

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E AMBIENTAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA  
GERAL/BIOPROSPECÇÃO**

***Rhynchophorus palmarum* Linnaeus (Coleoptera, Curculionidae):  
ETNOCONHECIMENTO GUARANI-KAIOWÁ E ATIVIDADES  
FARMACOLÓGICAS**

**KELLEN NATALICE VILHARVA**

**DOURADOS - MS**

**2020**

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E AMBIENTAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA  
GERAL/BIOPROSPECÇÃO

***Rhynchophorus palmarum* Linnaeus (Coleoptera, Curculionidae):  
ETNOCONHECIMENTO GUARANI-KAIOWÁ E ATIVIDADES  
FARMACOLÓGICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral/Bioprospecção da Universidade Federal da Grande Dourados para obtenção do título de mestre Biologia Geral.

Área de concentração: Bioprospecção

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Kely de Picoli Souza

Coorientador: Prof. Dr. Caio Fernando Ramalho de Oliveira

DOURADOS - MS

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

V711r Vilharva, Kellen Natalice  
Rhynchophorus palmarum Linnaeus (Coleoptera, Curculionidae): ETNOCONHECIMENTO  
GUARANI-KAIOWÁ E ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS [recurso eletrônico] / Kellen  
Natalice Vilharva. -- 2020.  
Arquivo em formato pdf.

Orientador: Kely de Picoli Souza.  
Coorientador: Caio Fernando Ramalho de Oliveira.  
Dissertação (Mestrado em Biologia Geral/Bioprospecção)-Universidade Federal da Grande  
Dourados, 2020.  
Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:  
<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. Conhecimento tradicional. 2. Óleo de inseto. 3. Zooterapia. I. Souza, Kely De Picoli. II.  
Oliveira, Caio Fernando Ramalho De. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.

*"Rhynchophorus palmarum* Linnaeus (Coleoptera: Curculionidae):  
ETNOCONHECIMENTO GUARANI-KAIOWÁ E ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS"

POR

**KELLEN NATALICE VILHARVA**

DISSERTAÇÃO APRESENTADA À UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE  
DOURADOS (UFGD), COMO PARTE DOS REQUISITOS EXIGIDOS PARA  
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM BIOLOGIA GERAL - ÁREA DE  
CONCENTRAÇÃO: "BIOPROSPECÇÃO".



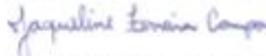
PROF.ª DR.ª KELY DE PICOLI SOUZA  
ORIENTADORA – UFGD



PROF. DR. CAIO FERNANDO RAMALHO DE OLIVEIRA  
MEMBRO TITULAR – UFMS



PROF.ª DR.ª JANIELLE DA SILVA MELO  
MEMBRO TITULAR – UNIFAP



PROF.ª DR.ª JAQUELINE FERREIRA CAMPOS  
MEMBRO TITULAR – UFGD



PROF.ª DR.ª LAURA JANE GISLOTI  
MEMBRO TITULAR – UFGD

Aprovada em 14 de agosto de 2020.

## DEDICATÓRIA / PEËMEĜUARÃ

Aos meu queridos pais, Natanael Vilharva Cáceres e Valdelice Veron, que sempre acreditaram em mim, me apoiaram e foram meus maiores exemplos de perseverança e força. Obrigada pelos conselhos e pelo estímulo em seguir a carreira acadêmica com determinação. Eu amo vocês.

Às minhas irmãs, Talita Veron Cáceres e Arami Veron Cáceres, minhas companheiras de todas as horas, me fazendo rir e distrair nos momentos de tensão. Espero ser um bom exemplo para vocês. Amo vocês.

Às minhas avós, Julia Cavalheira e Agostinha Vilharva, que dividem seus saberes comigo, minhas tias e todas as mulheres indígenas, essas guardiãs dos saberes tradicionais e que repassam esses conhecimentos a nós, os mais jovens. Um pouquinho desse saber está registrado nessas páginas.

Che ru kuérape Natanael Vilharva Cáceres ha che sy Valdelice Veron, pejeroviahare meme che rehe, che pytyvõ avei, pehechauháre mbarete ha pu'aka cheve. Aguyjevete pe ñemoñe'ẽ ha che mombareteháre teko mbo'e mbairy mba'evare añembo'e katu haguã. Che pohayhu.

Che kypy'y kuera pe avei Talita Veron Cáceres ha Arami Veron Cáceres, meme che moirũháre jepi omeraẽ árape, Che mbopukaháre, atongea imĩ haguã che akã kane'õ jave. Hi'ã ajehechauka porã avei peẽme. Pohayhueteri.

Che machu Julia Cavalheira ha Agostinha Vilharva, che mboheko aranduháre, umi che sy'i kuera, umĩ kunhãgue nãnde reko kuaahára kuera ha ombo'eva ñande mbyahu kuerape. Michĩmi oñembohasa akue cheve oimẽ avei ko kuation-pe.

Aos meus amigos, Adrieli Caroliny Marques, Euller Miller Martins, Larissa Ronchesel e Liandra Minhos, obrigada pela força e conselhos nos momentos críticos e pela amizade de anos.

Ao GEBBAM, no qual eu tive a oportunidade de fazer meu mestrado e estar em um grupo de pesquisa de alta qualidade, sei que é o sonho de muitos indígenas.

Aos povos indígenas Guarani-Kaiowa que tanto sofreram e sofrem, porém seguem fortes. Deus me fez ser Guarani-Kaiowá, e é maravilhoso aprender com toda a comunidade os saberes valorosos de como ser uma pessoa que se importa com o outro, que sente a dor dele. Isso é coletividade e alteridade, coisas tanto faladas, mas que poucos sentem.

OBRIGADA A TODOS QUE TORCEM POR MIM!

Umĩ che angirũ kuera, Adrieli Caroliny Marques, Euller Miller Martins, Larissa Ronchesel ha Liandra Minhos, aguyjevete che mbopu'akaháre ha peneñemoñe'ẽháre naimẽporãĩ jave ha heta ára che moirũháre.

GEBBAM kuerape, arekoháre penendive tekombo'e ha aimẽhaguere jeporekahára kuera ikatupyryva ndive, aikuaa heta orekuerava hi'ã avei oime penendive.

Guarani- Kaiowape, heta ohasa asýva ko'anga peve, aiporõ imbarete. Nhandejára che apo Guarani-Kaiowa, ha che mbopy'a rory aipyhyvo arandu opavave ndive, jekuaapy amomba'e haguã che rapicha ha anãndu haguã ohasa asy ramo. Pea ha'e teko joja ha jajohecha peteĩcha, peicha heta oĩva he'i, aiporõ noñandui teei.

AGUYJEVETE OPAVAVE CHEVE OIPOTÁVA OJEHU MBA'E PORÃ MEME.

## AGRADECIMENTO

À Deus, pela oportunidade de viver, pelos caminhos que percorri até hoje e as lições que aprendo a cada dia.

À professora Dra. Kely de Picoli Souza, uma inspiração como professora, pesquisadora, mulher e mãe, agradeço pela confiança, pelo apoio, incentivo e disponibilidade durante todas as etapas que levaram à concretização desse trabalho.

Ao professor Dr. Caio Fernando Ramalho de Oliveira, pela paciência, incentivo e acompanhamento para a construção, correção e ajustes desta dissertação.

Aos membros que participaram da banca de qualificação, professora Dra. Janielle Melo, professora Dra. Jaqueline Ferreira Campos, Dra. Débora da Silva Baldivia e ao professor Dr. Edson Lucas dos Santos, pelas contribuições.

Ao Grupo de Estudos em Biotecnologia e Bioprospecção Aplicados ao Metabolismo (GEBBAM), por terem me recebido tão bem no laboratório, pela paciência na bancada, um grupo no qual estão sempre dispostos a ajudar e compartilhar os conhecimentos.

À CAPES, CNPq, FUNDECT e UFGD, pelo apoio financeiro e infraestrutura necessários para a realização desta pesquisa.

A todos que não foram citados, mas que participaram direta ou indiretamente do meu mestrado, orando e torcendo por mim nestes dois anos.

OBRIGADA!

## RESUMO

A zooterapia é uma prática secular das populações tradicionais indígenas Guarani-Kaiowá do Mato Grosso Sul (MS), Brasil. Meu povo utiliza o óleo extraído das larvas do besouro *Rynchophorus palmarum* no tratamento e cicatrização de feridas cutâneas, e também no tratamento de doenças de vias respiratórias. A partir desse conhecimento etnofarmacológico, investigamos a composição química e as atividades antioxidante, antimicrobiana e cicatrizante, bem como a toxicidade do óleo de larvas de *R. palmarum* (OLRP). Para isso, larvas de *R. palmarum* foram coletadas em estipes de palmeiras da espécie *Syagrus romanzoffiana* e utilizadas para extração do óleo. A composição química do OLRP foi determinada por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas. A atividade antioxidante do OLRP foi determinada através do ensaio de captura direta do radical DPPH e seu potencial antimicrobiano foi investigado pelo método de microdiluição em caldo contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas patogênicas a humanos. Fibroblastos de pulmão humano (MRC-5) em cultura foram utilizados para investigar as propriedades cicatrizantes do OLRP, através do ensaio de migração celular, bem como sua citotoxicidade. Os nematoides *Caenorhabditis elegans* foram incubados com diferentes concentrações do OLRP durante 24 e 48 horas de tratamento para avaliação de toxicidade *in vivo*. As análises químicas determinaram que o OLRP contém 52,2% de ácidos graxos saturados e 47,4% de ácidos graxos insaturados, sendo seus constituintes majoritários o ácido palmítico (42,7%) e o ácido oleico (40%), respectivamente. O OLRP apresentou atividade antioxidante direta, com IC<sub>50</sub> de 46,15 mg/ml. A atividade antimicrobiana do OLRP não foi observada na concentração de 1% (v/v) contra as bactérias investigadas. Células MRC-5 incubadas com 0,5% do OLRP apresentaram uma maior taxa de migração celular, resultado compatível com a aplicação tradicional do OLRP na cicatrização de feridas. O OLRP não afetou a viabilidade de células MRC-5 e não apresentou efeitos tóxicos em *C. elegans*. Em conjunto, nossos resultados demonstram que o OLRP apresenta atividade antioxidante direta, tem potencial para auxiliar no processo de cicatrização e não apresentou toxicidade em modelos *in vitro* e *in vivo*, corroborando o uso seguro do óleo na medicina tradicional Guarani-Kaiowá.

