
O papel do estresse oxidativo na síndrome metabólica

The role of oxidative stress in metabolic syndrome

Yanna Carolina Ferreira Teles¹, Ryanne Pinheiro Monteiro², Micaelly da Silva Oliveira¹, Jaime Ribeiro-Filho³

¹Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos do Centro de Ciências da Saúde Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, Brasil; ²Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Nova Esperança, João Pessoa-PB, Brasil; ³Curso de Biologia Celular e Molecular da Fundação do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Resumo

As espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (EROs e ERNs) desempenham papel importante na fisiologia celular atuando na inflamação e como mecanismo de defesa contra micro-organismos. Entretanto, se ocorrerem alterações nos mecanismos de produção ou de metabolização de EROs e ERNs, levando ao aumento da concentração dessas espécies, o sistema biológico estará diante de uma situação de estresse oxidativo, fator considerado relevante na patogenia de várias enfermidades, tais como as doenças cardiovasculares, o diabetes mellitus, asma, artrite e doenças reumáticas. O estresse oxidativo também tem sido associado às alterações fisiológicas observadas na síndrome metabólica, como a resistência à insulina, entretanto há pouca literatura relacionando as alterações moleculares originadas pelo estresse oxidativo e alterações fisiológicas características da síndrome metabólica. Este trabalho analisa, através de uma revisão bibliográfica, as alterações moleculares induzidas pelo estresse oxidativo e como esses eventos estão correlacionados com as alterações fisiológicas características da síndrome metabólica. De acordo com a compilação de dados da literatura, estresse oxidativo induz alterações moleculares prejudiciais que resultam em resistência à insulina e hipertensão arterial, fatores considerados determinantes na síndrome metabólica.

Descritores: Estresse oxidativo; Síndrome; Espécie de oxigênio reativas

Abstract

The reactive species of oxygen and nitrogen (EROs and ERNs) play an important role in cell physiology, for example, acting in inflammation and as a defense mechanism against microorganisms. However, if there are changes in the production mechanisms or metabolism of EROs and ERNs that result in increasing of concentration of these species, the biological system is facing an oxidative stress situation, a relevant factor in the pathogenesis of various diseases, such as cardiovascular diseases, diabetes, asthma, arthritis and rheumatic diseases. Oxidative stress has also been linked to physiological changes observed in metabolic syndrome, such as insulin resistance. This manuscript analyzes, through literature review, the molecular changes induced by oxidative stress and how these effects are correlated to the physiological changes observed on metabolic syndrome. According to the compilation of literature data, the oxidative stress induces molecular changes that result in insulin resistance and hypertension, considered key factors on metabolic syndrome.

Descriptors: Oxidative stress; Syndrome; Reactive oxygen species

Introdução

As espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (EROs e ERNs) desempenham um papel importante na fisiologia celular podendo atuar, por exemplo, como um mecanismo inflamatório de defesa contra micro-organismos, sob controle de moléculas sinalizadoras específicas. As células fagocitárias produzem superóxido como parte do mecanismo de defesa imunológica para eliminar micro-organismos patogênicos¹. Apesar de serem parte importante do processo fisiológico, as EROs e ERNs, por possuírem elétrons desemparelhados, são moléculas altamente reativas e interagem com componentes celulares produzindo diversos danos oxidativos, que podem culminar na indução de morte celular. Sendo assim, se ocorrerem alterações nos mecanismos de produção ou de metabolização de EROs e ERNs levando ao aumento da concentração dessas espécies, o sistema biológico estará diante de uma situação de estresse oxidativo².

Fatores exógenos como, por exemplo, as radiações gama e ultravioleta, o ozônio, o tabagismo e aspectos nutricionais, podem induzir a formação das espécies reativas. Além desses fatores, a hipóxia-hiperóxia ou isquemia-reperfusão também levam à formação dessas espécies^{3,4}.

