio, et al, 2003).

Após a extração, a fibra ótica é separada da amostra e colocada no injetor do cromatógrafo gasoso no qual as substâncias presentes são dissolvidas sob o fluxo do gás de arraste e são levadas para a coluna cromatográfica. As substâncias coletadas são analisadas no sistema cromatográfico ocorrendo sua separação (Dórea, et al, 2008; Valente, et al, 2000, Quinterio, et al, 2003).

Devido a sua simplicidade, sensibilidade e efetividade para separar os componentes de misturas, a cromatografia de gás é uma das ferramentas mais importantes em química. É amplamente usada para análises quantitativas e qualitativas de espécies químicas e para determinar constantes termoquímicas, tais como, calores de solução e vaporização, pressão de vapor e outros (Collins, et al, 1993).

O intensivo uso da Cromatografia Gasosa (CG) e os consequentes desenvolvimentos tecnológicos resultaram numa poderosa técnica de separação que possibilita a detecção de analitos virtualmente puros². Em outros termos, a CG prepara de forma admirável os analitos para identificação e quantificação. Como técnica analítica ela depende da qualidade da etapa de preparo da amostra, pois quase nenhuma matriz pode ser diretamente injetada num cromatógrafo gasoso (Valente et al, 1999).

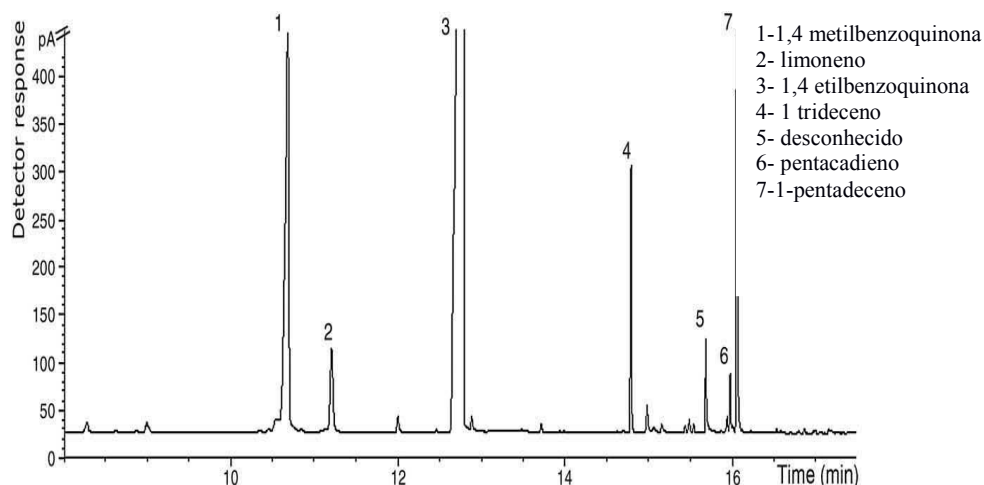
A cromatografia é um método físico para separação e análise de misturas de substâncias voláteis, no qual os componentes a serem separados são distribuídos entre duas fases, uma fase estacionária e outra fase móvel. A amostra é transportada por uma corrente de gás através de uma coluna. Sendo a amostra vaporizada, é introduzida em um fluxo de um gás adequado denominado de fase móvel ou gás de arraste. Este fluxo de gás com a amostra

vaporizada passa por um tubo contendo a fase estacionária onde ocorre a separação da mistura (EMBRAPA, 2015; Degani, 1998; UFSM, 2011).

Compostos identificados:

Segundo Villaverde, *et al*, os compostos orgânicos voláteis (COV's) produzidos por glândulas em *U. dermestóides* apresentaram os representantes das quinonas, methyl-1,4-benzoquinona (MBQ) e etil-1,4-benzoquinona (EBQ).

Figura 06 – Perfis de cromatografia gasosa e microextração em fase sólida de *U. dermestóides*.



Fonte: Villaverde, *et al*, 2009.

Os COV's são substâncias com baixa polaridade e podem transpor membranas com facilidade sendo liberados na atmosfera ou no solo na ausência de uma barreira de difusão. Pode se espalhar rapidamente em soluções aquosas, pelo fluxo de massa dependente do tipo de solo (Almeida, 2007; Almeida, *et al*, 2005, Pimenta, 2013).

As quinonas encontradas sempre vêm acompanhadas de grandes quantidades de hidrocarbonetos, que podem ser produzidos nas glândulas endócrinas, no tegumento que compõe a cutícula do inseto, ou ainda, em ambos os locais. (Villaverde, *et al*, 2009). As quinonas encontradas foram, 1,4 Metilbenzoquinona e 1,4 Etilbenzoquinona.

Figura 07 - 1,4 Metilbenzoquinona

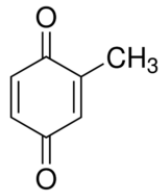
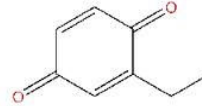


Figura 08 - 1,4 Etilbenzoquinona .



Fonte: <http://www.chemspider.com>

Figura 09 - 1-trideceno

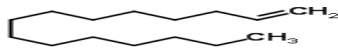
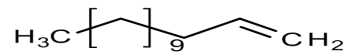


Figura 10 - 1-pentadeceno



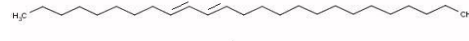
Fonte: <http://www.chemspider.com>

Foram descritos, alguns hidrocarbonetos de produção endógena que juntamente com as quinonas acima representam 90% de todos os compostos orgânicos voláteis (COV`s) produzidas por *U. dermestóides*. São os hidrocarbonetos insaturados 1-trideceno e 1-pentadeceno, encontrados neste inseto (Villaverde, *et al*, 2009).

Figura 11 - *n*-pentacosano.



Figura 12 - 9,11-pentacosadieno.



Fonte: <http://www.chemspider.com>

Representando mais de 40% dos hidrocarbonetos epicuticulares, foram encontrados *n*-pentacosano e 9,11 pentacosadieno. Alguns dos hidrocarbonetos epicuticulares encontrados neste coleóptero são os principais componentes de superfície da cutícula de

muitos outros insetos. Villaverde, *et al*, ainda descreve em pequenas quantidades o limoneno e pentacadieno.

Figura 13 - *limoneno*



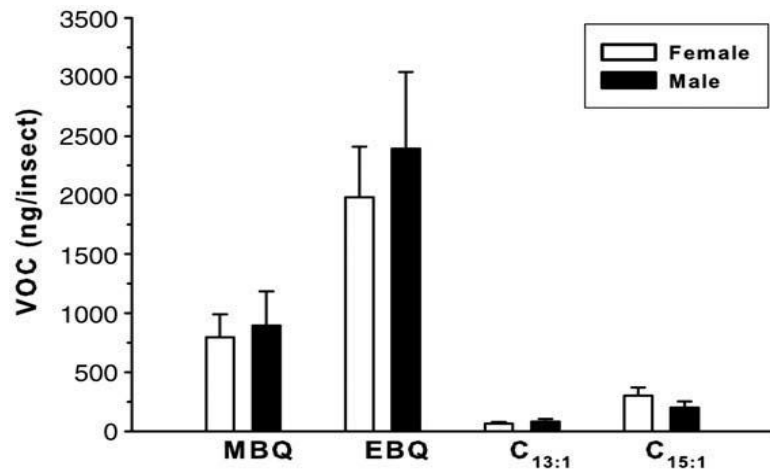
Figura 14 - *pentadecadieno*



Fonte: <http://www.chemspider.com>

Abaixo o gráfico demonstra a quantidade de COV's encontrados em machos e fêmeas. A quantidade de compostos voláteis produzida por ambos os sexos não apresenta diferenças significativas.

Figura 15 - COV's em Machos e fêmeas.



Fonte: (Villaverde, *et al*, 2009).

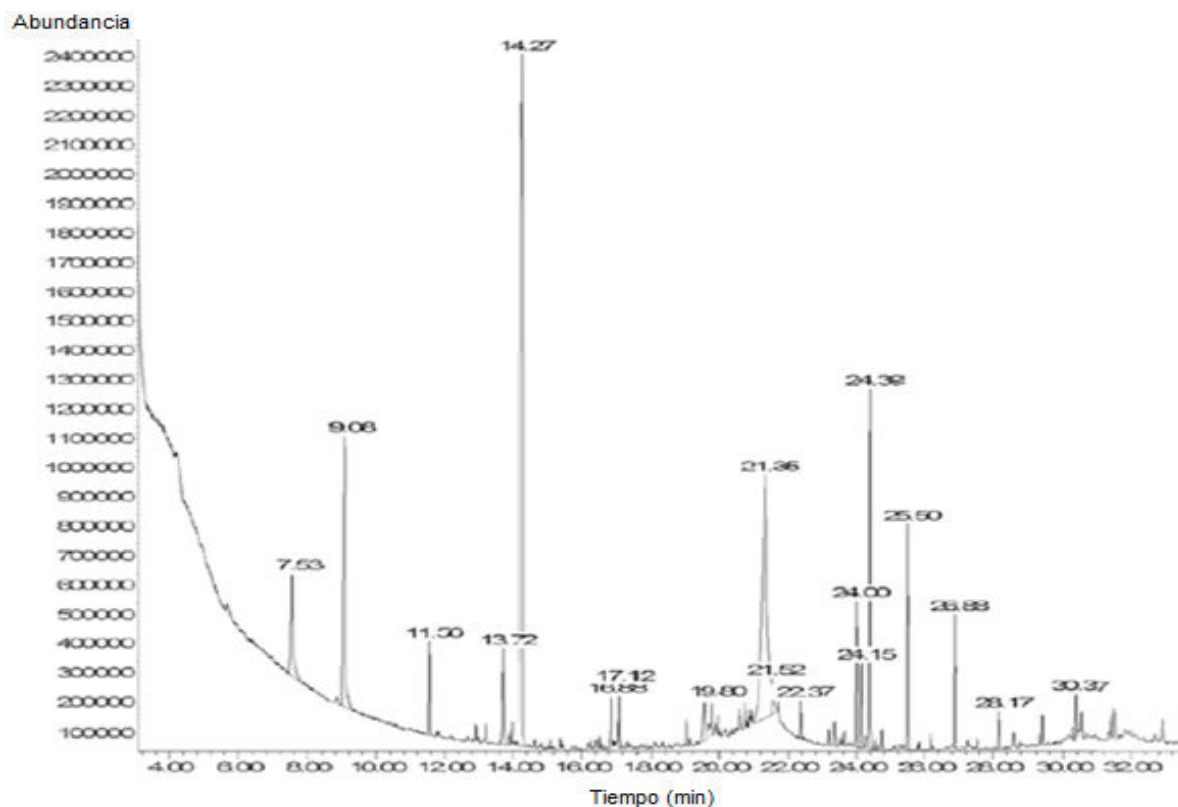
Estudos para determinar a composição química foram realizados utilizando solventes na diluição dos compostos, formando os extratos metanólicos usados para comprovação do efeito anti-irritante e extratos hexânicos na comprovação de efeitos irritantes.

Sendo identificados em ambos os compostos, limoneno, ácido linolênico e os ácidos graxos: mirístico, palmítico, esteriático e oleico (Mendoza & Saavedra, 2013).

Extrato Hexânico:

O cromatograma abaixo demonstra as principais substâncias da fração volátil encontradas no extrato hexânico:

Figura 16 - Cromatograma da fração volátil do extrato hexânico.



Fonte: Dorantes, 2014.

Neste extrato caracterizou-se 2-metil-p-benzoquinona, 2,4-di-hidroxi-1-etil benzeno, 2,5-dimetilquinona, hidrocarbonetos saturados/ insaturados e álcoois de cadeia

longa, sendo as moléculas mais encontradas neste extrato, 1-pentadeceno (32,88%), ácido linolênico (24,13%) e 2-etil-p-benzoquinona (9,93%), conforme tabela 01.

Tabela 01 - Tempo de retenção (RT) e as quantidades relativas de compostos identificados no extrato hexano de *U. dermestóides*.