**Palavras-chave:** Conhecimento tradicional, Óleo de inseto e Zooterapia,

## ABSTRACT

Zootherapy is a secular practice of the traditional Guarani-Kaiowá indigenous people in Mato Grosso do Sul (MS), Brazil. My people use the oil extracted from the larvae of the beetle *Rynchophorus palmarum* in the treatment and healing of skin wounds, and also in the treatment of diseases of the respiratory tract. Based on this ethnopharmacological knowledge, we investigated the chemical composition, antioxidant, antimicrobial, and healing activities, as well as the toxicity of *R. palmarum* larvae oil (OLRP). For this, *R. palmarum* larvae were collected on palm mats of the species *Syagrus romanzoffiana* and used for oil extraction. The chemical composition of OLRP was determined by gas chromatography coupled with mass spectrometry. An antioxidant activity of OLRP was determined through direct capture assays of DPPH radical and its antimicrobial activity was investigated by microdilution method against both Gram-positive and Gram-negative bacteria. Cultured human lung fibroblasts (MRC-5) were used to investigate the healing properties of OLRP as well as its cytotoxicity. *Caenorhabditis elegans* worms were incubated with OLRP for 24 and 48 hours to assess the *in vivo* toxicity. OLRP contains 52.2% of saturated fat and 47.4% of unsaturated fat, with its major constituents being palmitic acid (42.7%) and oleic acid (40%), respectively. OLRP displayed direct antioxidant activity, with an IC<sub>50</sub> of 46.15 mg.ml<sup>-1</sup>. Antimicrobial activity assays showed that at 1% (v/v), OLRP did not show antibacterial activity. MRC-5 cells incubated with 0.5% OLRP showed a higher rate of cell migration, corroborating the topic use of OLRP in wound healing. OLRP did not affect the viability of MRC-5 cells and no toxic effects were noticed for *C. elegans*. Together, our results demonstrated that OLRP possesses antioxidant activity and potential to assist in the healing process. The absence of toxicity in *in vitro* and *in vivo* assays corroborates the safe use of oil in traditional Guarani-Kaiowá medicine.

**Keywords:** Ethnoknowledge, Insect oil e Zootherapy,.

## JECHUKAPY

Zooterapia ha'e ñepohanõ oiporumava ymaite guive Guarani – Kaiowá ko Mato Grosso do Sul (MS), Brasilpe. Che ramoï kuera oiporu ñandy oipe'ava mba'eraso kyrakuegui (*Rynchophorus palmarum*) omboguera haguã pire ai ha hu'u. Ha iporã rupi pohãrã ronepyrũore roikuaase ko mba'echa rupipa omoboguera ai, pire kuru omboguera ha nãnde pire ombopyahu, ha mba'epepa ikatu na'iporãï mbuku kyra *R. palmarum* (OLRP) avei. Upearã, mbuku rombyaty mbokaja *Syagrus romanzoffiana* matagui. Umãagui roipe'a ikyrakue cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas rupi. OLRP atividade antioxidante rojapo ensaio de captura direta do radical DPPH rupi ha potencial antimicrobiano katu ha'e método de microdiluição em caldo roipuru bactérias Gram-positivas e Gram-negativas mba'asy ome'êva. Roipuru Fibroblastos de pulmão humano (MRC-5) em cultura roikuaa haguã umi propriedades cicatrizantes pe OLRP pegua rojapo ensaio de migração celular, ha citotoxicidade avei. *Caenorhabditis elegans* oñeincuba opaichagua concentrações pe OLRP, 24 ha 48 ara, rohecha haguã toxicidade *in vivo*. Análise química pe he'i OLRP oguereko ha 52,2% de ácidos graxos saturados ha 47,4% de ácidos graxos insaturados, hetaveva ácido palmítico (42,7%) upei ácido oleico (40%). OLRP oguereko atividade antioxidante direta, ome'ê IC50 de 46,15 mg/ml. OLRP atividade antimicrobiana no me'êi mba'eve pe concentração de 1% (v/v) roipuru akuepe. Umi células MRC-5 oñeincuba akue com 0,5% do OLRP hetave taxa de migração celular oguereko, omo michĩ pe área ojejapo akue célula oipe'a rire. OLRP ndojukairi umi células MRC-5 ha ni umi *C. elegans*. Ore rohechauka pe OLRP oguereko atividade antioxidante direta, ome'ê ojepuru processo de cicatrizaçãope ha ndoguerekoiri toxicidade modelo *in vitro* ha *in vivo* pe, upeixa rohechauka ome'êha jaiporu umi Guarani-Kaiowa mba'asy omboguera haguã.

**Palavras-chave:** Mbuku kyra, Pohã, pire kuru.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	10
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	12
2.1	Conhecimento tradicional Guarani-Kaiowá.....	12
2.2	Gênero <i>Rhynchophorus</i> .....	14
2.3	Propriedades farmacológicas de óleos.....	14
2.4	Espécies reativas e estresse oxidativo .....	15
2.5	Antioxidantes .....	18
2.6	Processo de cicatrização da pele. ....	18
2.7	Infecções bacterianas de pele e antimicrobianos.....	20
2.8	Segurança de uso e toxicidade.....	22
3	OBJETIVOS .....	24
3.1	Objetivo geral.....	24
3.2	Objetivos específicos.....	24
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
4.1	Local da coleta e amostra biológica .....	25
4.2	Extração do óleo .....	27
4.3	Determinação da composição química .....	29
4.3.1	Reação de transesterificação .....	29
4.3.2	Análises CG-MS .....	29
4.4	Avaliação da atividade antioxidante.....	29
4.5	Atividade antimicrobiana .....	30
4.6	Cultivo celular de fibroblastos de pulmão humano .....	31
4.6.1	Avaliação de viabilidade celular em fibroblastos pulmonares humanos - MRC-5 .....	31
4.6.2	Ensaio de migração celular ( <i>wound healing assay</i> ).....	32
4.7	Ensaio de viabilidade em modelo <i>Caenorhabditis elegans</i> .....	33
4.7.1	Ensaio de toxicidade aguda .....	33
4.8	Análise estatística .....	33
5	RESULTADOS .....	34
5.1	Rendimento do OLRP.....	36
5.2	Composição química .....	37
5.3	Atividade antioxidante.....	37
5.4	Atividade antimicrobiana .....	38
5.5	Efeito do OLRP na viabilidade de fibroblastos pulmonares humanos MRC-5.....	38
5.6	Atividade do OLRP na migração celular da MRC-5.....	39
5.7	Toxicidade aguda do OLRP em <i>Caenorhabditis elegans</i> .....	40
6	DISCUSSÃO .....	41
7	CONCLUSÕES .....	46
8	REFERÊNCIAS .....	47

## 1 INTRODUÇÃO

O conhecimento tradicional indígena engloba todo o conhecimento, inovações e práticas dessas comunidades. Ele foi desenvolvido a partir de experiências adquiridas ao longo dos séculos e adaptado à cultura e ambiente local, sendo transmitido oralmente de geração em geração. Expressa-se culturalmente na forma de histórias, canções, folclore, provérbios, crenças, rituais, leis comunitárias e outros valores culturais, aplicados à agricultura, pesca, horticultura, gestão ambiental e saúde (MUGABE, 2018).

Utilizados há muitos séculos, esses conhecimentos têm sido aplicados para o tratamento de diversas doenças. O campo da etnofarmacologia, como ciência, engloba o amplo estudo antropológico e farmacológico-toxicológico combinado das preparações utilizadas para o tratamento dos seres humanos em diferentes grupos étnicos (HEINRICH, 2014). A observação e descrição desses conhecimentos têm facilitado a investigação experimental e a descoberta de novas drogas (FABRICANT & FARNSWORTH, 2001).

Embora as plantas estejam entre os organismos mais usados com propósitos medicinais, diversos animais também são utilizados, uma prática conhecida como zooterapia. Dentre os animais utilizados com finalidades terapêuticas, podemos citar os insetos (COSTA-NETO, 2005; MAHAWAR & JAROLI, 2006; ALVES & ROSA, 2007; VATS & THOMAS, 2015; KENDIE, MEKURIAW & DAGNEW, 2018).

Larvas de besouro do gênero *Rynchophorus* da família Coleoptera, são consumidas por povos tradicionais em diferentes continentes. Na África, as comunidades tradicionais utilizam a espécie *R. phoenis* na alimentação (OKUNOWO *et al.*, 2017; MBA *et al.*, 2018). Nas Américas, relatos de povos indígenas da Amazônia Peruana mencionam o consumo de larvas de *R. palmarum* (CERDA *et al.*, 1999). O mesmo registro de consumo de *R. palmarum* foi verificado para povos indígenas brasileiros (VERA & BRAND, 2012). As espécies *R. phoenis* e *R. palmarum* tiveram parte de sua composição química investigada e diversos compostos, como vitaminas, ácidos graxos e aminoácidos essenciais, foram identificados (CERDA *et al.*, 1999; VERA, 2011; OKUNOWO *et al.*, 2017; MBA *et al.*, 2018).

No Brasil, indígenas Guarani-Kaiowá do Mato Grosso do Sul utilizam diferentes espécies ou produtos oriundos de animais no tratamento de doenças (CUNHA *et al.*, 2018). Embora nessa comunidade a zooterapia seja comum, existem poucos registros acerca do modo de uso, espécies utilizadas e a forma de preparo pelos indígenas Guarani-Kaiowá. Uma das espécies de insetos utilizada pelos Guarani-Kaiowá é *R. palmarum* (CUNHA *et al.*, 2018).

As larvas são utilizadas com finalidade alimentar e também como fonte de um óleo empregado para a cicatrização de feridas cutâneas, e também no tratamento de doenças de vias respiratórias.

Na comunidade Guarani-Kaiowá-MS, o processo de coleta das larvas, bem como a preparação do óleo, é realizado através de uma série de procedimentos, transmitidos de geração em geração. Como a maior parte do conhecimento das comunidades Guarani-Kaiowá é transmitido através da oralidade, existe a possibilidade de que informações adquiridas ao longo de diversas gerações desapareçam. Em especial porque, nos dias atuais, a proximidade das aldeias aos centros urbanos tornam os jovens propensos à aquisição de hábitos diferentes dos praticados há duas ou três gerações. Grande parte dos rituais de preparo de medicamentos ainda é feita por rezadeiras-homens ou mulheres adultos com grande conhecimento e vocação para o tratamento de doentes. Assim, com o envelhecimento dos rezadeiras, o conhecimento sobre o tratamento de doenças pode desaparecer rapidamente, culminando na perda de um saber incalculável.

Sou bióloga, pertencço à etnia Guarani-Kaiowá e sou neta de rezadeira. Para essa dissertação de mestrado, trago comigo o conhecimento, apresentado anteriormente, sobre o uso medicinal do óleo de *R. palmarum*. Neste trabalho, registramos as informações pertinentes ao processo de coleta dos animais, preparo e obtenção do óleo extraído de larvas de *R. palmarum* (OLRP). Em seguida, realizamos a caracterização química do OLRP e a investigação de suas propriedades antioxidantes, antimicrobianas e cicatrizantes, além do estudo de sua citotoxicidade e toxicidade aguda.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Conhecimento tradicional Guarani-Kaiowá

O conhecimento tradicional refere-se a um conjunto de conhecimentos incorporados nas tradições culturais de comunidades, sejam elas indígenas ou locais. Esse conhecimento é semelhante ao conhecimento ocidental, ao se respaldar no acúmulo de observações (BERKES, COLDING & FOLKE, 2000). O conhecimento tradicional é obtido através da observação empírica do meio ambiente e da comunidade. Frequentemente, o conhecimento tradicional indígena é repassado oralmente através das gerações. Ele é um corpo cumulativo de conhecimento, prática e crença, evoluindo por processos adaptativos e transmitido por gerações, tratando de temas culturais e sobre o relacionamento dos seres vivos (incluindo os humanos) com o ambiente (BERKES, COLDING & FOLKE, 2000). Alguns conhecimentos tradicionais são expressos em cantos, danças, histórias, lendas, folclore, vestimentas, rituais e músicas (REZENDE & RIBEIRO, 2005).