O ataque oxidativo aos componentes essenciais das células por EROs e ERNs é um mecanismo reconhecido como relevante na patogenia de várias enfermidades, tais como as doenças cardiovasculares, o diabetes mellitus e as doenças inflamatórias crônicas, como a asma, artrite, doenças reumáticas e também tem sido considerado importante na síndrome metabólica⁵.

A síndrome metabólica (SM) corresponde à associação de vários fatores de risco para as doenças cardiovasculares, vasculares periféricas e diabetes, tendo como base a resistência à ação da insulina⁶.

Recentemente, pesquisadores vêm destacando a importância do estresse oxidativo na síndrome metabólica, entretanto a literatura ainda disponibiliza um número reduzido de trabalhos relacionando especificamente o estresse oxidativo à referida síndrome. Assim, o objetivo do presente trabalho é analisar o mecanismo detalhado pelo qual o estresse oxidativo estaria associado à síndrome metabólica.

Revisão de literatura

No presente estudo, realizou-se um levantamento bibliográfico relacionado aos temas “estresse oxida-

tivo” e “síndrome metabólica” em português e inglês. A revisão bibliográfica foi desenvolvida com base na análise de artigos científicos obtidos nas bases de dados PUBMED, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), MEDLINE, portal CAPES e também o Google Acadêmico. Artigos originais e revisões bibliográficas publicadas entre os anos 2005 e 2015, foram considerados para compor a literatura utilizada nessa revisão.

Espécies Reativas de Oxigênio e Nitrogênio e o Estresse Oxidativo

Os “radicais livres” são moléculas orgânicas ou inorgânicas que possuem átomos que contêm um ou mais elétrons não pareados. Essa configuração faz dos radicais livres moléculas altamente instáveis, ávidas por elétrons com meia-vida curtíssima e quimicamente muito reativas, podendo levar à oxidação de outras moléculas. Como no metabolismo celular são formados outros produtos reativos que não se encontram na forma de radicais livres, tais como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), esses produtos reativos são mais adequadamente denominados espécies reativas de oxigênio e/ou nitrogênio⁷.

EROs são formados fisiologicamente como parte do metabolismo aeróbico celular. Para suprir a necessidade energética celular, o processo metabólico de fosforilação oxidativa mitocondrial leva à geração de moléculas de ATP, associada ao acontecimento de reações de oxidação-redução na cadeia de transporte de elétrons na membrana interna mitocondrial, levando à redução de O_2 à H_2O ⁸. Estima-se que, nesse processo, mais de 95% do oxigênio consumido resulta na formação de água. Entretanto, o restante não é completamente reduzido, levando à formação de espécies reativas de oxigênio. ERNs também são formadas fisiologicamente ou em resposta a estímulos inflamatórios, incluindo o LPS e citocinas como o TNF- α , a IL-1 e IFN- γ , que estimulam a produção de NO por induzir a expressão da isoforma induzível da enzima óxido nítrico sintase (iNOS). O óxido nítrico é produzido a partir do metabolismo do aminoácido L-arginina pela NOS ou pela arginase⁹.

Para evitar o surgimento de um episódio de estresse oxidativo existem sistemas antioxidantes de defesa, constituídos por antioxidantes não enzimáticos – como as vitaminas A/E e pró-betacarotenos – e sistemas enzimáticos, protagonizados pelas enzimas superóxido dismutase, catalases e peroxidases. O comprometimento ou saturação dos sistemas antioxidantes são fatores determinantes para o acúmulo de espécies reativas e surgimento do estresse oxidativo¹⁰.

Os principais EROs e ERNs produzidos são o hidroxilo ($OH\bullet$), o superóxido ($O_2\bullet^-$), hidroperóxido ($HO_2\bullet$), o óxido nítrico ($NO\bullet$) e o dióxido de nitrogênio ($NO_2\bullet$). O H_2O_2 e o $O_2\bullet^-$ são convertidos em radical hidroxila ($OH\bullet$), considerado o radical livre mais reativo em sistemas biológicos. A rápida combinação do $OH\bullet$ com metais ou diretamente com o DNA causa quebra

e modificações nas bases do DNA levando a alterações na expressão gênica, mutações e morte celular por apoptose. A peroxidação lipídica também é induzida pelas EROs e ERNs exacerbando os efeitos oxidativos intracelulares. Esse parece ser o mecanismo principal pelo qual os EROs e ERNs atuam, em nível molecular, induzindo os danos celulares reconhecidos nas condições de estresse oxidativo¹¹.