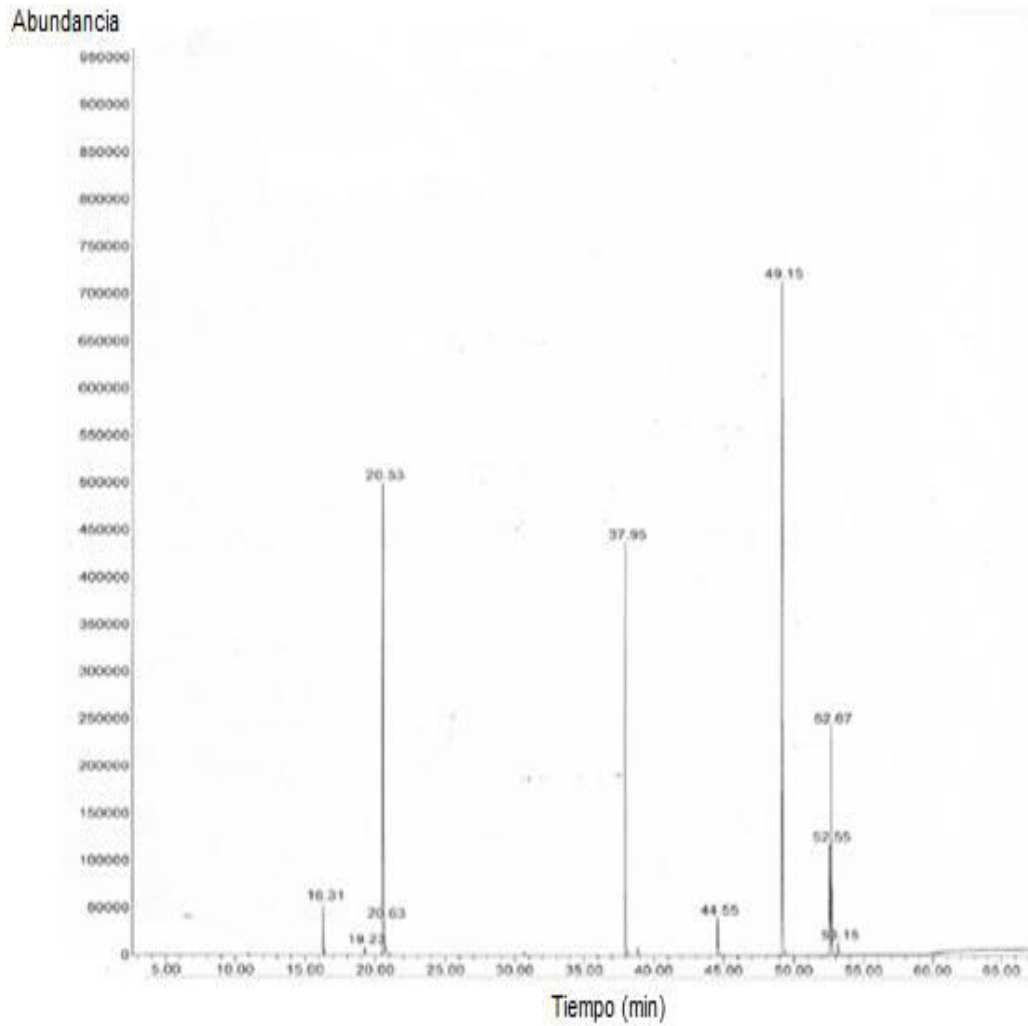
Número de pico	TR (min)	Substancia identificada	Quantidade relativa (%)
1	7.531	Limoneno	4,60
2	9.076	2-etil-p-benzoquinona	9,93
3	11.558	1-trideceno	1,43
4	13.719	2,4-dihidroxi-1-etilbenceno	2,04
5	14.273	1-pentadeceno	32,88
6	16.880	2,5-dimetilquinona	1,24
7	17.119	Ácido mirístico	0,91
8	19.549	Ácido palmítico	1,61
9	19.830	Acido esteárico	0,75
10	21.347	Ácido linoleico	24,13
11	21.518	Acido oleico	1,40
12	22.373	Hexacosano	0,51
13	23.995	Heptacosano	2,46
14	24.146	5-nonadecen-1-ol	2,05
15	24.389	9-eicosen-1-ol	6,73
16	25.493	Octacosano	3,88
17	26.877	Nonacosano	2,13
18	28.167	Tetratriacontano	0,56
19	30.370	17-pentatricontano	0,73

Fonte: Mendoza y Saavedra, 2013.

Extrato Metanólico:

O cromatograma abaixo demonstra as principais substâncias da fração volátil encontradas no extrato metanólico:

Figura 17 - Cromatograma da fração volátil de extrato de metanol de *U. dermestóides*.



Fonte: Mendoza y Saavedra, 2013.

No extrato metanólico fora caracterizado 1-pentadecanol, alfa pineno, beta filandreno e alfa terpineno. Sendo encontradas em maior quantidade as moléculas de

pentadecanol (28,85%), palmitato de metila (27,55%), limoneno (17,15%) e oleato de metila (11,45%) (Tabela 02).

Tabela 02 - Tempo de retenção (RT) e quantidades relativas de compostos identificados na fração volátil do extrato metanólico de *U. dermestóides*.

Nº de pico	TR (min)	Substância identificada	Quantidade relativa (%)
1	16.31	Alfa-pineno	1,95
2	19.23	Alfa-terpineno	0,50
3	20.63	Beta-felandreno	2,10
4	20.53	Limoneno	17,15
5	44.55	Metil miristato	2,50
6	49.15	Metil palmitato	27,55
7	52.55	Metil linoleato	7,15
8	52.67	Metil oleato	11,45
9	53.15	Metil esterearato	0,80
10	37.95	Pentadecanol	28,85

Fonte: Mendoza y Saavedra, 2013.

Os componentes insaturados do extrato do *U. dermestóides* foram detectados com grandes quantidades de alcadienos presentes na cutícula do inseto. Esses alcadienos podem ser sintetizados por diferentes vias metabólicas sendo preciso um estudo mais aprofundado de sua produção (Villaverde, *et al*, 2009).

ATIVIDADE BIOLÓGICA

Atividade biológica é uma expressão usada para descrever os efeitos de uma droga no organismo de seres vivos. As interações de um medicamento com seu sítio de ação no sistema biológico ocorrem na fase denominada de farmacodinâmica e são determinadas por forças intermoleculares (interações hidrofóbicas, polares, eletrostáticas e estéricas) responsáveis por manter moléculas unidas na formação de diferentes compostos (Fraga, 2001). No entanto, estas forças moleculares devem ser estudadas separadamente para entender corretamente suas ações nas interações entre fármacos e alvos biológicos.

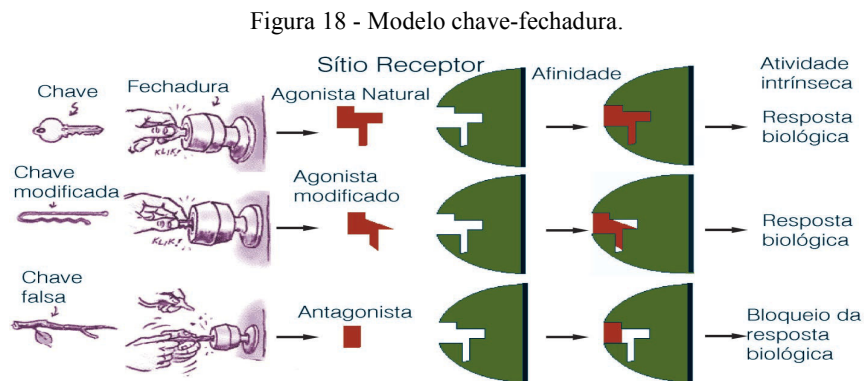
A ligação fármaco–receptor raramente é produzida por um único tipo de interação, havendo, uma combinação dessas interações proporcionando ao fármaco e a seu receptor as forças necessárias para ligação (Rocha, 2001). Antes de se ligarem, os fármacos devem ser capazes de atravessar barreiras fisiológicas do organismo para serem absorvidos e a partir daí utilizar os sistemas de distribuição, como os vasos sanguíneos e linfáticos, para alcançar o seu sítio de ação e interagir com o alvo biológico. Essa capacidade de atingir o sítio proposto, ainda pode sofrer dificuldade por processos como o metabolismo, que pode inativar os medicamentos por enzimas (como as do fígado) e a excreção, que pode eliminá-los do organismo pelos rins, fígado ou fezes (Filho, 2003).

Dentre os modos de interações entre o fármaco e o local onde exerce sua ação terapêutica, podemos classificá-los de maneira genérica em dois grandes grupos, os estruturalmente inespecíficos e os estruturalmente específicos. Os estruturalmente inespecíficos são aqueles que vão depender exclusivamente de suas propriedades físico-químicas para atingirem seu sítio de ação e alterações destas propriedades decorrentes de estruturas modificadas de um fármaco (Mingóia, 1967).

Fármacos estruturalmente específicos atingem seu efeito biológico pela interação com biomacromoléculas que apresentam com frequência propriedades de enzimas, receptores (proteínas sinalizadoras), canais iônicos ou ácidos nucleicos. Os fármacos, chamados de micromoléculas, para serem reconhecidos pelas biomacromoléculas dependem do seu arranjo

espacial e de propriedades de superfície que complementam a ligação com o sítio receptor. Assim, uma micromolécula (fármaco) pode exercer a sua atividade no organismo de várias formas, como exemplo, através da interação com as estruturas chamadas de receptores (Fraga, 2001).

Os receptores são proteínas de elevado grau de organização espacial encontradas na membrana da célula que agem como pequenos interruptores de grande seletividade. Uma vez ligados, eles podem desencadear uma série de reações intracelulares para dar origem a um efeito biológico. Uma macromolécula biológica pode apresentar propriedades de enzima, proteína sinalizadora (receptores), canal iônico ou ácido nucléico. Seu reconhecimento pela micromolécula depende do arranjo espacial dos grupamentos funcionais e propriedades de superfície dos fármacos complementares aos ao sítio receptor na macromolécula (Fraga, 2001). Uma simplificação para compreender a ligação ou o bloqueio das micromoléculas à biomacromoléculas se dá pelo modelo chave-fechadura ilustrado na figura 06.



Fonte: Fraga, 2001.

Agonistas natural e modificado possuem afinidade com receptores e promovem a resposta biológica, e, antagonistas não possuem afinidade ao sítio receptor e causam o bloqueio das respostas biológicas.

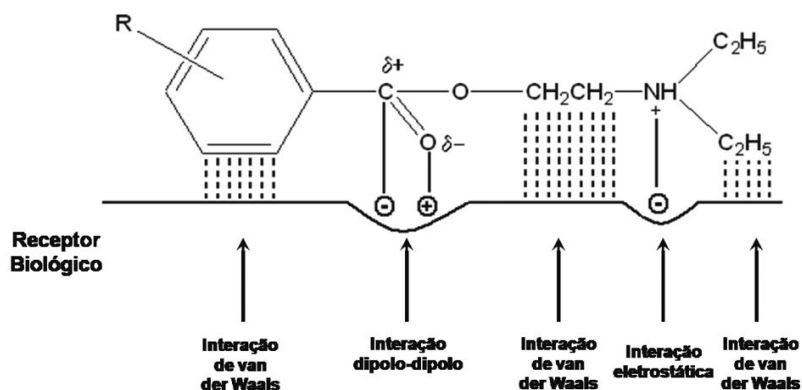
Uma micromolécula ao interagir com uma macromolécula (alvo específico) possui uma estrutura tridimensional que favorece a complementariedade ao sítio de ligação induzindo a sua atividade biológica (Arroio *et al*, 2010). Ainda, algumas micromoléculas apresentam em sua estrutura quiralidade, ou seja, possuem um ou mais átomos (geralmente de carbonos) com orientação tridimensional definida. Ao modificar esta orientação pode-se

diminuir o efeito biológico e levar a modificações importantes da resposta, como supressão ou o aparecimento de um efeito biológico (Coelho, 2001).

A teoria dos antimetabólitos surgiu com a observação de que determinados substâncias possuíam capacidade de interferência em reações enzimáticas. Mais tarde confirmada, desencadeara muitos estudos sobre os antagonistas metabólicos capazes de bloquear atividades biológicas. (Mingoia, 1967). A exemplo dos antimetabólitos está a Gemcitabina, comumente utilizado no tratamento do câncer de pulmão, inibindo a síntese do DNA induzindo a apoptose celular (Sá, *et al*, 2009).

Um patógeno necessita de metabólitos essenciais orgânicos e inorgânicos para se desenvolver, porém não é capaz de sintetizá-los, como exemplo, os aminoácidos, vitaminas e hormônios. Os antagonistas metabólicos que interferem no metabolismo de tais substâncias se classificam em fisiológicos: antagonista que equilibra cuidadosamente os controles entre as reações fisiológicas. Químico: antagonista que interfere no metabolismo mediante as reações químicas diretas com o metabólito. Antimetabólitos: antagonista que não apresenta reação química direta entre o metabólito e apresenta competitividade por ligantes (receptores) pela semelhança química muitas das vezes apresentada por sua estrutura tridimensional (Mingoia, 1967).

Figura 19 – Tipos de interação ligante-receptor.



Fonte: Arroio, *et al*, 2010.

Para a química medicinal é essencial compreender a síntese ou isolamento de compostos secundários e elucidar a estrutura das moléculas presentes, sendo este o início para a investigação de atividades biológicas que podem a partir de então, serem exploradas a nível molecular.

Segundo Montanari, 1994, a forma da molécula está diretamente ligada as suas atividades biológicas e a relação da estrutura com estas atividades compreendem todos os tipos de respostas biológicas. É preciso definir ainda, os controladores da doença para então desenvolver as moléculas inibidoras de sistemas biológicos relacionando com fatores de hidrofobia, eletrônica, estérica e de polarização.

A síntese de um medicamento não se restringe a interação entre droga–receptor ou fase farmacodinâmica, é necessário atenção aos aspectos farmacocinéticos como absorção, distribuição, metabolismo e excreção, juntamente aos efeitos colaterais e tóxicos das substâncias (Arroio, *et al*, 2010; Montanari, 1994).

No planejamento de fármacos é essencial conhecer os mecanismos de ação das substâncias, prever a atividade no organismo e deduzir suas propriedades moleculares. Os mecanismos mais simples influenciam respostas biológicas em sistemas também mais simples (Montanari, 1994).