As comunidades tradicionais, em um contexto histórico e cultural, possuem conhecimentos sobre o uso de insetos com finalidade medicinal (COSTA-NETO & PACHECO, 2004; SILVA, 2008). Esses conhecimentos sobre o uso de insetos para o tratamento de doenças foram acumulados ao longo da história. Contudo, há escassez de informações relacionadas ao uso de insetos com propósitos medicinais no Brasil, principalmente quando se fala sobre o conhecimento da zooterapia indígena. Parte disso se dá pela dificuldade ao acesso às comunidades indígenas, o desconhecimento da língua nativa das aldeias e a falta de registros escritos. De acordo com Posey (1987), a totalidade desses conhecimentos une os saberes sobre plantas, mitos, caças e rituais. Ademais, a compreensão científica acerca das propriedades farmacológicas relacionados a insetos é ainda mais escassa.

As comunidades indígenas possuem um conhecimento rico sobre sua região, em relação à biodiversidade local e sua dinâmica, bem como o uso das diferentes espécies para o seu benefício (NJOROGÉ *et al.*, 2010; BAPTISTA *et al.*, 2013; O'NEILL *et al.*, 2017). No Mato Grosso do Sul, são encontrados 63 mil indígenas, distribuídos em 8 etnias, perfazendo a segunda maior população indígena da América do Sul (ASSIS & GARLET, 2004). Segundo o último censo oficial realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em 2010 (IBGE), a etnia Guarani-Kaiowá é composta pela maioria dos indígenas no estado, um número superior a 43 mil.

Os Guarani-Kaiowá utilizam vários insetos com propósitos alimentares e terapêuticos. Cunha *et al.* (2018) demonstraram que o chá de abelhas *Apis mellifera*, preparado pela comunidade Guarani-Kaiowá, apresenta atividade antioxidante, reduz a hemólise oxidativa e a formação de produtos finais de glicação avançada. Além disso, o estudo demonstrou que o chá de abelhas é capaz de reduzir a hiperglicemia e os níveis de malondialdeído no sangue, fígado, sistema nervoso e nos olhos de ratos com diabetes tipo 2 induzida por dieta hipercalórica. Outro produto de inseto utilizado na medicina tradicional Guarani-Kaiowá é o óleo extraído das larvas da espécie *R. palmarum*. Vargas *et al.* (2013) demonstraram que o óleo extraído da carcaça das larvas de *R. palmarum*, coletadas na Amazônia peruana, apresentaram ácidos graxos saturados e insaturados. Há relatos do uso desse óleo por outros povos da América do Sul, tanto para o consumo como para o tratamento de doenças de vias respiratórias e infecções cutâneas (VERA & BRAND, 2012; VARGAS *et al.*, 2013). Os Guarani-Kaiowá do Mato Grosso do Sul utilizam o óleo no tratamento de feridas e cortes, afim de acelerar a cicatrização e evitar a infecção da ferida, bem como no tratamento de problemas respiratórios, ingerindo o óleo, ou aplicando-o sobre as regiões anterior e posterior do tórax.

## 2.2 Gênero *Rhynchophorus*

Larvas do gênero *Rhynchophorus* são utilizadas como alimento por diversos povos em vários países. Larvas de *R. phoenicis*, consumidas por povos tradicionais da Nigéria, apresentam elevado teor de vitamina A, B1, B2, B3, B12, C, D, E, K e minerais como potássio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, sódio, cobre, cádmio, cromo e níquel (OKUNOWO *et al.*, 2017).

A espécie de besouro *R. palmarum* (Coleoptera: Curculionidae) é encontrada em palmeiras na região neotropical (SÁNCHEZ-SOTO & NAKANO, 2002), sendo conhecida popularmente como broca-do-coqueiro. Ela possui relevância econômica ao transmitir a doença do anel vermelho nas palmeiras, pois as larvas do besouro são hospedeiras dos causadores da doença. O inseto adulto é preto-opaco, mede de 4,5 a 6 cm de comprimento, possui aparelho bucal recurvado e forte, com aproximadamente 1 cm (EMBRAPA, 2019).

Diferentes povos consomem as larvas de *R. palmarum* por suas características nutricionais, como os povos da Amazônia Equatoriana e Peruana, que além de consumir comercializam as larvas para turistas, análises feitas por cromatografia líquida de alta

eficiência (HPLC) demonstraram que as larvas são ricas em vitamina A e E (AGUILERA et al., 2016; CARTAY, 2018). Há também relatos do consumo entre os indígenas Suruí de Rondonia (COIMBRA JUNIOR, 1983).

Em Mato grosso do Sul, as larvas de *R. palmarum*, são conhecidas como *Mbuku* pelos indígenas Guarani, e consideradas por eles uma importante fonte de alimentação (VERA & BRAND, 2012). Tradicionalmente a coleta das larvas é feita a partir dos estipes de palmeiras previamente derrubadas, há aproximadamente 30 dias. Após esse período, as palmeiras têm os caules abertos com auxílio de ferramentas, e do interior das fibras delas são coletadas as larvas de *R. palmarum*.

### **2.3 Propriedades farmacológicas de óleos**

Diferentes óleos de origem vegetal são utilizados para o tratamento de doenças e demonstram propriedades farmacológicas, como o óleo da polpa de pequi (*Caryocar brasiliense*), que apresenta atividade anticonvulsivante (OLIVEIRA et al., 2017). O óleo das sementes de manjerição (*Ocimum sanctum*) possui propriedades anti-inflamatória e antibacteriana (SINGH, AMDEKAR & VERMA et al., 2007). O óleo de coco melhora as habilidades cognitivas de pacientes com Alzheimer (FERNANDO et al., 2015) e o óleo do feijão “grama de cavalo” (*Macrotyloma uniflorum*) apresenta atividades analgésica e anti-inflamatória (FATIMA et al., 2018).

Óleos de origem animal também são de grande interesse farmacológico, como os óleos de peixes, compostos por ácidos graxos insaturados, ômega 3 (ácidos eicosapentaenoico, docosaenoico e linolênico) e ômega 6 (ácido linoleico), que demonstraram efeitos benéficos no quadro de doenças inflamatórias (CALDER, 2017). Os ácidos linoleico e linolênico, ao serem metabolizados, geram o ácido araquidônico e o eicosapentaenoico, que, em combinação à uma dieta equilibrada, apresentam propriedades cardioprotetoras (SETE & FIGUEIREDO, 2013). A atividade anti-inflamatória apresentada pelos óleos pode ser empregada para o controle de processos inflamatórios. Muitos dos processos inflamatórios crônicos nos seres humanos estão ligados a altos níveis de espécies reativas no organismo (FILIPPIN et al., 2008).

Dada as aplicações do óleo pelos indígenas, diversos autores sugeriram que a composição de óleos incluiria compostos antioxidantes e antimicrobianas (LAWRENCE, 2005 apud LOPEZ-LUPTS; ALVIANO; KOŁODZIEJCZYK, 2008).

## 2.4 Espécies reativas e estresse oxidativo

As espécies reativas são moléculas que possuem alta reatividade e constituem três classes comuns de compostos: espécies reativas de oxigênio (EROs), espécies reativas de enxofre (EREs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs). As espécies reativas podem ser classificadas em radicalares (radicais livres) e não-radicalares. Os radicais livres são moléculas que possuem um ou mais elétrons desemparelhados em seus orbitais atômicos ou moleculares mais externos (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1990; BARREIROS *et al.*, 2006; MARTELLI & NUNES, 2014), sendo originados pela clivagem de uma ligação covalente ou adição de elétrons em uma molécula estável (SHARMA, GUPTA & SHARMAB, 2018). O desaparelhamento de elétrons confere uma alta reatividade aos radicais livres. Na Tabela 1 são apresentados os principais tipos de espécies reativas.

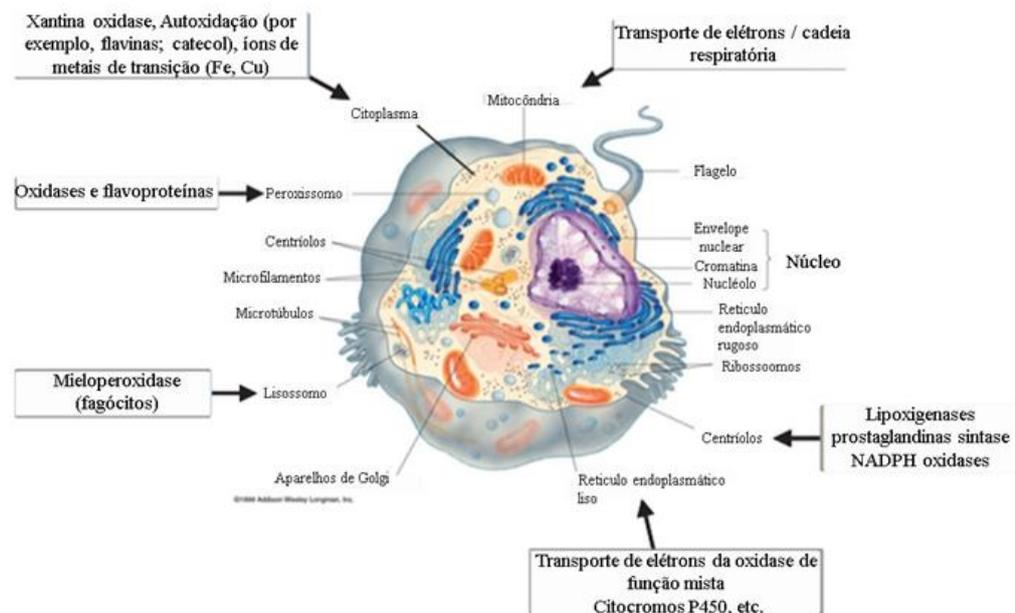
**Tabela 1.** Principais espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (Adaptado de ŻUKOWSKI, 2018).

Espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs)							
EROs				ERNs			
Radicalares		Não-radicalares		Radicalares		Não-radicalares	
Ânion superóxido	$O_2^{\cdot-}$	Ozônio	$O_3$	Óxido nítrico	$\cdot NO$	Tetróxido de nitrogênio	$N_2O_4$
Radical hidroxila	$\cdot OH$	Peróxido de hidrogênio	$H_2O_2$	Dióxido de nitrogênio	$\cdot NO_2$	Ácido nitroso	$HNO_2$
Radical alcoxila	$RO\cdot$	Ácido hipocloroso	$HOCl$			Cátion nitrosila	$NO^+$
Radical peroxil	$ROO\cdot$	Ácido hipobromoso	$HOBr$			Peroxinitrito	$ONOO\cdot$

As espécies reativas presentes em um organismo podem se originar endógena ou exogenamente (HALLIWELL, 2011). A fonte endógena de espécies reativas mais importante é a cadeia respiratória mitocondrial (POPRAC, 2017). Ainda, metais redox ativos livres (não-ligados), como ferro e cobre, podem gerar radicais livres por meio da decomposição catalítica

de peróxido de hidrogênio através da reação de Fenton (VALKO *et al.*, 2007). Ademais, as espécies reativas também se originam em outras organelas (Figura 1), atuando em diversas funções fisiológicas (KEHRER & KLOTZ, 2015).

**Figura 1.** Fontes celulares de radicais livres



Fonte: Adaptado de Kehrer & Klotz (2015).

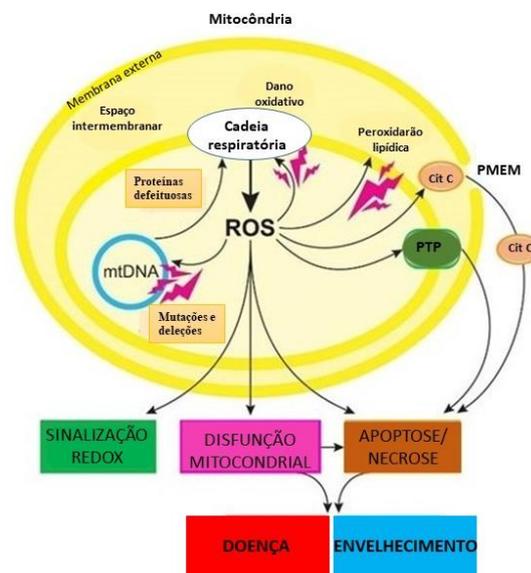
Existe um grande interesse em EROs devido ao predomínio do oxigênio nos sistemas biológicos. Na respiração celular, a formação das EROs é importante, pois contribui para a sinalização redox, porém a formação de EROS em excesso está correlacionada ao dano oxidativo em diferentes doenças (MURPHY, 2009). Contudo, processos fisiológicos essenciais, como a proliferação e a migração celular, hipertrofia, diferenciação e metabolismo, também originam espécies reativas (GRIENDILING *et al.*, 2016). Dessa forma, elas possuem dupla função, benéficas ou prejudiciais ao organismo, dependendo de sua concentração (VALKO *et al.*, 2007).

Além das espécies reativas oriundas da fisiologia celular, fatores exógenos como radiação ultravioleta, tabagismo, poluentes ambientais, medicamentos, agrotóxicos e produtos químicos podem promover aumento na concentração dessas substâncias (DARR & FRIDOVISCH, 1994; BURKE & WEI, 2009; CAROCHO & FERREIRA, 2013; MARTELLI

& NUNES, 2014). Os efeitos nocivos delas ocorrem quando essas moléculas não são neutralizadas pelos sistemas de defesas antioxidantes. Não havendo a neutralização das espécies reativas, há o estabelecimento do quadro denominado estresse oxidativo (POPRAC *et al.*, 2017).

No quadro de estresse oxidativo, o excesso de espécies reativas não neutralizadas promove danos em macromoléculas como proteínas, lipídios e ácidos nucléicos (PISOSCHI *et al.*, 2016). Efeitos deletérios podem ocorrer, como a peroxidação lipídica, a inativação de enzimas e mutações pela incapacidade de reparos no DNA. As EROs mitocondriais podem reduzir a capacidade de produção do ATP mitocondrial, com efeitos sobre o ciclo do ácido tricarboxílico, oxidação de ácidos graxos, o ciclo da ureia e o metabolismo dos aminoácidos (ZOROV, JUHASZOVA & SOLLOTT, 2014). Assim, há tendência das mitocôndrias liberarem citocromo c para o espaço intermembranar, e em seguida para o citosol, sendo um gatilho para o mecanismo de morte celular programada, denominada apoptose (Figura 2) (MURPHY, 2009).

**Figura 2.** Visão geral da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) mitocondrial e os danos oriundos sobre proteínas, lipídios, DNA mitocondrial, sinalização redox e doenças.



Fonte: Adaptado de Murphy (2009).

Caso o quadro de estresse oxidativo não seja revertido, o acúmulo de lesões celulares leva à disfunção tecidual, que por sua vez está diretamente associada ao surgimento de

doenças como o diabetes, câncer, doenças neurodegenerativas e outras relacionadas a processos de inflamação crônica (GIACCO & BROWNLEE, 2011; CHEN & LIU, 2017; MOLONEY & COTTER, 2017; SHARMA, GUPTA & SHARMAB, 2018). Dessa forma, a busca por produtos naturais que apresentem atividade antioxidante é importante, pois podem contribuir com as defesas antioxidantes endógenas, a fim de se evitar o estabelecimento do quadro de estresse oxidativo.

## 2.5 Antioxidantes

Antioxidantes são substâncias capazes de inibir ou dificultar a ocorrência de reações de oxidação, atuando contra os danos promovidos pelas espécies reativas (APAK, 2019). Os antioxidantes podem ser divididos em duas classes, quanto a sua origem: endógena ou exógena. Os antioxidantes de origem endógena são divididos em enzimáticos e não-enzimáticos. Os antioxidantes enzimáticos englobam as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR) e peroxirredoxinas (Prxs) (IGHODARO & AKINLOYE, 2018). Os antioxidantes não-enzimáticos são compostos por moléculas como o ácido úrico, ácido lipóico, bilirrubina, glutathione e melatonina (NEHA *et al.*, 2019).

Já os antioxidantes exógenos são aqueles obtidos por meio de fontes dietéticas, englobando os de origem vegetal e animal. Alguns dos antioxidantes mais conhecidos são o ácido ascórbico (vitamina C),  $\alpha$ -tocoferol e  $\beta$ -caroteno, precursores das vitaminas A e E, respectivamente (NEHA *et al.*, 2019). Outros carotenoides, como o licopeno, luteína e zeaxantina, minerais como o zinco, cobre, selênio e magnésio (BIANCHI & ANTUNES, 1999; PRASAD *et al.*, 2007; BARBOSA *et al.*, 2012), também são considerados antioxidantes exógenos.

## 2.6 Processo de cicatrização da pele

A pele é um órgão com diversas funções no organismo (Figura 3). Ela atua como uma barreira física contra a invasão de microrganismos, impactos mecânicos, térmicos e radiação ultravioleta; sensor para reconhecimento de mudanças externas pela presença de

mecanorreceptores, termorreceptores e nociceptores; regulação da temperatura corporal, da síntese da vitamina D; e vários outros processos (PROKSCH *et al.*, 2008; DĄBROWSKA *et al.*, 2016; PATTARINI & SOUMELIS, 2017).

Estruturalmente, a pele está organizada em três camadas: epiderme, derme e hipoderme (MARU *et al.*, 2014; DĄBROWSKA *et al.*, 2016). A epiderme, camada mais superficial, está em contato direto com o ambiente, sendo formada por um epitélio estratificado de queratinócitos, melanócitos, células de Merkel e células de Langerhans, sucessivamente regenerativo (MARU *et al.*, 2014). A derme é a camada média da pele, localizada abaixo da epiderme, sendo composta por uma matriz celular resistente. Contém fibroblastos que produzem colágeno, elastina e proteoglicanos estruturais, junto às células com funções imunológicas, como mastócitos e macrófagos (MARU *et al.*, 2014). A hipoderme é formada por tecido conjuntivo e gorduras. Sua função está relacionada ao isolamento térmico e à absorção de choques mecânicos, ajudando a proteger os órgãos do corpo contra lesões (MARU *et al.*, 2014).

**Figura 3.** Esquema da estrutura da pele humana e das principais interações com o meio ambiente.



Fonte: Adaptado de Dąbrowska *et al.* (2016).

Na ocorrência de uma lesão na pele, diferentes processos são iniciados para reparar os danos causados pela injúria: hemostasia, inflamação, proliferação e migração celular, que levam à remodelação do tecido (LINDLEY *et al.*, 2016). A injúria na pele leva à ruptura dos

vasos sanguíneos e ao extravasamento de constituintes sanguíneos. A primeira etapa de reparo da injúria consiste na formação do tampão plaquetário que restabelece a hemostasia e fornece uma matriz extracelular de fibrinas para a migração celular (SINGER & CLARK, 1999; ETULAIN, 2018). Em seguida, neutrófilos e monócitos são recrutados ao sítio da lesão. Nos primeiros 2-3 dias, ocorre a diferenciação de monócitos para macrófagos M1, momento em que essas vias inflamatórias e imunológicas removem detritos celulares e tecidos desvitalizados, para prevenir infecções (ETULAIN, 2018).

Como resposta inflamatória, são produzidos ou liberados quimioatraentes a partir da matriz provisória formada por plaquetas e macrófagos, como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que vão direcionar os fibroblastos até o local da ferida (KIM *et al.*, 1999; BAINBRIDGE, 2013).

Na fase de proliferação, os fibroblastos são atraídos até o local da ferida e ali depositam proteínas da matriz extracelular (AYADI *et al.*, 2018, ENOCH *et al.*, 2006). Esses fibroblastos se diferenciam em miofibroblastos e sintetizam proteínas da matriz extracelular, como o colágeno tipos I-VI e XVIII, glicoproteínas e proteoglicanos para crescimento normal, diferenciação e reparo da ferida (POWELL *et al.*, 1999). Esse papel dos fibroblastos demonstra a sua importância no processo de cicatrização.

## **2.7 Infecções bacterianas de pele e antimicrobianos**

A pele, o maior órgão do corpo humano, é uma interface externa entre o corpo e o meio ambiente, com várias funções, dentre elas a proteção contra a entrada de microrganismos patogênicos. Apesar dessa função como barreira protetora, a própria pele possui uma população diversificada de bactérias simbióticas, que a coloniza (GRICE *et al.*, 2008). Os benefícios que essas bactérias presentes na pele fornecem estão relacionados com a inibição de colonização de microrganismos patogênicos e o processamento adicional de proteínas da pele, ácidos graxos e sebo (ROTH & JAMES, 1988).

Quando a pele sofre alguma injúria ou há um desequilíbrio na pele (disbiose), as bactérias comensais presentes podem gerar doenças comuns (ROTH & JAMES, 1988; BYRD; BELKAID, SEGRE, 2018), como a erisipela, causada pela bactéria gram-positiva *Streptococcus pyogenes*; a foliculite estafilocócica, causada pela bactéria *Staphylococcus*

*aureus*; e a acne, causada pela bactéria *Propionibacterium acnes*, além de raras doenças, como as doenças de pele causadas por microbactérias como a *Mycobacterium marinum* (HANSEN *et al.*, 2017; HASHISH *et al.*, 2018; SBD, 2020).