A peroxidação lipídica é provavelmente o evento citotóxico primário que origina a sequência de lesões celulares. Devido à presença de átomos básicos, principalmente nitrogênio e enxofre, todos os componentes celulares são suscetíveis à ação das EROs e ERNs, porém a membrana é um dos alvos mais atingidos. A peroxidação dos lipídeos de membrana acarreta alterações na estrutura e na permeabilidade das membranas celulares, bem como a produção de peróxidos lipídicos. As alterações nas membranas alteram a permeabilidade seletiva, alterando o fluxo de íons e outras substâncias, resultando na perda da seletividade para entrada e/ou saída de nutrientes e substâncias tóxicas à célula, alterações do DNA, oxidação da LDL e comprometimento dos componentes da matriz intra e extracelular. A produção de peróxidos lipídicos nas paredes do endotélio vascular contribui para a aterosclerose, risco de acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio¹².

Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada por uma combinação de fatores de risco cardiovascular, incluindo dislipidemia aterogênica, intolerância à glicose, hipertensão e obesidade visceral, condições que estão intimamente associadas com resistência à insulina¹³. A resistência à insulina é o denominador comum e antecede a instalação das alterações citadas. A presença da SM está significativamente associada a maior mortalidade cardiovascular, independente de alterações na tolerância à glicose¹⁴.

Existem muitas definições para a SM, porém a mais utilizada é da *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP III) tanto na prática clínica como em estudos epidemiológicos. A SM é diagnosticada quando três dos seguintes critérios estiverem presentes: a) obesidade central (≥ 102 cm para homens ou ≥ 88 cm para mulheres); b) glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou em tratamento para hiperglicemia; c) pressão arterial sistólica ≥ 130 e/ou diastólica ≥ 85 mmHg (vigência de tratamento com fármaco anti-hipertensivo é indicador alternativo); d) triglicérides ≥ 150 mg/dL (vigência de tratamento com fármaco antitriglicérides é indicador alternativo); e) HDL-colesterol: homens < 40 mg/dL; mulheres < 50 mg/dL (vigência de tratamento de HDL-colesterol reduzido é indicador alternativo).

A disfunção endotelial, resistência insulínica, dislipidemia e obesidade abdominal (comum entre os pacientes portadores da SM) são eventos que podem estar associados a vários fatores tais como: estilo de

vida (tabagismo, sedentarismo, dieta hipercalórica/hipergordurosa) e herança genética (para DM2, coronariopatia e dislipidemia). O estresse oxidativo parece exercer papel relevante na patogênese dos eventos descritos¹⁵.

Estresse Oxidativo e alterações moleculares na Síndrome Metabólica

A resistência à insulina (RI) é considerada a base da síndrome metabólica e o estresse oxidativo exerce papel importante na sua etiologia e complicações relacionadas.

A insulina atua na manutenção dinâmica da homeostase da glicose no que tange tanto a captação de glicose quanto a gliconeogênese. Além disso, outras ações da insulina estão relacionadas com doenças cardiovasculares, incluindo a estimulação da produção endotelial de NO e regulação das funções neuronais, explicando a razão pela qual a resistência à insulina está associada com a hipertensão e neuropatia¹⁶.