Fatores físico-químicos específicos influenciam as atividades farmacodinâmicas, como as forças que regem uma micromolécula e a ligação com seu sítio receptor. São fatores como a solubilidade em diferentes meios, atividade termodinâmica responsável pela interação no modelo chave-fechadura, constante de dissociação influente na solubilidade, distâncias intermoleculares na interação receptor-proteína e os complexos metálicos que comandam as ações de solubilidade, distribuição eletrônica, oxirredução entre outros (Rocha, 2001).

A intensidade de ação biológica é relacionada proporcionalmente a reatividade química induz a transformações no organismo das macromoléculas através da oxidação, redução, hidrólise, conjugação entre outras (Mingoia, 1967).

ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE QUINONAS

As quinonas derivam de compostos aromáticos como o benzeno, naftaleno e antraceno e possuem estrutura apresentando dois grupos de carbonilas (C=O) em um anel insaturado de seis átomos de carbono e de acordo com o tipo de sistema aromático contendo o anel. Podem ser classificados em benzoquinonas, quando possuem o anel benzênico, naftoquinonas quando possuem o anel naftalênico, antraquinonas quando possuem o anel antracênico e fenantraquinonas com anel fenantrênico (Silva *et al*, 2003).

As quinonas são formadas a partir do metabolismo oxidativo de compostos endógenos como os estrógenos e os xenobióticos (substâncias estranhas a um organismo biológico) ou são emitidas a partir de combustão incompleta de matéria orgânica como os combustíveis fósseis, ainda, são formadas a partir da foto-oxidação de Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (HPA) com outras espécies reativas atmosféricas (Sousa, 2012).

Segundo Santos, 2009, as quinonas são encontradas em corantes alimentícios, em medicamentos como antibióticos e antitumorais. Nos grandes centros urbanos são encontradas como contaminante de material particulado encontrado no ar.

Destes grupos, a partir de diferentes arranjos quinonoídicos com o mesmo tipo de anel, podem-se ter diferentes quinonas dependendo das disposições relativas de C=O (Silva *et al*, 2003).

Com base na sua estrutura molecular, as quinonas são divididas em diferentes grupos, utilizando-se como critério o tipo de sistema aromático que sustenta o anel quinonoídica: benzoquinonas – um anel benzênico; naftoquinonas - um anel naftalênico; antraquinonas - um anel antracênico linear ou angular. De modo muito peculiar, em decorrência de diferentes arranjos

quinonoidicos (isomeria), com um mesmo tipo de anel pode-se ter, dependendo das disposições relativas das carbonilas, diferentes quinonas (Silva et al, 2003).

As reatividades químicas das quinonas são propensas a formar sistemas aromáticos ou semiquinonas, e possuem habilidade para troca de substitutos do anel aromático sem a quebra da estrutura. Suas reações são caracterizadas por processos heterolíticos formando produtos de substituição ou adição e estão, posteriormente, propensas a reações homolíticas de grande importância (Vieira *et al*, 2008).

As diferentes formas isoméricas das quinonas possuem propriedades físico-químicas diversas e atuação biológica diferenciada. No ambiente, as quinonas apresentam participação no ciclo de vida de diferentes seres vivos, como exemplo em plantas, na fotossíntese, onde ubiquinonas e plastoquinonas são participantes da cadeia respiratória e Naftoquinonas como a vitamina K é indicada como controladora da coagulação sanguínea (Sousa, 2012; Vieira *et al*, 2008).

Quinonas naturais representam importância vital em artrópodes, bactérias, fungos, líquens entre outros e sua distribuição nos organismos está relacionada a diferentes atividades biológicas marcantes; compostos quinônicos são utilizados como mediadores em bioatividades, possuem capacidade de oxidação, redução e apoptose celular. As benzoquinonas se destacam pela importância em expressão de bioatividades e pela sua capacidade de indução ao estresse oxidativo em células. Na importância das benzoquinonas sob o ponto de vista estrutural, destacam-se os anéis redox acoplados a diversos sistemas heterocíclicos, importantes na expressão da atividade biológica (Silva *et al*, 2003).

Estudos dos mecanismos de resposta biológica demonstram o importante papel do grupo quinonóidico como fundamentais para biorreatividade de enzimas formando ERO's pró apoptóticos podendo ser citotóxicos para diferentes mecanismos celulares. (Santos, 2010). No estresse oxidativo induzido por ação enzimática, um substrato quinonóico tem perda de um elétron formando um ânion semiquinona em um processo acelerado por enzimas (Flavinas). A espécie semiquinona reduz o oxigênio molecular em superóxido (O_2) que é transformado em peróxido de hidrogênio (H_2O_2). No interior da célula, O_2 por catálise de metais de transição ou por reação com H_2O_2 , gera o radical hidroxila (HO). H_2O_2 promove oxidação em biomoléculas sendo, juntamente a HO, as principais espécies capazes de oxidação celular (Silva *et al*, 2003).

Quinonas representam uma grande e variada família de metabólitos secundários presentes na natureza, como planta e insetos, e o interesse por estas substâncias estão em sua participação em processos bioquímicos e no crescente estudo farmacológico, devido as suas propriedades microbicidas, tripanossomicidas, viruscidas, antitumorais e inibidoras de sistemas celulares reparadores (Vieira *et al*, 2008). As quinonas são apontadas em estudos, possuidoras de efeitos tóxicos e deletérios para o organismo humano, atuando na inibição de enzimas importantes nos sistemas celulares de reparação causando danos ao DNA (Sousa, 2012).

As diferentes formas isoméricas das quinonas possuem propriedades físico-químicas diversas e atuação biológica diferenciada. Quinonas naturais representam importância vital em artrópodes, bactérias, fungos, líquens entre outros e sua distribuição nos organismos está relacionada a diferentes atividades biológicas marcantes; compostos quinônicos são utilizados como mediadores em bioatividades, possuem capacidade de oxidação, redução e apoptose celular. As benzoquinonas se destacam pela importância em expressão de bioatividades e pela sua capacidade de indução ao estresse oxidativo em células (Silva *et al*, 2003).

Quinonas desempenham um papel importante como drogas biorredutivas e se apresentam atuantes na imunotoxicidade pela sua capacidade de promoção do stress oxidativo nas células. O stress oxidativo é impulsionado por fatores ambientais tóxicos ou pela perda de elétrons na metabolização do oxigênio inalado, de tal forma que, possíveis falhas fisiológicas ocorrentes na mitocôndria, podem levar a perda de elétrons. Quinonas são espécies reativas de oxigênio (ERO's) e potenciadores redox, tendo seus compostos utilizados como mediadores e possuem uma característica marcante de facilidade de biorredução com capacidade de agir como agentes oxidantes interferindo na ação de radicais livres. (Silva et al, 2003).

A hidroquinona no pulmão é apontada em estudos, com capacidade de alteração da cinética do influxo de leucócitos polifonucleares (PMN) e mononucleares (MN). Na vigência de reação inflamatória, testes *in vivo*, demonstraram o bloqueio na migração de PMN para o espaço bronco alveolar (Santos, 2009).

A enzima Mieloperoxidase (MPO) expressa em neutrófilos (Roman, *et al*, 2008), células que chegam primeiro ao local da inflamação, tem sua atividade medida proporcionalmente pela quantidade de leucócitos PMN no tecido inflamado. Ao expor o tecido inflamado à hidroquinona, é reduzida a atividade enzimática da enzima mieloperoxidase (MPO) no tecido pulmonar. As hidroquinonas quando impulsionadas pelas enzimas do complexo citocromo C (CYP 2E1 hepática) são oxidadas. Estes compostos oxidados serão substratos para outras enzimas ou irão ser transportados para a medula óssea onde são oxidadas em 1,4-benzoquinona e 1,2-benzoquinona por enzimas específicas (Roman *et al*, 2008; Ferreira *et al*, 2007).

Benzoquinonas possuem capacidade de reagirem com amina e aminoácidos. As proteínas com benzoquinonas possuem reações semelhantes à dos aminoácidos e são capazes de desnaturação e alterações na estrutura do citocromo C (Vieira *et al*, 2008). Segundo Deloya, 2014, benzoquinonas são capazes de causar danos celulares pela alquilação (ligação a um radical livre) de proteínas importantes e no DNA das células, sendo altamente citotóxicas e genotóxicas, podem ainda formar ERO's (Santos, 2010).

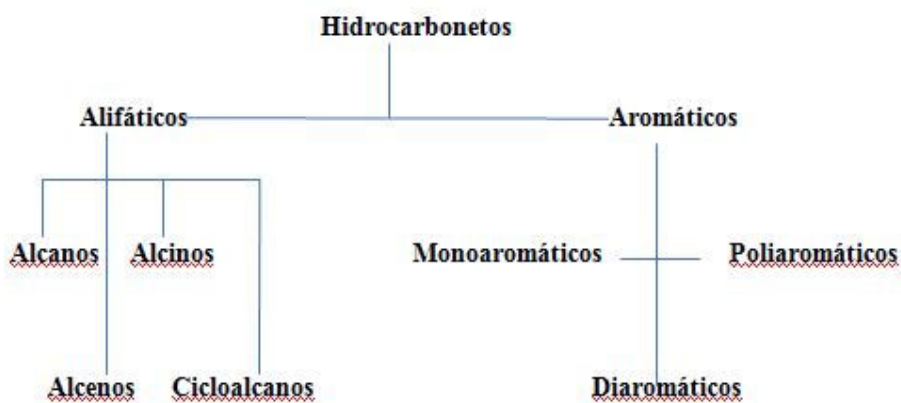
Quinonas podem danificar o genoma por diversos fatores como alteração na transcrição de diversos genes, mutação e apoptose. Ainda, interferem na replicação e transdução de material genético nos tratamentos quimioterápicos. Efeitos maléficos ou benéficos das quinonas são provocados por alterações no ciclo redox, arilação de substratos, intercalação na dupla hélice do DNA gerando sítios radicalares específicos e por interferência na resposta mitocondrial por inibição enzimática (Santos, 2010).

Em inflamações, as células do sistema imune migram para o tecido inflamado. Estudos de atividades anti-inflamatória demonstram que nos pulmões, as quinonas alteram a passagem das células de defesa para o espaço broncoalveolar, em presença inflamatória induzida (Vieira *et al*, 2008).

ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE HIDROCARBONETOS

Os Hidrocarbonetos são compostos formados unicamente de carbono e hidrogênio. Existem diferentes tipos de hidrocarbonetos devido à presença do carbono que possui a propriedade de formação de cadeias longas e anéis interligados caracterizando os hidrocarbonetos. Os hidrocarbonetos são basicamente divididos em dois grupos, os alifáticos e os aromáticos. Na classificação estrutural dos alifáticos existem quatro classes, os alcanos, alcenos, alcinos e cicloalcanos. (Silva, 2002).

Figura 20 – Fluxograma de classificação dos hidrocarbonetos:



Fonte: Silva, 2002.

Segundo Katz, 2007, os hidrocarbonetos aromáticos (HÁ's) representam substâncias presentes em grandes quantidades no meio ambiente, podendo uma maioria, apresentar potencial tóxico a organismos vivos. Muitos compostos se apresentam estranhos ao organismo ou ao sistema biológico, denominados xenobióticos, capazes de diversos danos aos organismos, entre eles estão os HA's, benzeno entre outros. Os HÁ's são formados principalmente em processos por combustão incompleta de matérias orgânicas e podem ser

contaminantes do solo, ar e alimentos, sendo ainda, usados na indústria siderúrgica, química e petroquímica (Castro, 2010; Caruso & Alaburda, 2008).

Hidrocarbonetos aromáticos são metabolizados por enzimas da família citocromo P450 presentes no citosol de células de vários tecidos (Castro, 2010, Chiacchio, 2010). Os produtos intermediários desta metabolização entram na célula e por ligações covalentes e se ligam a alvos nucleofílicos do DNA formando adutos. Os adutos correspondem à ligação de um grupo funcional (podendo os grupos funcionais ser: hidrocarbonetos, éter, éster, alcoóis, cetona, aldeído, aminas, amidas, ácidos carboxílicos, entre outros) (Carvalho, 2001; Loureiro, *et al*, 2001) de determinada substância e uma base nitrogenada intercalando-a e causando danos ao DNA, como mutação gênica. Alguns metabólitos reativos podem interferir na transcrição e ou replicação do DNA interferindo na síntese de proteínas (Detoni, 2008).

Experimentos em ratos com HÁ's indicaram efeito imunossupressor afetando principalmente células de órgãos como o baço e a medula óssea, com diminuição acentuada na citotoxicidade mediada por células T. Na resposta proliferativa de mitógenos e na indução de produção de citocinas, também interferiu na síntese de linfócitos B prejudicando o desenvolvimento de células produtoras de anticorpos e células de memória. Os efeitos biológicos dos HA's são produzidos pela ligação a um receptor específico, o Receptor Aril Hidrocarboneto (AHR) (Katz, 2007).

Nestas moléculas o AHR é um fator transcricional que se ativa por um ligante regulador da diferenciação celular e indutor de enzimas de biotransformação. O AHR é uma proteína básica do tipo hélice-alfa-hélice com papel fundamental na resposta a tóxicos como poluentes ambientais de variada natureza. Este receptor ao se ligar ao agonista é transformado dissociando-se a um dímero de proteína que ao entrar no núcleo se liga a proteína nuclear ARNT (AHR translocador). O complexo agonista-AHR-ARNT interage com seqüências do DNA (Souza, 2007). Possui ainda, afinidade com compostos exógenos e endógenos, como os aminoácidos. Mecanismos capazes de interagirem entre o AHR e fatores transcricionais relacionados às respostas inflamatórias são descritos como atuantes na regulação de expressão de genes induzido por citocinas. O AHR desempenha função importantíssima em respostas a inflamações; testes realizados demonstram que sua expressão é elevada na presença da prostaglandina (Katz, 2007).