Uma das doenças dermatológicas mais comuns causada por infecção bacteriana é a acne, causada por *Propionibacterium acnes*, uma bactéria comum na microbiota da pele humana (TOMIDA *et al.*, 2013). A acne é caracterizada como uma doença inflamatória crônica da unidade pilossebácea, que afeta mais de 85% dos adolescentes e adultos jovens (WHITE, 1998). Outra doença de pele comum é a foliculite, uma lesão na pele onde ocorre uma infecção no folículo piloso, causada por bactérias *Staphylococcus*. Essa infecção ocorre espontaneamente através de excesso de umidade e suor, ou favorecida, por exemplo, pela depilação com lâminas, onde a pele é agredida e fica favorável à contaminação e proliferação pela bactéria (SILVA *et al.*, 2019).

Dentre as doenças de pele contagiosas estão o impetigo, causado pelas bactérias *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, ambas bactérias gram-positivas, e a erisipela, causada pela bactéria gram-positiva *Streptococcus pyogenes* (CLEBAK & MALONE, 2018). As principais formas de tratamento contra essas infecções de pele bacterianas são o uso de antibióticos tópicos e sistêmicos, em casos mais graves (CLEBAK; MALONE, 2018). As diretrizes de administração antimicrobiana se concentraram, quase exclusivamente, em antibióticos administrados por via sistêmica ou intravenosa, o uso indiscriminado de antibióticos pode gerar resistência bacteriana e poucos estudos tentaram quantificar a extensão do uso tópico de antibióticos (ADLER, KORNMEHL, ARMSTRONG, 2017; WILLIAMSON, CARTER, HOWDEN, 2017).

O uso de óleos é uma alternativa em casos de infecções de pele, sendo utilizados por povos em diferentes regiões, como o óleo de mamona, que é utilizado no tratamento de eczema por povos do Paquistão (IQBAL & SADDIQI, 2011), e o óleo de coco, usado para tratar a mesma doença por povos na Malásia (KOO *et al.*, 2020). Em diferentes povos, óleos, banhas e ceras têm sido usados para tratar doenças de pele e em cosméticos caseiros (PIERONI *et al.*, 2004).

## 2.8 Segurança de uso e toxicidade

O uso de plantas e animais no tratamento de doenças é comum em vários povos, e a diferença cultural e ambiental dessas variadas regiões reflete na forma do uso ou na preparação desses remédios. O estabelecimento da segurança, eficácia e garantia da qualidade destas preparações é necessário, pois seu uso inadequado, sem o conhecimento toxicológico necessário, pode originar efeitos adversos retardados e/ou assintomáticos (VENDRUSCOLO *et al.*, 2005). Os ensaios toxicológicos são necessários para avaliar os níveis de toxicidade e efeitos adversos associados ao consumo de qualquer substância (SILVA *et al.*, 2012).

Óleos de origem natural, animal ou vegetal, têm sido utilizados na medicina popular brasileira no tratamento de doenças. No entanto, ainda há escassez de informações quanto aos dados químicos, farmacológicos e preparo desses óleos. Essa falta de dados gera lacunas de conhecimentos sobre os possíveis efeitos adversos desses produtos. É o caso do óleo de copaíba, que possui várias ações farmacológicas testadas e comprovadas, porém, Souza *et al.* (2000 *apud* SACHETTI *et al.*, 2009) observaram que a administração de 0,4 ml do óleo de copaíba pela via transdiafragmática ocasionou diarreia, piloereção e hemorragia nos animais tratados.

Para a segurança de uso e toxicidade na descoberta de novos medicamentos, a toxicidade tem sido avaliada em diferentes modelos. Os estudos de toxicidade têm avançado com novas tecnologias de avaliação *in vitro* e *in vivo*. Ao longo da história, nos estudos *in vitro*, o modelo de células monocamadas bidimensionais (2D) cultivadas em uma variedade de substratos planares foram e são amplamente utilizadas até hoje. Com o aprimoramento tecnológico e avanços recentes na biologia celular, técnicas de microfabricação e engenharia de tecidos permitiram o desenvolvimento de uma ampla gama de tecnologias de cultura de células 3D (FANG & EGLIN, 2017). Diferentes linhagens celulares têm sido utilizadas para os testes de toxicidade, buscando reproduzir as respostas em um organismo. Embora a cultura de células seja essencial para a confiabilidade e a reprodutividade, essas diferentes linhagens celulares não fornecem dados de um animal inteiro com os diversos sistemas orgânicos (HARTUNG *et al.*, 2002).

Os estudos de toxicidade *in vivo* são realizados com a expectativa de que as informações adquiridas em um modelo específico se apliquem, devidamente analisadas, a

outros sistemas biológicos, cada modelo apresentando pontos fortes e limitações, dependendo das informações necessárias. Entre os modelos utilizados nos testes de toxicidade *in vivo*, encontra-se o nematoide *Caenorhabditis elegans*, é uma espécie de nematódeo da família Rhabditidae que mede cerca de 1 milímetro de comprimento e vive no solo. Esse nematoide de vida livre, possui a expectativa de vida de cerca de 2-3 semanas sob condições de vida adequadas, podendo ser mantido entre 15 e 25 °C, usando técnicas relativamente simples e sem a necessidade de incubadoras de CO<sub>2</sub> (MARKAKI & TAVERNARAKIS, 2010). Após a eclosão dos ovos, as larvas de *C. elegans* passam por quatro estágios antes de atingirem a idade adulta. O ciclo de vida curto permite testes e avaliações de várias gerações em algumas semanas (APFELD & ALPER, 2018). Os estudos com *C. elegans* iniciaram-se em 1960 com Sydney Brenner, e desde então têm sido um dos principais modelos *in vivo* utilizados em vários campos de pesquisa (NIGON & FELIX, 2017).

As vantagens em utilizar esse modelo são várias, dentre elas: organismo multicelular completamente sequenciado; o corpo transparente/translúcido facilita estudos com marcação fluorescente, homologia genética com mamíferos; diversas vias de sinalização celular e elementos de função neuronal conservados. O acúmulo de mais de 60 anos de pesquisas em genética, neurociência e sinalização celular tornam o *C. elegans* um modelo experimental bem compreendido (KALETTA & HENGARTNER, 2006). Características conservadas, como a digestão e metabolismo presentes no nematoide, fazem do *C. elegans* um bom modelo de toxicidade oral (HUNT *et al.*, 2012). Através do ensaio para determinar a taxa de mortalidade derivada da exposição à toxicidade aguda, em uma curva de concentração-resposta, é possível determinar a toxicidade de várias amostras diferentes (TEJEDA-BENITEZ & OLIVERO-VERBEL, 2016; APFELD & ALPER, 2019). Dessa maneira, o *C. elegans* tem sido uma importante ferramenta na avaliação de segurança do uso e toxicidade de extratos de plantas e animais.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Investigar a constituição química e as propriedades antioxidante, antimicrobiana e cicatrizante, bem como a toxicidade, do óleo extraído de larvas de *Rhynchophorus palmarum*.

#### 3.2 Objetivos específicos

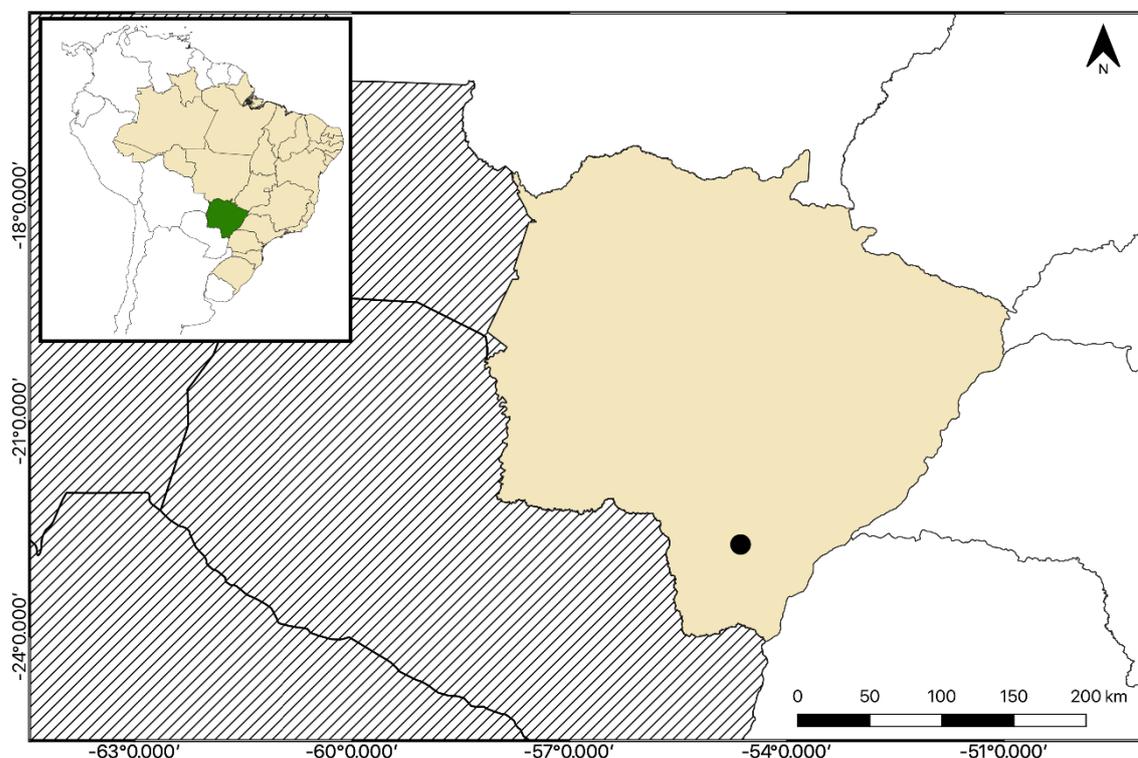
- I. Analisar a composição química dos ácidos graxos presentes no óleo das larvas de *R. palmarum* utilizando a técnica de cromatografia gasosa acoplado associada à espectrometria de massas (CG-MS);
- II. Determinar a atividade antioxidante do óleo das larvas de *R. palmarum* pelo método de captura do radical livre 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH);
- III. Investigar as propriedades antimicrobianas do óleo das larvas de *R. palmarum* contra bactérias patogênicas a humanos;
- IV. Avaliar o efeito do óleo das larvas de *R. palmarum* na viabilidade das células de fibroblasto humano (MRC-5);
- V. Determinar o padrão de migração celular em resposta à presença do óleo em cultura de células MRC-5 em experimentos de migração celular;
- VI. Investigar a toxicidade do óleo das larvas de *R. palmarum* em nematoides *Caenorhabditis elegans*.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Local da coleta e amostra biológica

As larvas de *R. palmarum* foram coletadas na aldeia Takuara ( $22^{\circ}43'10.1''\text{S}$   $54^{\circ}38'10.9''\text{W}$ ), localizada no município de Juti, Mato Grosso do Sul (MS), Brasil (**Figura 4**). Após a coleta, as larvas de *R. palmarum* foram acondicionadas em recipiente plástico contendo substrato vegetal, composto por fibras de estipe de palmeiras obtidas no momento da coleta (**Figura 5 e 6**). O recipiente plástico foi transportado para o Laboratório de Pesquisa em Biotecnologia e Bioprospecção aplicados ao Metabolismo (GEBBAM) da Universidade Federal de Grande Dourados (UFGD), onde as larvas foram lavadas em água destilada, secas com papel toalha, pesadas e congeladas até o momento da extração do óleo.