O principal mecanismo pelo qual insulina produz seus efeitos biológicos parte da sua ligação ao receptor transmembranar para insulina, do tipo tirosina quinase, ativando a sua atividade intrínseca que leva à autofosforilação dos resíduos de tirosina do receptor. O receptor ativado fosforila a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) que, ativada, fosforila a fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato gerando fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato. A ativação da PI3K estimula várias serina-quinases, incluindo quinase-1 fosfatidilinositol dependente, proteína quinase B, proteína quinase C e outras quinases de serina. O recrutamento da proteína Grb2 e a subsequente ativação da proteína Ras ativa a cascata de sinalização da proteína Raf, MEK e MAP quinases (MAPK) que, em último grau, leva às funções biológicas relatadas da insulina. Essas ações regulam o crescimento, mitogênese e a diferenciação celular¹⁷⁻¹⁸.

Deve-se destacar que a sinalização clássica da insulina pode acoplar outras vias de sinalização constituindo uma rede altamente complexa de sinais e ações moleculares. Por essa razão torna-se possível que, mesmo com vias iniciais de sinalização da insulina semelhantes no crescimento cardíaco, vasodilatação e manutenção do tônus vascular, a ação da insulina produz respostas biológicas distintas nesses tecidos¹⁹.

Alterações nas inúmeras etapas da sinalização molecular podem conduzir à resistência à insulina. São reportados na literatura o aumento da fosforilação dos substratos dos receptores de insulina ativados, a degradação desses substratos, atividade aumentada de fosfatases e a ativação diminuída de moléculas da cascata de sinalização da insulina²⁰.

O aumento de EROs e ERNs, pode levar à ativação de serina-quinases que fosforilam proteínas IRS, conduzindo à RI. Além disso, é relatado que EROs e ERNs estimulam a sinalização pró-inflamatória por ativação de I κ B kinase (IKK) β que fosforila resíduos de serina de substratos da cadeia de sinalização da insulina, levando à RI. Também é relatado que a disfunção mito-

condrial e o estresse oxidativo resulta em acúmulo de metabólitos de ácidos graxos de cadeia longa e diacilglicerol, levando à maior ativação da proteína PKC, fosforilação de substratos específicos resultando RI não somente no músculo esquelético, mas também em tecidos adiposos, fígado e vasculatura²¹.

Dentre os radicais livres, o peroxinitrito parece causar danos diretos à estrutura molecular tanto do receptor quanto da insulina, através de reações de nitração, o que compromete suas ações e, conseqüentemente, resulta em RI. A nitração da insulina também pode ocorrer em decorrência de hiperglicemia, que induz a diminuição de BH4, importante na manutenção da integridade e função de proteínas com resíduos de tirosina, como é a insulina, o que resulta em alterações estruturais e disfunção da molécula. A diminuição dos efeitos da insulina sob a via PI3K determina ainda alterações na vasodilatação endotélio-dependente estando também relacionada à alterações cardiovasculares²²⁻²³.

A regulação das condições fisiológicas e morfológicas do endotélio é de fundamental importância na manutenção do tônus e da homeostase intravascular, evitando o aumento da pressão arterial, outro aspecto determinante da síndrome metabólica²⁴.

Para manter a homeostase, além do NO, o endotélio produz substâncias vasodilatadoras, tais como prostaciclina e cininas, e também substâncias vasoconstritoras (angiotensina II e endotelina). Outros fatores importantes são a geração do ativador do plasminogênio tecidual, a liberação de substâncias anti-inflamatórias, de peptídeos natriuréticos e a atividade normal enzima superóxido dismutase, evitando a instalação de uma situação de estresse oxidativo. Quando a função do endotélio é normal, a atuação conjunta dessas substâncias resulta na conservação do padrão de fluxo sanguíneo laminar e evita a formação e o desenvolvimento da arteriosclerose²⁵.