Vias de transdução de sinal em experimento *in vivo* do AHR ocorreram com a participação de prostaglandinas que possuem importante função em respostas inflamatórias.

Os estudos apontam que prostaglandinas possuem a capacidade de produzir ligações competitivas com substâncias tóxicas a célula, propondo-as como ligantes agonistas ao AHR (Souza, 2007). Lipoxinas (LXS), eicosanóides derivado de ácidos graxos têm sido apontadas como também prováveis ligantes endógenos do AHR (Sordi, *et al*, 2012). É provável que possua capacidade de interromper infiltrações de células PMN's e auxiliam na resolução do processo inflamatório com a ativação de monócitos e estimulação da fagocitose dos macrófagos contra PMN's apoptóticas (Souza, 2007).

Os hidrocarbonetos alifáticos são responsáveis por irritação na pele. Os alcanos possuem reações que envolvem a formação de radicais e reações de halogenação (substituição de um H por um halogênio). Sofrem, ainda, oxidação, pirólise e isomerização. Alcenos participam de reações de adição com fragmentos da quebra de pequenas moléculas (se adicionam aos carbonos que estabelecem dupla ligação), depois da reação estabelecem ligações simples. Os alcinos sofrem reações de adição (ligações triplas que se comportam como as ligações duplas em alcenos), podem sofrer uma ou duas adições dependendo da quantidade do outro reagente (Junior & Pastore, 2007; Capelazzo, *et al*, 2009).

Nos hidrocarbonetos relatados na espécie *U. dermestóides* estão presentes os terpenos, encontrados em diferentes espécies vegetais na composição de óleos essenciais, cascas, sementes, flores e frutos. São responsáveis por fragrâncias e funções ecológicas como inibidores de germinação, proteção, polinização, controle hídrico e temperatura. Os terpenos possuem, também, diversas funções nas plantas como repelentes de insetos, agentes de atração polínica, agentes de defesa contra herbívoros, feromônios, hormônios vegetais, moléculas de sinalização e outros (Silva, *et al*, 2009).

Terpenos possuem ação antimicrobiana e são ativos contra micro-organismos que possam causar males a diferentes organismos. Sua ação biológica envolve a ruptura da membrana das células por compostos lipofílicos e o agrupamento acetato em sua estrutura aumenta a atividade antimicrobiana. Monoterpenóides quirais apontam possíveis atuações antioxidantes no organismo humano promovendo a integridade da membrana celular. As antioxidações protegem o organismo dos radicais livres causadores de danos ao organismo (Porkony, 2011; Bacallao *et al*, 2001). Possui ainda, papel atuante no combate a inflamações, combate de agentes patogênicos e controle o tônus do músculo liso (Junior & Pastore, 2007).

Segundo Temba, *et al*, 2003, os terpenos incluem álcoois e derivados de grande importância em sínteses orgânicas. Alcoóis podem ser precursores auxiliares quirais na síntese de diversos compostos orgânicos.

Monoterpenóides quirais também são apontados com possíveis ações antioxidantes promovendo a integridade celular, combate inflamações, a agentes patógenos e controle do tônus do músculo liso (Souza, 2007) O limoneno é um dos terpenos mais conhecidos, sendo utilizados em materiais de limpeza (desinfetantes), inseticidas, repelentes, fungicidas, indústrias farmacêuticas, cosmética e alimentícia, podendo ainda ser usados como promotores de absorção cutânea e outros (Bertolini, 2009).

O limoneno, também encontrado na espécie *U.dermestóides* é um monoterpene monocíclico (Os monoterpene são uma importante classe de produtos naturais com odor e sabor intenso) (Junior & Pastore, 2007). São substâncias lipofílicas, voláteis e apresentam certa instabilidade química. Suas moléculas apresentam forte atividade biológica, incluindo atividade antimicrobiana (Bertolini, 2009). Está presente na natureza em quantidades expressivas, principalmente, em espécies vegetais, sendo, seus dois enantiômeros (S-(-)- e R-(+)-) os mais encontrados. Possuem funções de prevenção da desidratação (Silva *et al*, 2009). O R-(+)-limoneno, expressado em grandes quantidades em óleos cítricos, é recuperado como subproduto da indústria cítrica mundial. É separado do óleo essencial em sucos de laranja pela sua baixa solubilidade em água com destino à indústria de bioconservação, borracha, solvente e outros (Junior & Pastore, 2007).

O limoneno, além da baixa solubilidade em água, possui tendências a auto-oxidação e polimerização, formado “off-flavors” (impurezas em produtos causadas pela presença de compostos indesejáveis) (Benanou, 2003). Presente nas cascas de algumas frutas, evita o ressecamento e inibe o desenvolvimento bacteriano. É capaz de redução da velocidade da fosforilação oxidativa nas células e possui propriedades de interferência em expressão de diferentes genes (Souza, 2007).

Há descrições do Limoneno, em experimentos com fungos filamentosos, com efeito inibidor em micro-organismos e redutor do processo oxidativo em células aumentando a fluidez das membranas. O aumento da fluidez leva à permeabilidade inespecífica, perda da integridade celular, baixa na matéria seca e inativação de energia metabólica pela dissipação da força próton motora (gradiente químico de H⁺) na passagem pela membrana (Dorantes, 2014). O aumento da fluidez das membranas ainda previne a manutenção dos complexos

entre enzima e membrana, como o complexo entre CP450 monoxigenase e CP450 redutase dependente de NADPH que se envolve nas transformações oxidativas de substâncias como hidrocarbonetos, terpenos, compostos lipofílicos e outros. Na membrana, mecanismos impedem a manutenção de complexos entre enzima e membrana que estão envolvidos nos processos oxidativos de terpenos, hidrocarbonetos aromáticos (HPA), esteróides e outras substâncias lipofílicas (Junior & Pastore, 2007).

Estudos em animais tratados com extratos ricos em limoneno demonstraram a capacidade de redução de lipídios no sangue evitando acúmulos de gorduras. Várias doses apresentam efeitos ansiolíticos e sua inalação pode causar relaxamento e diminuir reações alérgicas. Em tumores de mama induzidos experimentalmente em ratos, houve um aumento altamente significativo na regressão dos primeiros tumores nos roedores tratados com d-limoneno. Também inibira a formação de tumores múltiplos subsequentes prevenindo e participando na desintoxicação de toxinas que causam danos ao DNA. Em tumor já estabelecido é capaz de influenciar diretamente na sinalização celular que auxilia a extinção deste (Elegbede, *et al*, 1986, Dorantes, 2014).

Noutros experimentos é relatado como produtor de radicais livres em células do câncer de pulmão, gástrico, do fígado, do pâncreas e da próstata. Descobertas recentes apontam o enantiômero D-limoneno com potencial anti-inflamatório para o tratamento da asma brônquica. Favorecendo o aparecimento de citocinas pró-inflamatórias, a produção, ativação e migração de eosinófilos para o local de inflamação e produção de ERO's. Em células de macrófagos estudadas apontam o D-limoneno como inibidor de oxido nítrico induzido por polissacarídeos e inibidor da produção de prostaglandinas (Dorantes, 2014).

ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS

Os lipídios têm um papel importante nas funções celulares, sendo a principal fonte de armazenamento de energia nos organismos, transportadores de vitaminas lipossolúveis e precursores de alguns hormônios. O ácido graxo é seu principal componente estando presente em todos os tecidos, membrana celular e células lipídicas. Suas funções são de estrutura da membrana das células, processos metabólicos, produção de eicosanóides (mediadores lipídicos das respostas imunes e inflamatórias) e outros (Andrade & Carmo, 2006). Lipídios também são responsáveis pelo armazenamento de energia em organismos e pelo transporte de vitaminas lipossolúveis.

Ácidos graxos essenciais (AGE) são assim denominados por não serem sintetizados pelo organismo, porém, são essenciais ao perfeito funcionamento do mesmo. Dentre os ácidos graxos essenciais estão os ácidos linoléico e α -linolênico, elementos estruturais necessários à síntese de lipídios de tecidos e com papel fundamental na regulação de vários processos metabólicos, de transporte e de excreção (Tinoco, *et al*, 2007, Vaz, *et al*, 2006).

Ácidos graxos classificam-se de acordo com a presença de insaturações (ligações duplas ou triplas) nas cadeias de carbono. Ácidos graxos saturados (AGS) não possuem duplas ligações, ácidos graxos monoinsaturados (AGM) possuem uma insaturação e ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) possuem duas ou mais insaturações. AGPI com um número de átomos de carbono maior ou igual a 16 são chamados “de cadeia longa” (AGPI-CL) e AGPI com cadeia maior ou igual a 20 carbonos são os chamados “de cadeia muito longa” (AGPI-CML) (Martin, *et al*, 2006).

Entre os AGPI, alguns se destacam pelo benefício à saúde do homem, a exemplo do ômega-3 (ω -3) e ômega-6 (ω -6) que possuem vários efeitos sobre a resposta imune e processos inflamatórios. AGPI ao serem ingeridos são incorporados na membrana das células do sistema imune conduzindo processos inflamatórios. AGPI ω -3 são supressores inibindo a proliferação de linfócitos, produção de anticorpos e de citocinas, expressão de moléculas de

adesão e ativação das células *Natural Killers* (NK). AGPI possuem, tanto efeitos inibidores, quanto estimulatórios em respostas imunes dependendo das necessidades do organismo (Brandão, *et al*, 2006; Tinoco, *et al*, 2007) .

Na família ω -3, os principais representantes, são os ácidos alfa-linolênico (ALN), eicosapentanoico (EPA) e docosapentanoico (DHA). Da família ω -6, os principais representantes são o ácido linoléico (AL) e o ácido araquidônico (AA). Ácidos graxos ômega-3 (ω -3) são supressores e estimulantes no organismo e junto ao ômega-6 (ω -6) são importantes na prevenção de doenças inflamatórias crônicas apresentando ação anti-inflamatória (Andrade & Carmo, 2006; Tinoco, *et al*, 2007, Brandão *et al*, 2006).

Presentes em alimentos, as famílias ω -3 e ω -6 são de grande importância na nutrição, estando presentes em vegetais como os de folha verde-escura, alguns cereais, leguminosas e nos alimentos de origem marinha. (Martin, *et al*, 2006). Na importância da resposta inflamatória, estão a ingestão dos AGPI ω -3 e ω -6 e a incorporação na membrana de células do sistema imunológico. Ao aumentar a incorporação do EPA nos fosfolípidios da membrana das células imunológicas, também aumenta-se a produção de eicosanoides como a PGE3 e LT5 com características pró-inflamatórias (Perini *et al*, 2010, Martin, *et al*, 2006).

Eicosanoides são metabolitos oxigenados dos ácidos graxos essenciais (AGE). Na família dos eicosanoides são encontrados prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT), prostaciclina (PCI), tromboxanos (TXS) e derivados dos ácidos graxos hidroxilados. São biologicamente atuantes e possuem como substrato para a sua produção, o ácido dihomo-gama-linolenico, AA e EPA. Em AG ω -3, EPA e DHA substituem parcialmente os ω -6, principalmente o AA nas membranas das células do fígado. Ao modificar os AGPI nos tecidos lipídicos, é alterado seu metabolismo favorecendo a síntese de eicosanóides anti-inflamatórios (Martin, *et al*, 2006; Perini *et al*, 2010).

Os eicosanoides são metabolizados por duas vias, a ciclo-oxigenase (COX), dando origem a PG, TX e PCI e a lipo-oxigenase (LOX) que produz os LTs, PGE2 e LTB4. São potentes mediadores anti-inflamatórios, sendo PGE2 o mais importante porque induz a febre, a vasodilatação, potencialização a dor e edemas. PGE2 é imunossupressor inibindo linfócitos, células NK e produção de IL2 e TNF- γ possuindo características inflamatórias. PGE2 induz a COX2 nos fibroblastos, proporciona a produção de IL6 para macrófagos, inibe a LOX5 e a produção de LT5 (com propriedades pró inflamatórias). Promove a formação de lipoxinas (LXS) e apresenta efeitos pró e anti-inflamatórios (Andrade, Carmo, 2006). Lipoxinas (LXS)

pertencem a uma classe de eicosanoides sintetizadas a partir do ácido araquidônico através da via metabólica LOX. São mediadoras em processos como a redução de citocinas pró-inflamatórias, proliferação das células imunes, recrutamento de mastócitos, fagocitose dos leucócitos. Por estas ações, as LPX's são apontadas como supressoras de processos inflamatórios e de reações de hipersensibilidade (Hul, 2012; Perini *et al*, 2010).