**Figura 4.** Localização da aldeia Takuara



Legenda: Localização da aldeia Takuara no interior do estado de Mato Grosso do Sul (bege), Brasil. Os estados brasileiros estão mostrados em branco e os países que fazem fronteira com o Brasil estão hachurados. Inseto: Localização do Estado do Mato Grosso do Sul (verde) e dos estados brasileiros (bege) inseridos na América do Sul (branco).

**Figura 5.** Coleta das larvas de *R. palmarum*.



Legenda: (A) Palmeiras derrubadas; (B) estipes das palmeiras sendo abertas; (C) fibras onde as larvas se desenvolvem e (D) coleta das larvas, as quais foram armazenadas em recipiente com o próprio substrato da palmeira. Fonte: A autora (2018).

**Figura 6.** Larvas de *R. palmarum* acondicionadas, por até 24 h, em substrato vegetal composto pelas fibras de estipe de palmeiras derrubadas, até serem levadas ao laboratório.



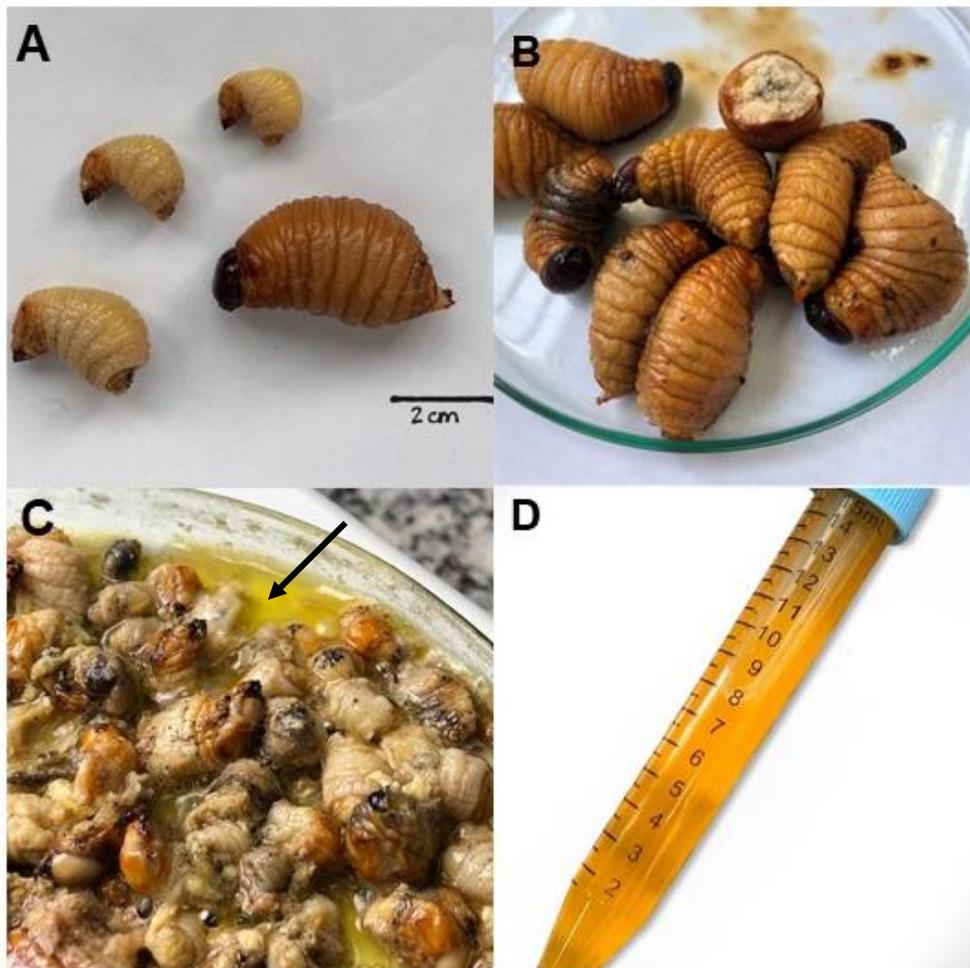
Barra vermelha = 5 cm. Fonte: Oliveira (2018).

#### 4.2 Extração do óleo

O procedimento de extração do óleo de larvas de *R. palmarum* (OLRP) foi realizado seguindo o conhecimento indígena Guarani Kaiowa, para reproduzir o método tradicional realizado na aldeia Takuara. As larvas foram descongeladas *overnight* em refrigerador (4°C) e cortadas em pedaços para permitir o extravasamento do conteúdo interno. Em seguida, uma placa de Petri contendo as larvas foi submetida ao processo de aquecimento em chapa, com

temperatura controlada (150 °C) durante 15 min. Durante o processo de aquecimento, as larvas foram mexidas para evitar que aderissem ao vidro. Ao final do processo, todo o óleo foi separado das carcaças por filtração, coletado e acondicionado em tubos Falcon de 15 ml (Figura 7 C). Posteriormente, o óleo foi fracionado em microtubos de 2 ml armazenados em temperatura ambiente, no escuro, para impedir uma possível fotodegradação, até a realização dos experimentos.

**Figura 7.** Processo da obtenção do óleo de larvas de *R. palmarum*.



Legenda: (A) Larvas de diferentes tamanhos; (B) descongelamento das larvas; (C) liberação do óleo junto à carcaça das larvas, durante o processo de aquecimento (seta) e (D) óleo coletado ao final da etapa de aquecimento. Fonte: A autora (2018).

### **4.3 Determinação da composição química**

#### **4.3.1 Reação de transesterificação**

Para avaliar a composição dos ácidos graxos presentes no OLPR, foi realizada a reação de transesterificação, de acordo com Koohikamali *et al.* (2012). Em 10 mg do óleo, foram adicionados 2,5 ml de solução de metóxido de sódio 1 M e mantidos a 70 °C por 30 min. Após esse procedimento, a solução foi mantida em temperatura ambiente durante 3 h. Em seguida, foram adicionados 1,5 ml de água ultrapura à mistura, e os ácidos graxos livres foram extraídos com 1 ml de hexano. O processo de extração com hexano consistiu da adição de hexano à amostra, seguido de agitação e repouso da mistura. A fração de hexano foi coletada após a formação das fases água:hexano. O processo de extração com hexano foi realizado 3 vezes, totalizando um volume de 3 ml. Posteriormente, a fração de hexano foi concentrada a um volume final de 1 ml e 1 µl desta fração foi analisada por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-MS).

#### **4.3.2 Análises CG-MS**

As análises do óleo foram realizadas em um cromatógrafo gasoso Shimadzu QP2010 acoplado a um espectrômetro de massas, operando em ionização eletrônica (EI), usando energia de ionização 70 eV. Uma coluna cromatográfica Rtx-5MS (30 m x 0,25 mm, 0,25 mm de espessura) foi usada com hélio (He) como gás portador à pressão 91,2 kPa e vazão de 1,4 ml/min. As razões de divisão foram 70 e 10 para as análises de reação de transesterificação. Para a análise da reação de transesterificação, a programação da temperatura foi de 60 °C por 3 min, 60-310 °C com incrementos de 6 °C/min e 310 °C durante 13 min. Os bancos de dados WILEY 7 e NIST 11 foram aplicados para a identificação dos compostos presentes no óleo.

### **4.4 Avaliação da atividade antioxidante**

A capacidade antioxidante do OLPR foi avaliada pelo método de captura direta dos radicais 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH), de acordo com o método descrito por Gupta & Gupta (2011), com pequenas modificações. Nesse ensaio, diferentes concentrações do OLPR (13-105 mg/ml), diluído em clorofórmio, foram adicionadas à 3.000 µL de solução de DPPH (0,11 mM DPPH preparado em clorofórmio). Em seguida, a solução foi homogeneizada e incubada por 30 min em temperatura ambiente, ao abrigo da luz. Posteriormente, a absorbância das amostras foi mensurada a 517 nm em espectrofotômetro T70 UV/VIS (PG

*Instruments Limited, Leicestershire, Reino Unido*). O composto Trolox foi utilizado como antioxidante de referência. A porcentagem de captura foi calculada utilizando a equação (1):

$$\text{Porcentagem de captura do DPPH (\%)} = (1 - (\text{Abs}_{\text{amostra}}) / (\text{Abs}_{\text{controle}})) \times 100 \quad (1)$$

Foi calculada, também, a concentração do OLRP necessária para inibir 50% (IC<sub>50</sub>) da formação do radical DPPH.

#### 4.5 Atividade antimicrobiana

A atividade antimicrobiana do OLRP foi avaliada pela técnica de microdiluição em caldo (CLSI, 2012), realizada em microplacas de 96 poços. As cepas utilizadas nos experimentos estão apresentadas na Tabela 2.

**Tabela 2.** Cepas bacterianas Gram-positivas e Gram-negativas utilizadas na avaliação antimicrobiana de OLRP.

	<b>Cepas bacterianas</b>	<b>ATCC</b>
<b>Gram-positivas</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>	35983
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	35984
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	49453
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	29970
<b>Gram-negativas</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	19606
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	13048
	<i>Enterobacter cloacae</i>	13047
	<i>Escherichia coli</i>	35218
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	13182
	<i>Proteus mirabilis</i>	12453
	<i>Salmonella enterica</i>	51741
<i>Serratia marcescens</i>	13880	

A suspensão bacteriana diluída ( $5 \times 10^6$  UFC/ml) foi adicionada aos poços da microplaca contendo o meio de cultura *Mueller Hinton* (MH), contendo 1% de óleo (v/v). A concentração bacteriana em cada poço foi de  $5 \times 10^5$  UFC/ml. Uma alíquota do OLRP foi preparada em solução de NaCl 0,9% estéril e utilizada para o preparo de soluções de trabalho contendo 10% do OLRP. Em cada poço foram adicionadas 80 µl de caldo MH, 10 µl da solução de trabalho do óleo e, posteriormente, 10 µl do inóculo bacteriano, perfazendo um volume de óleo no poço de 1%. Como controle positivo da inibição de crescimento, foram adicionados no poço 80 µl de caldo MH, 10 µl do antibiótico cloranfenicol na concentração 4 µg/ml e 10 µl do inóculo bacteriano. A concentração de cloranfenicol utilizada no estudo

representa a concentração bactericida mínima (CBM). Como controle negativo de inibição de crescimento, foram adicionados no poço 80 µl de caldo MH, 10 µl de solução de NaCl 0,9% estéril e 10 µL do inóculo bacteriano. Os experimentos foram realizados em triplicata.