Em situações de estresse oxidativo, a presença de radicais superóxido na vasculatura leva à reação com o NO local, formando peroxinitrito. As moléculas de peroxinitrito provocam danos por atuarem diretamente no DNA celular, além de induzir o desacoplamento da NO sintase endotelial (eNOS). Nessa condição, a enzima produz radicais superóxido, exacerbando o estresse oxidativo e o dano endotelial. Por outro lado, o dano endotelial criado ativa a enzima NO sintase induzível (iNOS), aumentando a síntese de NO. Como resultado desse processo, uma resposta inflamatória será gerada, com o recrutamento de monócitos e células T para a parede do vaso. A inflamação associada ao estresse oxidativo são os fatores determinantes na etapa inicial da arteriosclerose²⁶. As LDL plasmáticas sofreriam oxidação ao chegar à região da íntima arterial, em virtude do estresse oxidativo instalado. Os macrófagos expressam receptores (*scavengers*) para lipoproteínas modificadas, englobando partículas minimamente oxidadas de LDL, formando as células espumosas²⁷. A molécula de LDL oxidada pode, ainda,

causar disfunção do endotélio vascular, alterando seus mecanismos vasodilatadores e anticoagulantes. Além disso, como resultado desse processo, ocorre necrose de células espumosas, deposição de colesterol, fibrose e proliferação de fibras musculares lisas, lesões que promovem a geração de saliências resultando em estreitamento da luz do vaso, contribuindo para o aumento da resistência vascular periférica observado na hipertensão arterial e, em casos de bloqueio da circulação, resultando em infarto²⁸⁻²⁹.

Discussão

A síndrome metabólica corresponde à associação de vários fatores risco para as doenças cardiovasculares, vasculares periféricas e diabetes, tendo como base a resistência à ação da insulina. A resistência dos tecidos periféricos à insulina é considerada o aspecto central da síndrome e parece estar associada ao aumento da ativação da via das MAP quinases nas células vasculares e com alterações estruturais causadas por peroxinitritos, espécies reativas produzidas em situações de estresse oxidativo. Além disso, a regulação das condições fisiológicas e morfológicas do endotélio é de fundamental importância na manutenção pressão arterial normal e vários estudos têm demonstrado que a disfunção endotelial é induzida pelo estresse oxidativo levando à inflamação, dano tecidual e alterações morfológicas que acarretam aumento da resistência vascular e hipertensão.

Sendo a resistência à ação da insulina, a dislipidemia e a hipertensão arterial as alterações fisiológicas características na síndrome metabólica, os efeitos prejudiciais do estresse oxidativo são críticos na patogenia e nas complicações relacionadas à síndrome, determinando os fatores de risco para as doenças cardiovasculares e diabetes.

Conclusão

O estresse oxidativo, caracterizado pelo aumento na concentração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, além de ser relevante na patogenia de várias enfermidades isoladamente, como a aterosclerose, o diabetes mellitus, asma, artrite e doenças reumáticas, exerce papel determinante tanto na etiologia quanto nas complicações associadas à síndrome metabólica. De acordo com o observado, os principais fatores induzidos pelos efeitos prejudiciais do estresse oxidativo são a resistência à insulina e a hipertensão arterial, alterações fisiológicas determinantes na síndrome metabólica.

Referências

1. Nathan C, Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(5):349-61.
2. Silva DC, Cerchiaro G, Honório KM. Relações patofisiológicas entre estresse oxidativo e arteriosclerose. *Quim Nova*. 2011;34(2):300-5.