Os AG saturados e AG *trans* em produtos alimentícios industrializados influenciam no processo de inflamação, na incorporação de ω -3 na membrana celular e aumentam a síntese de mediadores anti-inflamatórios dos lipídios controlando respostas inflamatórias (Martin, *et al*, 2006). De acordo com o AG precursor há formação de mediadores antagonistas e de diferentes respostas nas atividades biológicas. Já os AGPI inibem a atividade do fator nuclear *yc* (NF-*yc*) que induz a expressão de genes de moléculas pró inflamatórias como as moléculas de adesão, citocinas, quimiocinas e fatores de respostas imunes (Perini *et al*, 2010).

O amendoim consumido pelo inseto da espécie *U. dermestóides*, apresenta ácidos graxos poli-insaturados (presentes nos metabólitos secundários, que podem estar relacionados à atividade popular relatada de alívios da asma (Junior, 2003). Além do envolvimento no controle de triglicéris e colesterol, relacionados ao aumento da lipoproteína de alta densidade no plasma sanguíneo (Brandão, *et al*, 2006). A lipoproteína é utilizada pelo organismo como agente de proteção de doenças cardiovasculares e de doenças inflamatórias das vias aéreas e das articulações. O ácido araquidônico presente no amendoim é apontado, como de papel importante no combate anti-inflamatório. No entanto, um estudo das propriedades do amendoim precisa ser elucidado merecendo pesquisas mais complexas (Tobón, *et al*, 2011).

ESTUDOS E TESTES REALIZADOS DE ATIVIDADES BIOLÓGICAS COM METABÓLITOS SECUNDARIOS PRODUZIDO POR *Ulumoides dermestóides*

1 - Estudos anti-inflamatório *in vivo* em ratos e imunomodulador *in vitro* em células PBMC

Estudos das atividades anti-inflamatórias foram verificados *in vivo* utilizando extrato aquoso de *U. dermestóides*. Este estudo fora realizado utilizando a aplicação de injeções de carragenina na cavidade pleural de ratos induzindo a uma resposta inflamatória aguda seguida de edema (Dorantes, 2014, Santos, *et al*, 2009).

As carrageninas são polissacarídeos sulfatados derivados de algas, amplamente utilizados como agentes indutores de inflamação em estudos, permitindo investigar a fisiopatologia de agentes anti-inflamatórios (Nunes, 2012). Mediadores inflamatórios como a histamina, bradicinina, prostaglandina e ânions superóxidos são liberados neste modelo de indução a inflamações (Bortone, 2008).

A pleurisia induzida por carragenina é um excelente modelo de experimento caracterizado de inflamação (Bortone, 2008), pois, permite simultaneamente, quantificar o exsudado pleural, medir a exsudação do plasma (passagem de proteínas, leucócitos, plaquetas e hemácias através das paredes dos vasos sanguíneos) e a contagem de células de defesa presentes no local da inflamação (Santos, *et al*, 2009).

É possível medir o aumento de neutrófilos em microvasos de tecidos próximos a inflamação pelo aumento da permeabilidade vascular, sendo os neutrófilos ativados por agentes mediadores liberados no processo de inflamação (Nunes, 2012). Neste tipo de indução a inflamação a contagem diferencial de células-T também é possível e com a exsudação do plasma pode ser determinada a concentração de proteínas específicas do sangue presentes no exsudado coletado. Possibilita a comparação de células encontradas neste tipo

de indução inflamatória com células encontradas em diferentes tipos de inflamação de variadas doenças (Santos, *et al*, 2009).

A partir dos efeitos relatados do extrato de *U. dermestóides* neste tipo de inflamação, pôde-se determinar um parâmetro de estudo da resposta inflamatória. Este parâmetro fora determinado após a morte dos animais em uma atmosfera de CO₂. Abrindo o tórax cuidadosamente fora sugado o exsudado da cavidade pleural. A seguir realizara uma lavagem da cavidade e o volume total medido e examinado, descartando os exsudados contaminados com sangue que poderiam interferir negativamente nos resultados (Santos, *et al*, 2009).

Trinta minutos antes da indução à inflamação, grupos experimentais de ratos receberam o extrato aquoso de *U. dermestóides*. Nos resultados, a concentração de proteínas fora significativamente afetada pelo tratamento com o extrato, reduzindo o acúmulo do volume de exsudado pleural 4 horas após a indução da inflamação. Reduzira, ainda, o número de células do sistema imunológico. A atenuação da inflamação indicara a grande relevância clínica deste inseto apontada pelo conhecimento popular, bem como seu papel como agente anti-inflamatório (Santos, *et al*, 2009; Dorantes, 2014).

O estudo do efeito imunomodulador *in vitro*, em células PBMC (células mononucleares de sangue periférico) tratados com extrato de *U. dermestóides*, apresentara redução significativa da proliferação e da viabilidade celular. No efeito proliferativo não apresentara ação estimuladora sobre as células PBMC ou tivera ausência de atividade proliferativa (Santos, *et al*, 2009). Essa inibição é atribuída à ativação de citocinas e da diminuição da proteína quimiotática.

A Proteína quimiotática possui a propriedade de direcionar monócitos, células-T de memória e as células dendríticas para os locais de lesão tecidual e inflamação devida a infecções. A inibição ou baixa da proteína quimiotática consistira em um indicador de que a inflamação fora reduzida, pois, apresentara baixo recrutamento das células de defesa do sistema imunológico, propondo assim um papel anti-inflamatório do extrato aquoso do *U. dermestóides* (Santos, *et al*, 2009, Dorantes, 2014).

2- Estudos de propriedades citotóxicas, genotóxicas e imunossupressoras

Em estudos com o extrato de *U. dermestóides*, foram relatados propriedades citotóxicas em células carcinógenas de linhagem A549 dos pulmões através de ensaios laboratoriais. Foram realizados testes com o extrato *in natura* com 1,4-etil-benzoquinonas, 1,4-metil-benzoquinona e 1-pentadeceno como componentes principais, demonstrando atividade citotóxica às células. Inibindo a proliferação celular e reduzindo o crescimento destas. Misturas sintéticas com 1,4-benzoquinonas e 1-pentaceno, ou somente com 1,4-benzoquinonas também foram avaliadas obtendo resultados semelhantes ao do extrato produzido por este inseto (Crespo, *et al*, 2001, Dorantes, 2014).

O efeito citotóxico ocasionado fora atribuído as benzoquinonas, propondo ao extrato desta espécie como o responsável pela inibição da proliferação celular. O componente 1-pentadeceno não apresentara nenhum efeito inibitório, mesmo em altas concentrações (Crespo, *et al*, 2011).

A avaliação de genotoxicidade obteve como resultados a redução da viabilidade celular induzindo danos ao DNA. Foram utilizadas pra este estudo as mesmas substâncias e misturas do teste anterior. Concentrações elevadas destes compostos obtiveram resultados com diferenças significativas no efeito genotóxico, também atribuído as benzoquinonas (Crespo, *et al*, 2011).

3 - Estudos sobre efeito irritante com extrato hexânico e extrato metanólico

Pesquisas foram realizadas, através de ensaios para estudos de irritação na membrana corioalantóide de ovos de galinha fertilizados (CAM). Esta membrana oferece condições ideais de estudo devido a altas alterações na vascularização após a sua fecundação, facilitando assim, identificar as reações de irritação neste teste. Como agente irritante fora aplicado na membrana uma solução aquosa de dodecil de sódio, este, possui propriedades de desnaturação de proteínas causando sua perda provocando inflamações. O composto de *U. dermestóides* fora diluído em hexano e metanol formando os extratos utilizados neste estudo (Mendoza & Saavedra, 2013).

Os testes sugeriram que o extrato metanólico demonstrara potencial efeito anti-irritante, semelhante ao efeito observado com a droga Nimesulida usada no auxílio de processos inibitórios de inflamações. Foram detectadas alterações no padrão de reações de irritação ocorrente na CAM, hemorragias e aumento dos vasos sanguíneos. Aparecimento de pequenos complexos vasculares com várias ramificações e as reações de lise, através da

ruptura de vasos sanguíneos seguidos de extravasamentos de exsudados. A coagulação no local fora identificada pelo escurecimento e endurecimento da membrana. (Dorantes, 2014).

Os tratamentos com extrato metanólico de *U. dermestóides*, rico em monoterpenos relacionados à atividade anti-inflamatória, reduziram as hemorragias vasculares e a coagulação na CAM. Os efeitos irritantes do extrato foram atribuídos ao limoneno e ao ácido oléico possuidores de atividades anti-inflamatórias (Mendoza & Saavedra, 2013).

Os efeitos de irritação do extrato hexânico estão atribuídos as substâncias como 2-etil-p-benzoquinona, 2,5-dimetilquinone e os hidrocarbonetos alifáticos. Hidrocarbonetos alifáticos podem causar irritação da pele e das membranas da mucosa, enquanto as quinonas foram relatadas como altamente citotóxica e/ou genotóxica devido à formação de ERO's e ligação covalente de macromoléculas (Dorantes, 2014; Mendoza & Saavedra, 2013).

Os estudos sobre a capacidade anti-irritante do extrato metanólico e capacidade irritante no extrato hexânico são preliminares, sendo necessários estudos mais aprofundados do potencial de atividades biológicas dos metabólitos secundários produzidos por *Ulumoides dermestóides* (Mendoza, Saavedra, 2013).

Segundo Dorantes, 2014, em extratos hexânicos e metanólicos de corpo inteiro do *U. dermestóides*, fora ainda avaliada a capacidade antioxidante destes compostos. Ambos os extratos apresentaram efeitos antioxidantes, no entanto, o extrato metanólico apresenta maiores atividades antioxidativas.

4 - Estudos para investigação do efeito depressor sobre o SNC em camundongos albinos

Testes *in vivo* em camundongos albinos foram realizados para determinar o efeito depressor do extrato de *U. dermestóides* no Sistema Nervoso Central (SNC) investigando o perfil neurofarmacológico deste extrato.

Foram realizados, para efeitos de comparações, quatro tratamentos em lotes de animais sendo tratados com diferentes substâncias: 1-Solução salina como substância controle. 2-Extrato de *U. dermestóides* como substância teste. 3-Anfetamina como substância estimulante. 4-Diazepam e Difenidramina como substâncias depressoras (Tobón *et al*, 201; Dorantes, 2014).

Para avaliação dos quatro tratamentos, foram realizados, três testes de comparação. No teste preliminar, com abordagem qualitativa, foram observados os efeitos do

tratamento com o extrato, relacionando-o ao comportamento dos animais. Observando, portanto, o comportamento, efeitos neurológicos e efeitos no Sistema Nervoso Autônomo (SNA), com a proposta de identificar os efeitos depressores e estimulantes nos animais tratados com as substâncias. Tendo como resultados preliminares, efeito depressor no SNC através de sonolência e passividade, seguidos de relaxamento ao longo do experimento comparando-os ao efeito depressor do Diazepan e estimulante da Anfetamina (Tobón *et al*, 2011).

A validação do teste preliminar fora realizada para confirmar o efeito depressor apresentado, comparando ao medicamento Difenidramina, com potencial depressor maior que o medicamento Diazepan usado no teste anterior. Neste experimento o extrato de *U. dermestóides* fora misturado ao leite e a substância controle solução salina. Ambos os testes sugeriram que o extrato desta espécie possui a capacidade de produção de efeitos depressores no SNC de camundongos albinos de forma moderada e dependente da dosagem. Após meia hora os efeitos começaram a diminuir e em seis horas voltou o comportamento normal dos animais. O resultado mais notório fora a depressão suave demonstrada com forte passividade dos animais estudados (Tobón *et al*, 2011).

O terceiro, o teste neurofarmacológico de validação específica, consistira em quatro experimentos: memória, aprendizagem e discriminação; atividade motora exploratória; atividade motora espontânea e neurose experimental. Os testes de memória consistiram em aprender e discriminar, ao qual o animal fora submetido a um jejum de comida sólida durante 24 horas, a fim de ser estimulado durante a experiência a encontrar o alimento no final de um trajeto pré-estabelecido. Fora avaliado o tempo em que o animal levava para atravessar o percurso para chegar ao alimento, detectando a diminuição significativa das funções do sistema nervoso central (SNC) (Tobón *et al*, 2011; Dorantes, 2014).

Atividade exploratória motora fora testada pela capacidade analítica diminuída, tendo como avaliação deste efeito farmacológico, depressão moderada sem diferenças no efeito depressor do SNC. Comparado com o efeito depressor de Difenidramina (administrados oralmente) no SNC, o extrato de *U. dermestóides* (também por via oral), provocara uma diminuição do número da capacidade analítica, sugerindo um estado de depressão confirmando o efeito depressivo moderado. A atividade espontânea motora obtivera resultados semelhantes aos do medicamento Difenidramina, um potente agente depressor

padrão. Obtendo efeito depressivo sobre o funcionamento do SNC de ratos, semelhante ao efeito depressor do medicamento de comparação (Tobón *et al*, 2011; Dorantes, 2014).

Por último, o teste de neurose experimental com testes em estímulos de sede provocada nos animais. Detectando efeito ansiolítico moderado, demonstrando pela análise estatística sem diferenças nos resultados. Comparado com o efeito depressor de Difenidramina no SNC, o extrato inibe a resposta emocional de animais experimentais, compatível com um efeito ansiolítica. Este teste confirma a existência uma diferença no efeito depressor do SNC produzidos pelos quatro tratamentos (Tobón *et al*, 2011).