A microplaca foi incubada a 37 °C sob agitação constante e monitorada em intervalos de 30 min em leitor de microplaca Multiskan GO (*Thermo Fisher Scientific*) à 595 nm. Após 18 h de experimento, a porcentagem de inibição do crescimento bacteriano foi calculada utilizando a última leitura da fase exponencial de crescimento, conforme a equação (2):

$$\text{Porcentagem de inibição do crescimento} = [1 - (\text{Abs}_{\text{amostra}} / \text{A}_{\text{controle negativo}})] \times 100 \quad (2)$$

Onde  $\text{Abs}_{\text{amostra}}$  é a absorbância da amostra e  $\text{A}_{\text{controle negativo}}$  é a absorbância do controle negativo de inibição do crescimento. A concentração inibitória mínima (CIM) foi aquela que inibiu 100% do crescimento bacteriano.

#### **4.6 Cultivo celular de fibroblastos de pulmão humano**

A linhagem celular de fibroblastos de pulmão humano MRC-5 foi cultivada em meio DMEM (*Sigma-Aldrich*, São Paulo) suplementado com 10% de soro fetal bovino, 1% de antibióticos (5 mg/ml de penicilina, 5 mg/ml de estreptomicina e 10 mg/ml de Neomicina - *Gibco/Invitrogen*, Minneapolis, MN, USA). As células foram mantidas em estufa com atmosfera umidificada contendo 5% de CO<sub>2</sub> a 37 °C.

##### **4.6.1 Avaliação de viabilidade celular em fibroblastos pulmonares humanos - MRC-5**

A avaliação da viabilidade celular foi realizada pelo ensaio colorimétrico utilizando o reagente 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltrazolium bromide (MTT) a fim de analisar os efeitos do OLRP sobre a viabilidade das células MRC-5. Para isto,  $5 \times 10^3$  células foram plaqueadas em microplaca de 96 poços e incubadas com diferentes concentrações do OLRP (0,1 a 0,5% do volume total) durante 24 horas. Em seguida, adicionou-se 100 µL de MTT (0,5 mg/ml, preparado em meio DMEM) em cada poço, seguido de um novo período de incubação de 4 horas a 37°C. Posteriormente, o meio contendo MTT foi removido, e foram adicionados 100 µL de dimetilsulfóxido (DMSO) para a solubilização dos cristais de formazan formados.

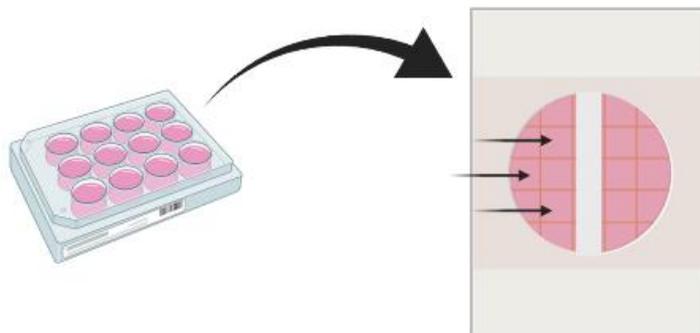
A absorvância foi determinada a 630 nm, utilizando um leitor de microplacas *SpectraMax 250* (*Molecular Devices*). A inibição da viabilidade foi calculada com a equação (3):

$$\text{Viabilidade celular (\%)} = (\text{Ab}_{\text{Scélulas tratadas}} / \text{Ab}_{\text{Scélulas controle}}) \times 100 \quad (3)$$

#### 4.6.2 Ensaio de migração celular (*wound healing assay*)

Para investigar a capacidade do OLRP em estimular a migração celular, fibroblastos MRC-5 foram cultivados em microplacas de 24 poços a uma densidade de  $8 \times 10^4$  células/poço, contendo DMEM suplementado com 10% de soro fetal bovino durante 24 h. Após a adesão celular, o meio de cultura foi aspirado e um risco vertical foi feito em cada poço, com auxílio de uma ponteira plástica de 1.000  $\mu\text{L}$ . Em seguida, os poços foram lavados com PBS 1X e fotografados. Um volume de 500  $\mu\text{L}$  de meio de cultura DMEM contendo 0,5% do OLRP foi adicionado em cada poço e a placa foi incubada a 37 °C durante 24 h. No tratamento controle, foi adicionado apenas meio DMEM sem a adição do OLRP. Ao final do período de 24 h, o meio de cultura foi aspirado e os poços foram fotografados. Ao todo, 3 imagens de cada poço foram obtidas: uma na região central do poço e outras nas porções equidistantes entre o meio e as extremidades do poço, como representado na Figura 7. A fim de garantir que as imagens do tempo 0 h e 24 h fossem obtidas do mesmo local, a região das fotografias foram marcadas com caneta permanente. As imagens dos tempos 0 h (após a remoção das células com a ponteira) e 24 h foram analisadas com o auxílio do *software ImageJ*, e utilizadas para o cálculo de migração celular. O ensaio foi realizado em triplicata e os resultados foram apresentados com a área das feridas em  $\text{mm}^2$ , de acordo com a metodologia de Chen *et al.* (2009).

**Figura 8.** Esquema para a aquisição de imagens dos poços da microplaca.



Legenda: As setas pretas, mostradas em detalhe na figura de um poço da microplaca (à direita), indicam os locais demarcados para registro das imagens das células. A linha vertical clara mostrada no poço representa a retirada das células aderidas, realizada com o auxílio de uma ponteira de volume 1.000 µL.

Fonte: Imagem obtida no site BioRender.com (2019).

#### **4.7 Ensaio de viabilidade em modelo *Caenorhabditis elegans***

Para a realização dos ensaios *in vivo*, utilizou-se os nematoides *C. elegans*, linhagem selvagem N2. Os nematoides foram mantidos a 20°C, cultivados em placas de Petri contendo meio de cultura para crescimento *Nematode Growth Medium* (NGM) e alimentados com bactérias *Escherichia coli* OP50 (BRENNER, 1974).

A cultura do nematóide foi sincronizada como descrito por Leite *et al.* (2020), com hipoclorito de sódio 2% e hidróxido de sódio 5M. Os ovos resistentes à lise alcalina foram coletados e transferidos para placas de Petri contendo diferentes concentrações de OLRP.

##### **4.7.1 Ensaio de toxicidade aguda**

A toxicidade aguda *in vivo* do OLRP foi realizada como descrito por Bonamigo *et al.* (2017). Dez nematoides jovens adultos (L4) foram transferidos para poços de microplacas de 96 poços e expostos a 200 µL de meio M9, contendo diferentes concentrações do OLRP, de 1 a 4,5%. Os animais foram mantidos a 20°C durante 24 e 48 horas. Como controle negativo, os nematoides foram incubados em 200 µL de meio de cultura M9. Após o período de incubação, a viabilidade dos nematoides foi avaliada através da sensibilidade ao toque, com auxílio de uma alça de platina. Os nematoides foram avaliados no estereomicroscópio *Motic SMZ-140 & W10X/23*. Os resultados foram obtidos a partir da média de três ensaios independentes realizados em triplicata.

#### **4.8 Análise estatística**

Os dados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM), analisados para determinar diferenças significativas entre os tratamentos. A análise de variância *One way ANOVA* foi utilizada, sendo utilizado o pós-teste de *Dunnnett*. Nos ensaios *in vivo*, foi utilizado o *test t* para determinar as diferenças entre os grupos. Os dados foram analisados

com o auxílio do *Software GraphPad Prism 5*. Os resultados foram considerados significativos com o valor de  $P \leq 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

Registramos pela primeira vez o processo tradicional da obtenção da larva e preparo do óleo. Na aldeia Uma reza é feita antes da entrada das mulheres na mata, em respeito aos protetores, donos da mata e dos animais. A coleta das larvas ocorre durante o dia. Ele é feito, geralmente, pelas mães e avós da família. Mulheres casadas, na maioria das vezes. Caso uma mulher solteira da aldeia participe da coleta das larvas, uma das mulheres mais velhas envolvidas com a coleta realiza uma reza, a fim de proteger a mulher solteira, esse ritual foi realizado por minha avó Julia Cavalheira (76 anos). De acordo com a tradição Guarani-Kaiowá, uma mulher solteira que viesse a tocar nas larvas sem a reza poderia vir a dar à luz filhos com problemas congênitos, especificamente com problemas na formação dos ossos. Além disso, tanto a coleta das larvas quanto o preparo do óleo deve ser feito pelas mulheres da aldeia e, na maior parte do tempo, em silêncio. Essas mulheres, geralmente as mães das famílias, são as responsáveis pelo preparo de diversos medicamentos na aldeia. No caso do preparo do óleo das larvas de *R. palmarum*, as larvas são levadas ao fogo e mexidas até a liberação do óleo. Ao final do processo de aquecimento, o óleo junto/sem carcaças das larvas são acondicionados em um recipiente de vidro e guardados em local escuro. Utilizam no tratamento e na cicatrização de feridas cutâneas, e também no tratamento de doenças respiratórias.

Os saberes e fazeres em uma comunidade indígena são transmitidos e dão vida ao modo de vida indígena. Uma parte do conhecimento secular Guarani-Kaiowá é repassado aos mais jovens pela *Maxuypy*, a matriarca. Dentre os conhecimentos transmitidos pela *Maxuypy*, está o uso de produtos naturais de finalidade terapêutica. A aplicação de gordura de animais no tratamento de doenças é conhecida, como a gordura de sucuri, utilizada para tratar dores de coluna; a gordura de lobinho, utilizada no tratamento de bronquite; a gordura de tatu galinha, empregada no tratamento de asma e sinusite; e vários outros animais que ainda não foram registrados. Na comunidade da Terra Indígena Taquara, localizada no município de Juti-MS, um dos vários conhecimentos acerca do uso de animais menciona o emprego do *Mbuku kyra*. O *Mbuku* é um ser deixado pela divindade, sendo o conto de sua criação parte da história sagrada da criação da vida dos indígenas, que conta a origem de alguns animais sagrados. A história que segue é uma pequena parte do relato *Ara rehegua* (tradução literal “*Conto sobre o*

*Tempo*”), feito pela *Maxuypy* Julia Cavalleira (76 anos), ao redor do fogo na Terra Indígena Taquara. Essa é uma longa história, contada ao longo de dias, que descreve a origem de diversos animais. O relato a seguir versa sobre a criação do *Mbuku*, um dos insetos utilizados pelos Guarani-Kaiowá:

“Certo dia, os irmãos *Paikwara* (Sol) e *Jasyete* (Lua) estavam caminhando próximos a um abismo. Eles estavam com muita fome. Então, o *Paikwara* avistou uma bananeira e disse ao *Jasyete*:

- Me espera aqui, vou pegar algumas bananas maduras para comermos. *Paikwara* pegou as bananas com muito cuidado para não despertar o *Pytumbory*, uma entidade maligna, equivalente a um demônio, que descansava próximo à bananeira. Após consumirem as bananas coletadas por *Paikwara*, *Jasyete* disse:

- Eu quero pegar mais bananas!