3. Martelli F, Nunes FMF. Radicais livres: em busca do equilíbrio. *Cienc Cult*. 2014;66(3):54-7.
4. Goldkorn T, Filosto S, Chung S. Lung injury and lung cancer caused by cigarette smoke-induced oxidative stress: molecular mechanisms and therapeutic opportunities involving the ceramide-generating machinery and epidermal growth factor receptor. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21(15):2149-74.
5. Nunes CR, Abreu AMOW. Influência dos radicais livres e envolvimento do processo inflamatório na aterosclerose. *Vertices*. 2012;14(3):53-69.
6. Velloso JCR, Parabocz GC, Manente FA, Ribas JT, Lima LW. Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2013;34(3):305-12.
7. Pinho RA, Araújo MC, Ghisi GLM, Benetti M. Doença arterial coronariana, exercício físico e estresse oxidativo. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):549-55.
8. Hybertson BM, Gao B, Bose SK, McCord JM. Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. *Mol Aspects Med*. 2011;32(6):234-46.
9. Maarsingh H, Zaagsma J, Meurs H. Arginase: a key enzyme in the pathophysiology of allergic asthma opening novel therapeutic perspectives. *Br J Pharmacol*. 2009;158(3):652-64.
10. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO J*. 2012;5(1):9-19.
11. Singh PP, Mahadi F, Roy A, Sharma P. Reactive oxygen species, reactive nitrogen species and antioxidants in etiopathogenesis of diabetes mellitus Type-2. *Indian J Clin Biochem*. 2009;24(4):324-42.
12. Pillon NJ, Croze ML, Vella RE, Soulère L, Lagarde M, Soulage CO. The lipid peroxidation by-product 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) induces insulin resistance in skeletal muscle through Both Carbonyl and Oxidative Stress. *Endocrinology*. 2012;153(5):2099-111.
13. Rahimi Y, Camporez JPG, Petersena MC, Pesta D, Perrya R, Jurczak MJ, Cline GW, Shulman GI. Genetic activation of pyruvate dehydrogenase alters oxidative substrate selection to induce skeletal muscle insulin resistance. *PNAS*. 2014;111(46):16508-513.
14. Gottlieb MG, Cruz IBM, Schwanke CHA, Bodanese LC. Estresse oxidativo como fator de risco cardiometabólico emergente. *Sci Med*. 2010;20(3):243-9.
15. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;212(2):167-78.
16. Graham EJ, Adler FR. Long-term models of oxidative stress and mitochondrial damage in insulin resistance progression. *J Theor Biol*. 2014;340(7):238-50.
17. Kim J, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ Res*. 2008;102(4):401-14.
18. Gurzov EN, Tran M, Fernandez-Rojo MA, Merry TL, Zhang X, Xu Y. Hepatic Oxidative Stress Promotes Insulin-STAT-5 Signaling and obesity by inactivating protein tyrosine phosphatase N2. *Cell Metab*. 2014;20(1):85-102.
19. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(7-8):1040-52.
20. Gratas-Delamarche A, Derbré F, Vincent S, Cillard J. Physical inactivity, insulin resistance, and the oxidative-inflammatory. *Free Radic Res*. 2014;48(1):93-108.
21. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest*. 2008;118(9):2992-3002.

22. Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2010;151(3):68-75.
23. Potenza MA, Addabbo F, Montagnani M. Vascular actions of insulin with implications for endothelial dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297(3):E568-77.
24. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radical in biology and medicine*. 4 ed. Oxford: Oxford University Press; 2007.
25. Ramachandran A, Levonen AL, Brookes PS, Ceaser E, Shiva S, Barone MC, Darley-Usmar V. Mitochondria, nitric oxide, and cardiovascular dysfunction. *Free Radic Biol Med*. 2002;33(11):1465-34.
26. Champlain J, Wu R, Girouard H, Karas M, Midaoui AE, Laplante M-A, Wyt. *et al*. Oxidative stress in hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2004;26(7&8):593-601.
27. Vasconcelos SML, Goulart MOF, Silva MAM, Gomes ACM. Hipótese oxidativa da hipertensão arterial: uma minirrevisão. *Rev Bras Hipertens*. 2007;14(4):269-74.
28. Bahia L, Aguiar LGK, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. O endotélio na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):291-303.
29. Evans JL, Goldfine ID. Aging and Insulin Resistance: Just Say iNOS. *Diabetes*. 2013;62(2):346-8.

Endereço para correspondência

Yanna Carolina Ferreira Teles
Centro Biotecnologia-UFB, Bloco C, Sala 9
Universidade Federal da Paraíba
Paraíba-JP, CEP 58051-900
Brasil

E-mail: yannteles@gmail.com

Recebido em 2 de outubro de 2014
Aceito em 10 de março de 2015