Em geral, conclui-se que sob as condições neste estudo, o extrato produzido por *U. dermestóides* possui efeito depressivo suave sobre o SNC e certos sinais neurofarmacológicos compatíveis com um efeito ansiolítico moderado em biomodelos. Testes neurofarmacológicos específicos, particularmente o ensaio de neurose experimental, demonstram efeito ansiolítico moderado, provavelmente, ocasionado pela ação farmacológica do tipo gabaérgica (ação inibidora de receptores), tal como a medicação referência, o diazepam (Tobón *et al*, 2011).

5 - Estudos *in vivo* em Seres Humanos

Segundo Dorantes, 2014, a Coleoterapia é realizada ingerindo um inseto no primeiro dia e aumentando gradativamente até alcançar a quantidade de 70 insetos. Ao atingir esta marca, retrocede-se o consumo atingindo a ingestão de um inseto por dia, repetindo esta sequência por mais vezes.

A espécie *U. dermestóides* tem sido exemplo desta prática para tratar diferentes males, desde dores lombares à doenças respiratórias como a asma, entre outras. Pelo conhecimento empírico, ou conhecimento popular deste tipo de tratamento, refere-se a uma senhora mexicana de 48 anos com diagnósticos de fibromialgia e artrose. Juntamente as prescrições médicas e o uso da Coleoterapia por aproximadamente quatro anos, esta prática apresentara uma melhora significativa em sua saúde, sendo a ingestão deste inseto, o único tratamento usada neste caso (Deloya, et al, 2014).

No departamento de Pneumologia do hospital São Vicente de Paulo, em Medellín na Colômbia, fora realizado um estudo de casos em pacientes com sintomas e ou crises de asma. no qual os pacientes receberam tratamentos com o óleo extraído do *U. dermestóides* diluídos. Neste estudo levantou-se a hipótese de que o óleo extraído do *U. dermestóides*

apresenta propriedades farmacológicas e anti-inflamatórias contra doenças respiratórias como a asma apresentando uma melhora no quadro clínico dos pacientes (Tobón, et al, 2011).

Neste estudo de casos os resultados apontam a possibilidade de melhora de sintomas da asma e aumento da recuperação nos pacientes estudados. Os resultados comparados com a cura desta doença pelos métodos convencionais ofereceram uma diminuição no tempo de recuperação dos pacientes. Levantou-se, ainda, a hipótese de efeito broncodilatador acoplado as bioatividades anti-inflamatórias, permitindo o início de estudos para uma triagem farmacológica deste inseto usado na cultura popular como agente curativo (Tobón, *et al*, 2011; Dorantes, 2014).

Os efeitos broncodilatador e anti-inflamatório estão indiretamente relacionados ao consumo do amendoim presente na dieta deste inseto, pois apresentam em sua composição duas famílias de ácidos graxos. Os ω -3 com compostos de cadeia mais longa como os ácidos eicosapentanóico, linoleico, docosa hexanóico e docosa pentanóico e a família ω -6 representada nestas atividades pelo ácido araquidônico. Estes princípios ativos estão envolvidos na diminuição do colesterol e triglicéris e aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL) no plasma que é usada pelo organismo como fator de prevenção do risco em doenças das vias aéreas como a asma, devido ações antioxidantes (Tobón *et al*, 2011).

RESULTADOS

De acordo com perfis cromatográficos de Villaverde, *et al*, 2009, os *U. dermestóides* produzem compostos orgânicos voláteis como quinonas e hidrocarbonetos. Quinonas são de origem endógena e os hidrocarbonetos podem ser de origem endógena, exógena ou em ambos os locais.

Quinonas e hidrocarbonetos de origem glandular compõem 90% da mistura volátil presente, sendo presentes 1,4 metilbenzoquinona, 1,4 etilbenzoquinona, 1-trideceno e 1-pentadeceno. Os hidrocarbonetos produzidos pela cutícula deste inseto representam em torno de 40% dos metabólitos de origem exógena, são o n-pentacosano e 9,11-pentacosadieno. No composto secundário de *U. dermestóides*, fora ainda detectado em pequenas quantidades, o limoneno e pentacadiene. As análises realizadas separadamente em machos e fêmeas não apresentaram diferenças significativas na quantidade de COV's produzidas por ambos os sexos (Dorantes, 2014).

Os extratos hexânico e metanólico demonstraram a presença de substâncias comuns em ambos, como, limoneno, ácido linolênico e os ácidos graxos: palmítico, mirístico, esteriático e oléico. O extrato hexânico apresentara as substâncias 2-metil-p-benzoquinona, 2,4-di-hidroxi-1-etil benzeno, 2,5-dimetilquinona, hidrocarbonetos saturados/ insaturados e álcoois de cadeia longa. As substâncias mais encontradas neste extrato foram 1-pentadeceno (32,88%), ácido linolênico (24,13%) e 2-etil-p-benzoquinona (9,93%) (Mendoza e Saavedra, 2013).

No extrato metanólico fora caracterizado 1-pentadecanol, alfa pineno, beta filandreno, e alfa terpineno, sendo encontradas em maior quantidade as moléculas de pentadecanol (28,85%), palmitato de metila (27,55%), limoneno (27,115%), oleato de metila (11,45%). Estes mesmos extratos foram usados para testes em membranas corioalantoides de ovos de galinha fertilizados sugerindo que o extrato metanólico demonstrara potencial efeito anti-irritante semelhante ao efeito observado com a droga Nimesulida, usada no auxílio de

processos inibitórios de inflamações, havendo alterações no padrão de reações de irritação ocorrente na CAM. Os tratamentos com extrato metanólico de *U. Dermestóides* reduziram as hemorragias vasculares e a coagulação na membrana estudada, este resultado se atribui a grande quantidade de monoterpenos com atividade anti-inflamatória presente no extrato. Os efeitos irritantes do extrato hexânicos foram atribuídos ao limoneno e ao ácido oléico possuidores de atividades anti-inflamatórias. Os ácidos graxos presentes no extrato de *U. dermestóides* que contribuíram para o efeito irritante apresentam efeitos benéficos relacionados a diminuição/remoção de inflamações (Mendoza e Saavedra, 2013).

Os testes *in vivo*, realizados em ratos, os quais foram induzidos a inflamações, resultaram na diminuição de proteínas no local inflamado, redução do acúmulo de exsudados e baixa nos números de células do sistema imune que estão ligadas a inflamação. A atribuição a todas estas baixas se dá pela ativação de citocinas anti-inflamatórias e diminuição da proteína quimiotática responsável pela quimiotaxia das células de defesa. No mesmo experimento fora testado o efeito imunomodulador do extrato de *U. dermestóides* em células mononucleares do sangue periférico *in vitro*, no qual, os resultados apresentados demonstraram significativamente a diminuição da proliferação celular reduzindo significativamente sua viabilidade. Quando ao efeito de proliferação investigado, verificara que o extrato de *U. dermestóides* não apresentou ação estimulante sobre PBMC's, mostrando ausência de atividade proliferativa (Santos, *et al*, 2009).

As propriedades genotóxicas, citotóxicas e imunossupressoras, foram estudadas em células cancerígenas A549 de linhagem pulmonar sendo comparados aos compostos sintéticos benzoquinonas e o extrato de *U. Dermestóides in natura* através de ensaios laboratoriais. Os componentes dos extratos sugerem serem os causadores da inibição da proliferação e do crescimento das referidas células. Em atividades genotóxicas os resultados apontam redução da viabilidade celular induzindo danos ao DNA (Crespo, *et al*, 2011).

Quanto ao efeito depressor comparado aos medicamentos Diazepan e Difenidrina, foram relatados que, neste estudo, o extrato produzido por *U. dermestóides* tem um efeito depressivo suave sobre o SNC e que certos sinais neurofarmacológicos são bastante compatíveis com um efeito ansiolítico moderado em biomodelos (os testados com medicamentos sintéticos). Testes neurofarmacológicos específicos, particularmente o ensaio de neurose experimental, demonstram efeito ansiolítico moderado, provavelmente por uma

ação farmacológica do tipo gabaérgica como a medicação referência no estudo (Tobón *et al*, 2011).

Fora realizado um estudo de casos com pessoas comuns com sintomas/crises de asma, no qual os pacientes receberam tratamentos com o composto extraído do *U. dermestóides*. Neste estudo levantou-se a hipótese de que o extrato apresenta propriedades farmacológicas e anti-inflamatórias contra doenças respiratórias como a asma. Fora relatado atenuação no quadro clínico dos pacientes apontado melhora de sintomas juntamente com o aumento da recuperação nos pacientes internados. Esses resultados comparados com a cura destas doenças pelos métodos convencionais ofereceram uma diminuição no tempo de recuperação dos pacientes. Levantou-se, ainda, a hipótese de efeito broncodilatador às bioatividades anti-inflamatórias, permitindo o início de estudos para uma triagem farmacológica deste inseto usado na cultura popular como agente curativo da asma (Tobón *et al*, 2011). O efeito broncodilatador age sobre as células do musculo liso (Campos & Camargos, 2012).

Efeitos broncodilatadores e ou anti-inflamatórios estão atribuídos diretamente ao consumo de amendoim pela espécie, por este conter ácidos graxos poli-insaturados como as famílias ω -3 e ω -6, cujos princípios ativos estão envolvidos na baixa de colesterol e triglicéris e aumento da lipoproteína HDL usada como fator de proteção a doenças das vias aéreas e outras (Brandão, et al,2006; Tobón *et al*, 2011).

No conhecimento popular ou empírico é relata a melhora dos sintomas de fibromialgia e artrose em uma senhora Mexicana que fez uso deste inseto, através da Coleoterapia (Deloya *et al*, 2014).

De acordo com os estudos as substâncias presentes em sua maioria no extrato de *U. dermestóides*, quinonas, hidrocarbonetos e ácidos graxos, apresentam atividades anti-inflamatórias interferindo na resolução de inflamações, como a asma.

Quinonas que possuem propriedades químicas diversas e ações biológicas diferenciadas determinam efeitos negativos como toxicidade e efeitos deletérios. Ações positivas envolvem a naftoquinona (vitamina K) que controla a coagulação (Silva *et al*, 2003) Sendo de importância vital em artrópodes pela capacidade de mediação em bioatividades, as quinonas possuem capacidade de oxidação, redução e apoptose. As benzoquinonas se destacam pela importância em expressão de bioatividades e indução ao estresse oxidativo. Já

no pulmão as hidroquinonas são relacionadas à alteração do influxo de leucócitos PMN's e MN's para os brônquios perante reações inflamatórias (Dorantes, 2014; Ferreira *et al*, 2007).

Os hidrocarbonetos são capazes de oxidação, mutações e hidrólises. Em estudos os hidrocarbonetos aromáticos indicam efeitos imunossupressores e diminuição da citotoxicidade de células T, proliferação de mitógenos e produção de citosinas, ainda, interferindo, na síntese de linfócitos B prejudicando a síntese de células produtoras de anticorpos e de memória (Katz, 2007; Netto *et al*, 2000, Pereira, 2004).

O receptor AHR, com resposta a substâncias como os hidrocarbonetos, participa em processos de inflamações com expressão elevada na presença de prostaglandinas, sugerindo-a como ligante (Souza, 2007). Os terpenos possuem propriedades microbicidas e monoterpênoides quirais atuando como antioxidantes e no combate a inflamações se livrando de microrganismos controlando o tônus do músculo liso. Limoneno tem indicações de produtor de radicais livres e seu enantiômero D-limoneno possui papel anti-inflamatório para o tratamento da asma, recrutando citosinas pró inflamatórias (Dorantes, 2014).

Os AG possuem a função de produção de mediadores eicosanóides importantes em respostas inflamatórias. Os AGPI ômega-3 e ômega-6 são destacados neste processo pela presença dos ácidos alfa-linolênico (LNA), eicosapentanoico (EPA), docosapentanoico e ácido araquidônico que originam os eicosanóides (Andrade & Carmo, 2006).

Eicosanóides são prostaglandinas, leucotrienos, prosta-ciclinas, tromboxanos e derivados de AG hidroxilados (Kammer & Coelho, 2002). O aumento da incorporação do EPA nos fosfolipídios das membranas das células do sistema imune esta relacionada ao aumento da produção de eicosanóides pró-inflamatórios e modificações no tecido lipídico favorecem a síntese de eicosanóides imunossupressores e anti-inflamatórios, podendo formar mediadores antagonistas e diferentes respostas biológicas (Martin *et al*, 2006; Martins *et al*, 2008; França, 2013). Ácidos graxos poli-insaturados inibem a atividade do fator nuclear *yc* induzindo expressão de genes que codificam moléculas pro-inflamatórias como moléculas de adesão, citocinas e outros (Perini, 2010).

Desta maneira, as atividades ligadas a inflamações dos componentes deste composto secundário do *U. dermestóides* podem ter cunhos científicos no alívio da asma através de suas ações biológicas, necessitando de maiores estudos.

CONCLUSÃO

Benefícios relatados no conhecimento popular ou empírico podem estar ligados aos componentes do metabólito secundário desta espécie. Estes componentes apresentam propriedades anti-inflamatórias, sendo passíveis de estudos sobre o seu potencial terapêutico.

Em conformidade com os estudos, as atividades biológicas dos componentes do metabólito secundário do *U. dermestóides* apresentam cunhos científicos no tratamento da asma, porém há a necessidade de estudos mais aprofundados.

BIBLIOGRAFIA

ABBAS, A., K., LICHTMAN, A. H. **Imunologia Básica: Funções e distúrbios do Sistema Imunológico**. 3ª edição. Rio de Janeiro/RJ. Elsevier, 2009. Cap. 11, p.201-216.

ALMEIDA, J. COV's: Os Poucos Estudados Vilões das Emissões Veiculares. **Revista Consciência**, 2007.

ALMEIDA, V. L., Leitão, A., REINA, L. D. C. B., MONTANARI, C. A., DONNICI, C. L., LOPES, M. T. P. Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-celular Específicos e Ciclo-celular Não Específicos que Interagem com o DNA: Uma Introdução. *Revista Química Nova*, Belo Horizonte, v. 28, n. 01, p. 118-129, 2005.

ALVES, Rômulo R.N., ALVES, Humberto N. The faunal drugstore: Animal-based remedies used in traditional medicines in Latin America. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, Campina Grande/PB, v. 07, n. 09, 2011.

ANDRADE, O. M. S. **Morfologia e Biologia de *PALEMBUS dermestoides* (Fairm, 1993) Coleoptera, Tenebrionidae** 1982. 136. Tese (Mestrado Europa Cerrados). Universidade Federal do Paraná.

ANDRADE, P. DE M. M., CARMO, M. DAS G. T. DO. **Ácidos Graxos n-3: um Link Entre Eicosanóides, Inflamação e Imunidade**. São Paulo/SP, 2006.

ARROIO, A., HONÓRIO K. M., SILVA, A. B. F. da, Propriedades Químico-quânticas empregadas em estudos de Relação Estrutura-Atividade. **Revista Química Nova**, São Paulo/SP, v. 03, nº. 03, pag. 694-699, 2010.

BACALLAO, L. C., GÓMEZ, L. V. G., DOMÍNGUEZ, D. M. R., GARCÍA, E. S. Plantas com Propriedades Antioxidantes. **Revista Cubana de investigação Biomédica**. Havana, v. 20, nº 03. 2001.

BENANOU D., ACOBAS, F., ROUBIN, M. R., DAVID, F., SANDRA, P. Analysis of Off-flavors in the Aquatic Environment by Stir Bar Sorptive Extraction- thermal Desorption-capillary GC/MS Olfactometric. **Journal Analytical and Bioanalytical Chemistry**. Saint-Maurice, v. 376, ed. 01, p. 69-77. 2003.

BERTOLINI, W. L. H. M. **Influência do D-limoneno como promotor de absorção do ácido 5-aminolevulínico para Terapia Fotodinâmica do Câncer de Pele: Avaliação *in vivo in vitro* da Permeação e Retenção Cutânea**. 2009. 73p. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo.

BORTONI, F. **Efeitos da Laserterapia de Baixa Potência na Expressão Gênica de Receptores de Cininas em Modelo Experimental de Inflamação Aguda em Ratos**. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Universidade Nove de Julho.

BRANDÃO, P. A., COSTA, F. G. P., BARROS, L. R., NASCIMENTO, G. A. J. Ácidos Graxos e Colesterol na Alimentação Humana. **Revista Agropecuária Técnica**. Areia, v. 26, n.01, p. 05-14. 2005.

CALICH, V., VAZ, C. **Imunologia**. 2ª ed. Rio de Janeiro. Revinter, 2009. Cap. 02, pag. 17-73.

CAMPOS, H. S., CAMARGOS, P. A. M. Broncodilatadores. **Revista Pulmão**. Rio de Janeiro, v. 02, p. 60-64, 2012.

CANUTO, K. M., GARRUTI, D. S., MAGALHÃES, H. C. R. **Microextração em Fase Sólida: Método Prático para Extração de Compostos Voláteis de Frutas**. Fortaleza: EMBRAPA, 2011. 5p. (Comunicado Técnico 166).

CAPELAZZO, C., MANDELLI D. **Oxidação de Hidrocarbonetos com H_2O_2 catalisada por Al_2O_3 – Sistema Heterogêneo Livre de Metais de Transição.** Campinas, 2009.

CARUSO, M. S. F.; ALABURDA J. Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos - Benzo(a)pireno: Uma Revisão. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, vol.1, p. 1-27, 2008.

CARVALHO, V. M. **Adutos de DNA Gerados por Produtos da lipoperoxidação: Caracterização, Detecção, Incorporação em Oligonucleotídeos e Implicações Biológicas.** 2001. 236p. Tese (Doutorado em Bioquímica) - Universidade de São Paulo.

CASTARDO, J., C. **Avaliação da Atividade do Extrato Hidroalcoólico Bruto da *G. gardneriana* (planchon & triana) Zappi em Modelos Experimentais de Inflamação Aguda em Camundongos.** 2007. 137p. Dissertação (Pós-graduação em Farmacologia) – Universidade Federal do Paraná.

CASTRO, D. M. O. **Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos no Ar Ambiente.** 2010. 213p. Dissertação (Doutorado Engenharia do Ambiente) – Faculdade de Engenharia do Porto.

CHIACCHIO, K. C. Oxidação de Hidrocarbonetos Catalisada por $\text{Al}(\text{NO}_3)_3/\text{H}_2\text{O}_2$: Sistema homogêneo livre de metais de transição. Campinas, 2010.

COELHO, F., A., S. Fármacos e Quiralidade. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola.** Rio de Janeiro, nº 03, p. 01-10, 2001.

COLLINS, C.H.; BRAGA, G.L. e BONATO, P.S. **Introdução a métodos cromatográficos.** 5ª ed. Campinas. Editora da Unicamp, 1993.

CHUA, T. H., CHANDRAPAL, R. The Influence of Restricted Food Supplies on the Development of Larvas and Fecundity of *Palembus dermestoides* Fairm (Tenebrionidae). **J. Stored Products.** Curitiba, vol 14, nº 2, p.81-86.

CRUVINEL, W. M., JUNIOR, D. M., ARAÚJO, J. A., CATELAN, T. T. T., SOUZAA. W. S., SILVA, N. P., ANDRADE, L. E. C. Sistema Imunitário- Parte 01. Fundamentos da

Imunidade Inata com Ênfase nos Mecanismos Moleculares e Celulares da Resposta Inflamatória. **Revista Brasileira Reumatol.** São Paulo, v.4, nº 50, p. 434-461.

CRESPO, R., GIRATTI, M., L., GUERCI, A., JUAREZ, M. P., BRAVO, M. G. Cytotoxic and genotoxic effects of defence secretion of *Ulomoides dermestóides* on A549 cells. **Journal of Ethnopharmacology**, La Plata. 2011, 136, 204-9, 2011.

DEGANI, A. L. G.; CASS, Q. B., VIEIRA, P. C. Cromatografia, Um Breve Ensaio. **Revista Química Nova na Escola.** São Carlos, n. 07, p. 21-25, 1998.

DELOYA-BRITO, G., G., C. DELOYA, C. Sustâncias Producidas Por El Coleóptero *Ulomoides dermestóides* (chevrolat, 1878) (insecta: coleoptera: tenebrionidae): Efecto Anti-Inflamatorio y Citotóxico. **Acta Zoológica Mexicana**, Xalapa, v. 30, nº 3, p.655-661, 2014.

DETONI, C. **Oxidação de Hidrocarbonetos Sobre Complexos de Cu(ii).** 2008. 101p. (Tese Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro.

DORANTES, K., M., T. “**Caracterización de Los Efectos Biológicos y Terapéuticos Del Gorgojo Del Maní (*Ulomoides dermestóides*)**”. 2014. 59p. Monografía (Graduando em Química Biológica de Produtos Farmacêuticos) - Unidad de Ingeniería Y Ciencias Químicas. Universidad Vera Cruzana..

DOREA, H. S., GAUJAC, A., NAVICKIENE, S. Microextração em Fase Sólida: Aspectos Termodinâmicos e Cinéticos. **Revista Scientia Plena.** São Cristóvão, v. 04, nº 07. 2008.

DOSSEY, Aaron T. Insect and their chemical weaponry: New potential or drug discovery. **Journal The Royal Society of Chemistry:** Florida, v. 27, n. 12, 2010.

ELEGBED, J. A., ELSON, C. E., TANNER, M. A., QURESHI, A., GOULD, M. N. Regression of Rat Primary Mammary Tumors Following Dietary d-limonene. **Journal National Cancer Institute.** Philadelphia, Pennsylvania. ed. 76, nº 02, p. 323-325, 1986.

EMBRAPA. **Seminário de Química, Cromatografia Gasosa, Princípios Básicos.** Jaguariúna/SP. Acesso em: 30 abr. 2015. Disponível em <http://www.cpatc.embrapa.br/eventos/seminariodequimica/1%B0%20Minicurso%20Produ%E7%E3o%20e%20Qualidade%20de%20Biodiesel/cromatografiagasosa.pdf>.

FERREIRA, A., MACEDO, S. M. D., OLIVEIRA, A. P. L., LIMA, W. T. de, FARSKY, S. H. P., Exposição à Hidroquinona e ao Fenol Sobre a Resposta Inflamatória Pulmonar Induzida por Bactéria. **Revista Brasileira de Ciências Farmaceuticas:** São Paulo, v. 43, n. 03, 2007.

FILHO, P. d'A. T. Asma Brônquica/Inflamação Alérgica. 2012. Acesso em 23 fev.2015. Online. Disponível em www.asma-bronquica.com.br.

FISHER, G. B., SCROFERNEKER, M. L. **Imunologia Básica e Aplicada.** 3ª edição. São Paulo. Segmento Farma Editora, 2007. Cap. 15-18, pag. 179-210

FRAGA, C., A., M. Razoes da Atividade Biológica: Interações Entre Micro e Biomacromoléculas, **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola.** Rio de Janeiro, nº 03, 2001

HOFFMAN, L. G., TEIXEIRA, J. S. G., CORSEUIL, H. Imobilização de larvas de *Ulmoides dermestóides* (Coleoptero Tenebrionidae) sob Baixa Temperatura. **Revista Biociências.** Porto Alegre/RS, v. 13, nº02, p. 119-121, 2005.

HUL, S., YINGL, Q. L. M., WANGL, J., WANGL, Z. F., MIL, W. L., WANGL, X. W., JIANGL, J. W., HUANG, Y. L., WUL, G. C., WANGL, Y. Q. Open Access Lipoxins and Aspirin-triggered Lipoxin Alleviate Bone Cancer Pain in Association With Suppressing Expression of Spinal Proinflammatory cytokines. **Journal of Neuroinflammation.** Changai/China. v. 09, p. 278, 2012.

JUNIOR, C. L. G. **Besouros e seu mundo.** 1ª ed. Rio de Janeiro/RJ: Ed. Technical Books, p. 478, 2003.

JUNIOR, M. R.M., PASTORE, G.M., Biotransformação de limoneno: uma revisão das principais rotas metabólicas. **Revista Química Nova**. Campinas/SP, v. 30, nº 02, pag. 382-387, 2007.

LOUREIRO, A. P. M., DI MASCIO, P. MEDEIROS, M. G. Formação de Adutos Exocíclicos com Bases de DNA: Implicações em Mutagenese e Carcinogênese. **Revista Química Nova**. São Paulo/SP, v. 25, n ° 05, 2002.

KATZ, I. S. S., **Hematotoxicidade por Xenobióticos do tipo hidrocarbonetos aromáticos em camundongos AIRmax e AIRmin**. São Paulo/SP, 2007.

MARCH, M. F. B. P.,CAMARGO, P. A. M.,MOCELIN, H., AMANTÉA, S. L., RODRIGUES, J. C., MOURA, J. R., DAMASCENO, N., RAMOS, R. T., SNAT'ANA C. C. Responsabilidade Médica sobre a Conscientização dos Pais e Pacientes. **Revista Asma Pediátrica**. Rio de Janeiro, v. 01, p. 02-06, 2000.

MARINONI, R. C., COSTA, C. S. R. Influence of Temperature and Diet on the Development of *Ulomoides dermestoides* Fairmaire, 1893) (Coleoptera,Tenebrionidae, Diaperinae). **Journal Brazilian Archives of Biology and Technology**. Curitiba, v. 44, nº 2, p. 129-134, 2001.

MARTIN, C., A. ALMEIDA V., V. RUIZ M., R. VISENTAINER J., E., L. MATSHUSHITA, M. SOUZA, N. E. VISENTAINER, J. V. Ácidos graxos Poli-insaturados ômega-3 e ômega-6: Importância e Ocorrência em Alimentos. **Revista de Nutrição Campinas**. Maringá/PR, v. 19, p. 761-770, 2006.

MARTINS, M., B. SUAIDEN, A. S. PIOTTO, R. F. BARBOSA, M. Propriedades dos Ácidos Graxos Poli-insaturados – Omega 3 Obtidos de Óleo de Peixe e Óleo de Linhaça. **Revista do Instituto de Ciência e Saúde**. São Jose do Rio Preto/SP, v. 26, nº 02, p. 153, 2008.

MAUAD, T. SOUZA, A., S., L. SALDIVA, P., H., N. DOLHNIKOFF, M. Remodelamento brônquico na asma. **Jornal de Pneumologia**. São Paulo/SP, v. 26, nº 02, 2000.

MENDOZA, Dary L.; SAAVEDRA, Stephanie A. Composição química e capacidade anti-irritante de extratos de corpo inteiro de *Ulumoides dermestóides*. **Revista de La Facultad de Química Farmaceutica**. Medellín, Colômbia, v. 20, n. 01, p. 41-48, 2013.

MENEGUZZO, D. T.; **Fototerapia com Laser em Baixa Intensidade em Processo Inflamatório Agudo Induzido por Carragenina em Pata de Camundongos – Estudos de Dosimetria**. 2010, 120p. Tese (Doutorado Ciências da Tecnologia Nuclear) Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. Universidade de São Paulo.

MINGÓIA, Q. Química farmacêutica, São Paulo. Ed. Da Universidade de São Paulo, 1967. Cap.2 e 3, p. 17-61.

MOLINA, A. M. G., GUTIERREZ C. P. A., FERNANDES, T. G. Cria de *Ulumoides dermestoides*, Coleóptera: Tenebrionidae, em Tres Tipos de Substrato. **Revista Lasallista de Investigación**. Lasallista, Colômbia, v. 06, nº 02, 2009.

MONTANARI, C. A., **Química Medicinal: Contribuição e perspectiva no desenvolvimento da Farmacoterapia**. Ouro Preto/MG, 1994.

NUNES, F. P. B.; **Caracterização do Efeito Anti-inflamatório da Crotoxina sobre a migração celular induzida por Carregenina**. 2012. P. 82. Tese (Doutorado Fisiologia Geral). Universidade de São Paulo.

PENA, R. C. **Coleópteros da Família Bostrichidae e Curculionidae (Scolytinae) Associados a *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Grisebach)**. 2013.165p. Dissertação (Pós Graduação em Agroecologia e Desenvolvimento Rural) – Universidade Federal de São Carlos.

PERINI, J. A. L. STEVANATO, F. B. SARGI, S., C. VISENTAINER, J., E., L. DALALIO,

M., M., O. MATSHUSHITA, M., SOUZA N., E. VISENTAINER, J. V. Ácidos Graxos Poli-insaturados n-3 e n-6: Metabolismo em Mamíferos e Resposta Imune. **Revista de Nutrição**. Campinas/SP. v. 23, nº 6, p.1075-1086, 2010.

PIMENTA, L. **Compostos Orgânicos Voláteis Produzidos por Fungos Associados a Madeiras em Decomposição e Tóxicos a Patógenos de Importância Florestal e Agrônômica**. 2013. P. 70. Dissertação (Mestrado em Agronomia/Fitopatologia). Universidade Federal de Lavras.

PINTO, A. C., **O Brasil dos viajantes e a Química de Produtos Naturais Brasileira**, Rio de Janeiro/1995.

PORKONY, P., YANISHLIEVA. N., GORDON, M. **Antioxidantes de los Alimentos. Aplicaciones Practicas**. Zaragoza Espanha. 2011.

PORTARIA Nº 1.317, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma**. Brasília/DF, 2013. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1317_25_11_2013.html. Acesso em 22 Out. 2013.

QUINTEIRO, L. M. C.; NOBRE, A. L. R., FERREIRA, A. B. B., GODOY, R. L. O., Castro, I. M. Microextração em fase sólida: Fundamentos e Aplicações em análise de alimentos. **Boletim CEPRA**. Curitiba, v.21, n01, p. 01-30, 2003.

ROCHA, W. R. Interações Intermoleculares. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**. Juiz de Fora, nº 04, p. 01-06, 2001.

ROMAN, R. M., WINDLAND, A. E., POLANCZYK, C. A. Mieloperoxidase e Doença Arterial Coronariana: da Pesquisa a Prática. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. São Paulo, v. 91, nº 01, 2008.

SANTOS, K. T., **Contribuição farmacológica do estudo da exposição de camundongos na fase neonatal ao poluente 1,2-naftoquinona (1,2-NQ) e sua repercussão na resposta inflamatória na fase adulta.** São Paulo, 2009.

SANTOS, L. B.; **Efeitos da mitomicina c e quinonas naturais Beta-lapachona e lapachol na inativação de células humanas.** Rio de Janeiro, 2010.

SANTOS, R. C. LUNARDELLI, A. CABERLON, E. BASTOS, C., M. NUNES, F., B. Pires, M., G. BIOLCHI, V. PAUL E., L. VIEIRA, F. B. CARMO, A., A., R. CORSEUIL, E. OLIVEIRA, J. **Anti-inflammatory and Immunomodulatory Effects of *Ulmoides dermestoides* on Induced Pleurisy in rats and Lymphoproliferation In Vitro.** Brasil, 2009.

SILVA, C. B., SIMIONATTO, E., HESS, S. C., PERES, M. T. L. P., SIMIONATTO, E. L., JUNIOR, A. W., POPPI, N. R., FACCENDA, O., CANDIDO, A. C. S., SCALON, S. P. Q. Composição Química e Atividade Alopática do óleo volátil de *Hydrocotyle banariensis* LAM (Araliaceae). **Revista Química Nova.** Dourados, v. 32, nº 09, p. 2373-2376. 2009.

SILVA, J., A., F. **Sistematização e Avaliação de Técnicas de Investigação Aplicadas à Caracterização e Diagnóstico de Área Contaminada por Hidrocarbonetos de Petróleo.** Rio Claro/SP, 2002.

SILVA, M. N. FERREIRA, V., F. SOUZA, M., C., B., V. Um Panorama Atual da Química e da Farmacologia de Naftoquinonas, com Ênfase na beta Lapachona e Derivados. **Revista Química Nova,** Niterói/RJ, v. 26, nº. 03, p. 407-406, 2003.

SORDI, R., Junior, O. M. L., ASSREUY, J. Biossíntese e Funções das Lipoxinas na Resolução da Inflamação. **Revista Ciências Biológicas e da Saúde.** Ponta Grossa, vol. 18, nº 01, 2012.

SOUSA, E., T. **Quinonas no ar atmosférico: Determinação, Concentrações e Correlações entre as Fases Vapor e Particulada.** 2012. Tese (Pós-Graduação em Química) – Universidade Federal da Bahia

SOUZA, V. CUÑA, R. **Carcinogese de pele e pulmão em linhagens de camundongos selecionadas segundo a reatividade inflamatória aguda.** São Paulo/SP, 2007.

STUNPF, I. V. K., LUZ, E., TONIN, V. R. Infecção experimental de *Palembus dermestóides* por larvas de *Macracanthorhynchus hirudinaceus*. **Revista Acta Biológica.** Curitiba, v. 09, p. 45-49, 1990.

TEMBA, E. S. C. OLIVEIRA, I. M. F. DONNICCI, C. L. Alcoóis quirais: Métodos Químicos e Catalíticos de Obtenção por Redução Assimétrica. **Revista Química Nova,** São Paulo, v.26, nº. 1, 2003.

TINOCO, S. M. B., SICHIERI, R., MOURA, A. S., SANTOS, F. S., CARMO, M. G. T. Importancia dos Ácidos Graxos Essenciais e os Efeitos dos Ácidos Graxos Trans do Leite Materno para o Desenvolvimento Fetal e Neonatal. **Caderno Saúde Pública.** Rio de Janeiro, v. 23, nº 03, p. 525-534. 2007.

TOBÓN, F. A. GUTIÉRREZ, G., P. MEJÍA, M. L. G. Evaluación del perfil neurofarmacológico del aceite de *Ulumoides dermestóides*. **Revista Colombiana de Entomologia,** Colômbia, v. 37, p. 251-255. 2011.

TRIGO, J. R., BITTRICH, V., AMARRAL, M. C., MARSAIOLI, A. J. Ecologia química. **Revista Chemkeis.** Campinas, p. 01-09. 2000.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA (UFSM). Programa de Pós Graduação em Química. Grupo de Pesquisa em Análises Cromatográficas. Santa Maria/RS, 2011. acesso em 27 abr. 2015. Disponível em http://w3.ufsm.br/larp/media/introd_gc.pdf.

VALENTE, A. L. P., AUGUSTO, F. Microextração por Fase Sólida. **Revista Química Nova.** São Paulo, v.23, n.04, 2000.

VAZ, J. S., DEBONI, F., AZEVEDO, M. J., GROSS, J. L., ZELMANOVITZ, T. Ácidos Graxos como Marcadores Biológicos da Ingestão de Gorduras. **Revista de Nutrição.** Campinas, v. 19, n. 04, p.489-500. 2006.

VIANA,R., FILHO, R. B. Ácidos Graxos Naturais: Importância e Ocorrência em Alimentos. **Química Nova**. Campos, v.19, n.04,p.400-407. 1996.

VIEIRA, I. S. JUNIOR, F. C. M. SANTANA, H. ZAIA, D. A. M. Utilização de quinonas em métodos analíticos. **Semina: Ciências exatas e tecnológicas**. Londrina, v. 29, p. 167-176. 2008

VILLAVERDE, M. L. GIROTTI, J. R.; MIJAILOVSKY, S. J. PEDRINI, N.; JUARÉZ P. M. **Volatile Secretions and Epicuticular Hydrocarbons of the Beetle *Ulomoides dermestóides***. La Plata, Argentina, 2009.

VOLTARELLI, J., C. **Febre e Inflação**. Simpósio Semiologia e Fisiopatologia Clínicas. Cap. 1. Ribeirão Preto S/P, v.27, n.1, p. 7-48, 1994.

<http://www.chemspider.com>. Acesso em 11 Mai. 2015.

<http://www.cpatc.embrapa.br/eventos/seminariodequimica/1%B0%20Minicurso%20Produ%E7%E3o%20e%20Qualidade%20de%20Biodiesel/cromatografiagasosa.pdf>. Acesso em 15 Mar. 2015.

<http://www.google.com.br>. Acesso em 30 Mar. 2015.

<http://www.guidechem.com/cas-137/137084-94-7-p2.html>. Acesso em 15 Fev. 2015.

<http://www.labsphere.biz/ctc-combipal.php>. Acesso em 08 Mai. 2015.

www.lista.mercadolivre.com.br. Acesso em 08 Mai. 2015

<http://www.padil.gov.au/pests-and-diseases/pest/main/142801>. Acesso em 30 Mar. 2015.

<http://sintomascausas.blogspot.com.br/2012/08/asma.html>. Acesso em 25 Mar. 2015.

<http://www.zoopets.com.br/alimentovivo/besourodoamendoim.htm>. Acesso em 02 Mar. 2015.

GLOSSÁRIO

ALCALÓIDES - Os alcalóides são um conjunto de compostos pertencentes ao grupo das aminas cíclicas, que apresentam anéis heterocíclicos contendo nitrogênio.

ANDIROBA - A andiroba é uma planta medicinal, também conhecida como andiroba-saruba, andiroba-branca, aruba, sanuba ou canapé, muito utilizada para combater vermes, doenças de pele, febre e inflamações.

ANSIOLÍTICO - Ansiolítica é uma droga sintética que tinge áreas do cérebro onde agem na diminuição da ansiedade e da tensão.

BIXINA - É uma substância orgânica poli-insaturada, norcarotenóide, vermelho principal corante do urucu.

CAROTENÓIDES - Pigmentos de cor vermelha, alaranjada ou amarela, encontrados nas células de todos os vegetais, atuando na fotossíntese.

CARRAGENINA - Ou carragenano, pertencem à família de polissacarídeos lineares sulfatados obtidos a partir de extratos de algas vermelhas.

DESNATURAÇÃO - Perda da estrutura tridimensional de uma proteína suficiente para causar perda de função.

DODECIL DE SÓDIO - Surfactante aniônico, substâncias que diminuem a tensão superficial ou influenciam a superfície de contato entre dois líquidos.

EPICUTICULAR – Presente na cutícula

EXUDADO - Elementos extravasados no processo inflamatório e depositados nos tecidos ou cavidades corporais intersticiais.

FARMACINÉTICOS - efeitos farmacológicos que permitem a escolha do medicamento correto, de forma científica e racional.

FARMACOLOGIA - Ciência que estuda como as substâncias químicas interagem com os sistemas biológicos.

HEMOLINFA - Fluido em insetos que tem as mesmas funções que o sangue dos vertebrados, mas com uma composição química diferente.

IMUNOSSUPRESSOR – capacidade de reduzir a atividade ou eficiência do sistema imunológico.

LISE - Processo de ruptura ou dissolução da membrana plasmática

MEMBRANA CORIOLANTÓIDE - Membrana vascular em ovos de galinha que auxilia embriões de galinha obter oxigênio suficiente e cálcio para o seu desenvolvimento.

METABÓLITOS - Substância que o corpo produz ou usa quando se decompõe alimentos, medicamentos ou produtos químicos, ou o seu próprio tecido.

NORCAROTENÓIDES - substância cuja estrutura carbônica principal difere daquela da dos carotenóides usuais, quer pela perda de um ou mais átomos de carbono, quer pela contração do tamanho de um anel.

PATÓGENOS - Um agente patogênico é qualquer organismo tal como um vírus, um fungo ou uma bactéria que causa uma doença em outro organismo.

PONERATOXINA - Peptídeo neurotóxico paralisante produzidos por formigas.

PROTEÍNAS QUIMIOTÁTICAS - Citocina pertencente à família de quimiocinas.

PLEURA - Membrana fina que reveste a cavidade torácica na área entre os pulmões.

PLEURISIA- Doença que envolve a inflamação da pleura.