- Não vá *Jasyete*!, disse *Paikwara*. O *Pytumbory* está pronto para te derrubar no abismo”. *Jasyete* não escutou a recomendação do seu irmão e foi coletar mais bananas. Enquanto *Jasyete* se preparava para coletar as maiores bananas, *Pytumbory* o derrubou no abismo. Ao presenciar a cena, *Paikwara* chorou muito pela morte de *Jasyete* e ficou ali, desolado, olhando para o abismo, enquanto *Pytumbory* ia embora. Pouco tempo depois, aproximou-se *Mberuypy*, a divindade rainha dos *Mberu*, que posteriormente dariam origem às moscas. *Mberuypy* logo perguntou à *Paikwara*:

- Por que nosso *Ryke'y* está triste? *Paikwara* respondeu:

- Meu irmão mais novo (*Jasyete*) caiu no abismo, foi *Pytumbory* quem o derrubou! Então, os *Mberu* afirmaram que trariam seu irmão de volta. *Paikwara* alertou a *Mberuypy* que os *Mberu* deveriam coletar o *Kurusuyta* de seu irmão, um fragmento do osso da clavícula de *Jasyete*, pois *Paikwara* sabia que já havia se passado muito tempo da morte de *Jasyete*. Com o *Kurusuyta* de seu irmão, *Paikwara* poderia ressuscitá-lo. Os *Mberu* desceram o abismo e, logo depois, voltaram com o sumo do *Jasyete*. Pelos *Mberu* não voltarem com o *Kurusuyta* de *Jasyete*, *Paikwara* ficou muito triste e ordenou que, a partir daquele momento, todos os *Mberu* iriam viver de restos, e soprou sobre eles. Assim, surgiram as moscas varejeiras.

Outros animais tentaram buscar o *Kurusuyta* de *Jasyete*, até que um dia *Kykyin* (mãe ou rainha das larvas do coqueiro) se aproximou de *Paikwara* e perguntou por que ele estava tão triste. *Paikwara* relatou o acontecido com seu irmão *Jasyete*. *Kykyin* disse que poderia encontrar o *Kurusuyta* de *Jasyete*. Assim, *Kykyin* desceu o abismo e, passado muito tempo, retornou com o sumo do cérebro do *Jasyete*. *Paikwara* mais uma vez chorou e disse que precisava da *Kurusuyta* de *Jasyete*. Então, *Kykyin* desceu novamente o abismo em busca dos restos de *Jasyete*, a fim de ajudar *Paikwara* a ter seu irmão de volta. Passado muito tempo, *Kykyin* voltou, sem sucesso, novamente com o sumo do cérebro do *Jasyete*. Nesse momento, *Paikwara* reconheceu o esforço de *Kykyin* na tentativa de lhe ajudar a ressuscitar seu irmão. Por isso, enviou sobre ele um sopro abençoado, dizendo as seguintes palavras:

- Que seus filhos sobrevivam somente dentro dos *pindó* e *Mbokaja* (espécies de coqueiro). Que seus filhos sirvam de alimento para todos os meus descendentes e sirvam de cura para aqueles que vagueiam sobre a terra! Assim, como uma forma de agradecimento aos esforços de *Kykyin*, surgiu o *Mbuku*".

O uso do *Mbuku* faz parte do conhecimento tradicional indígena, seja em seus contos sagrados ou em rituais.

### **5.1 Rendimento do OLRP**

O processo para a obtenção do óleo foi reproduzido de acordo com a metodologia indígena Guarani-Kaiowá. A determinação do rendimento do óleo considerou a média de 3 extrações. O conteúdo médio de óleo foi de 0,15 ml/g de larva. Ao final do processo de extração do OLRP, este apresentou coloração amarela, com cheiro e viscosidade características do óleo processado na aldeia Takuara. Assim, deu-se continuidade aos experimentos.

## 5.2 Composição química do OLRP

Foram identificados ácidos graxos no OLRP, que são apresentados na Tabela 3. A determinação da composição química revelou que o OLRP é composto por ácidos graxos saturados (AGS) e insaturados (AGI), em uma distribuição ligeiramente superior de AGS. Dentre os AGS, os ácidos palmítico (16:0), mirístico (14:0) e esteárico (18:0) foram os majoritários. Em relação aos AGI, os linoleico (18:2,  $\omega$ -6), palmitoleico (16:1,  $\omega$ -7) e ácidos oleico (18:1,  $\omega$ -9), representantes das famílias ômega-6, 7 e 9.

**Tabela 3.** Ácidos graxos identificados após a reação de transesterificação do OLRP por GC-MS.

Pico	TR (min)	Composto	Número de carbonos e posição da instauração	%
1	19,1	Ácido dodecanóico (ácido láurico)	12:0	0,1
2	22,9	Ácido tetradecanóico (ácido mirístico)	14:0	5,4
3	26,0	Ácido hexadecenóico (ácido palmitoleico)	16:1 ( $\omega$ -7)	6,3
4	26,4	Ácido hexadecanóico (ácido palmítico)	16:0	42,7
5	29,0	Ácido 9,12- octadecadinóico (ácido linoleico)	18:2 ( $\omega$ -6)	1,1
6	29,1	Ácido 9-octadenoico (ácido oleico)	18:1 ( $\omega$ -9)	40,0
7	29,5	Ácido octadecanóico (ácido esteárico)	18:0	3,1
8	32,3	Ácido eicosanóico (ácido araquídico)	20:0	0,9
<b>AGS</b>				<b>52,2</b>
<b>AGI</b>				<b>47,4</b>
<b>Total</b>				<b>99,6</b>

AGS: ácidos graxos saturados; AGI: ácidos graxos insaturados; TR: tempo de retenção.

## 5.3 Atividade antioxidante do OLRP

O potencial antioxidante do OLRP foi determinado através do ensaio de captura direta do radical livre DPPH. A atividade antioxidante do OLRP foi dependente do aumento de sua concentração, gerando uma curva dose-resposta. A Tabela 4 apresenta os valores de IC<sub>50</sub> do OLRP e do antioxidante Trolox, utilizado como antioxidante de referência por ser um análogo do tocoferol (vitamina E), que é lipossolúvel.

**Tabela 4.** Determinação do IC<sub>50</sub> para a captura direta do radical DPPH pelo OLRP e Trolox, antioxidante de referência.

Composto	IC <sub>50</sub> (mg/ml)
OLRP	46,31 ± 3,02
Trolox	3,88 ± 0,57

#### 5.4 Atividade antimicrobiana do OLRP

A atividade antibacteriana do OLRP foi avaliada frente às bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, para determinação dos valores da concentração inibitória mínima (CIM) e concentração bactericida mínima (CMB). Na Tabela 5, é possível observar que o óleo não apresentou atividade antimicrobiana contra nenhuma bactéria na concentração testada.

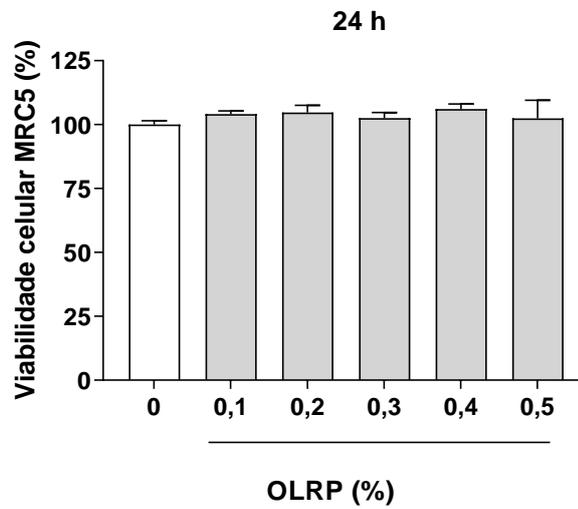
**Tabela 5.** Determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e bactericida mínima (CBM) do OLRP. O antibiótico cloranfenicol foi utilizado como referência.

	<i>Cepas bacterianas</i>	<i>CIM</i>	<i>CBM</i>	<i>Controle Positivo (µM)</i>
<i>Gram-positivas</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 35983	<1%	<1%	24
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 35984	<1%	<1%	12
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ATCC 49453	<1%	<1%	12
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ATCC 29970	<1%	<1%	24
<i>Gram-negativas</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> ATCC 19606	<1%	<1%	24
	<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	<1%	<1%	12
	<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 13047	<1%	<1%	12
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	<1%	<1%	24
	<i>Klebsiella oxytoca</i> ATCC 13182	<1%	<1%	12
	<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 12453	<1%	<1%	24
	<i>Salmonella enterica</i> ATCC 51741	<1%	<1%	12
<i>Serratia marcescens</i> ATCC 13880	<1%	<1%	12	

#### 5.5 Efeito do OLRP na viabilidade de fibroblastos pulmonares humanos MRC-5

A Figura 9 mostra que nenhuma das concentrações avaliadas do OLRP afetou a viabilidade celular de MRC-5, indicando que o OLRP não foi tóxico nas concentrações analisadas para células humanas.

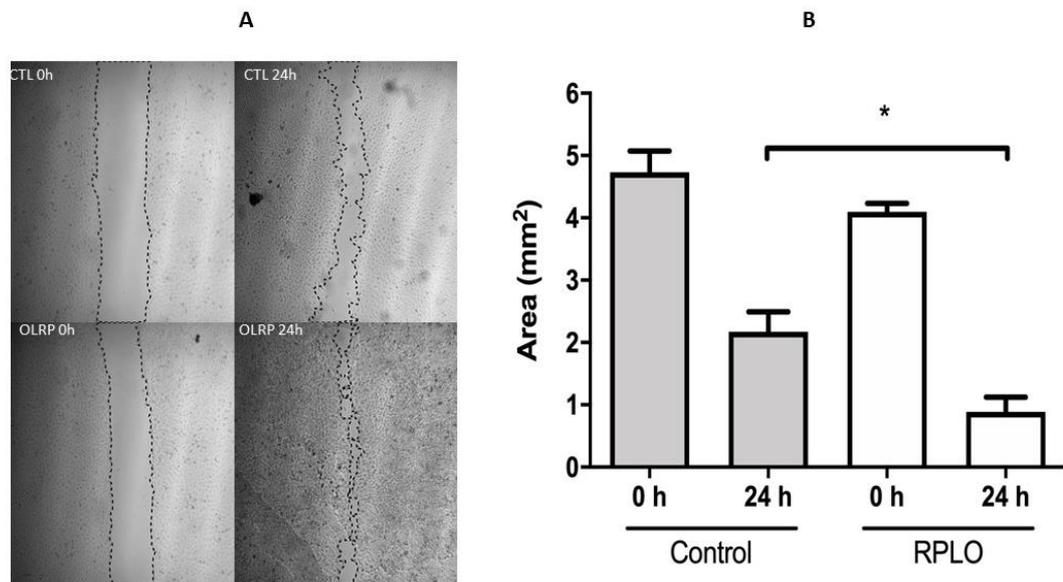
**Figura 9.** Viabilidade celular das células MRC-5 incubadas durante 24h com diferentes concentrações do OLRP.



Legenda: O gráfico representa a média  $\pm$  erro padrão de 3 experimentos independentes, realizados em triplicata.

### 5.6 Atividade do OLRP na migração celular da MRC-5

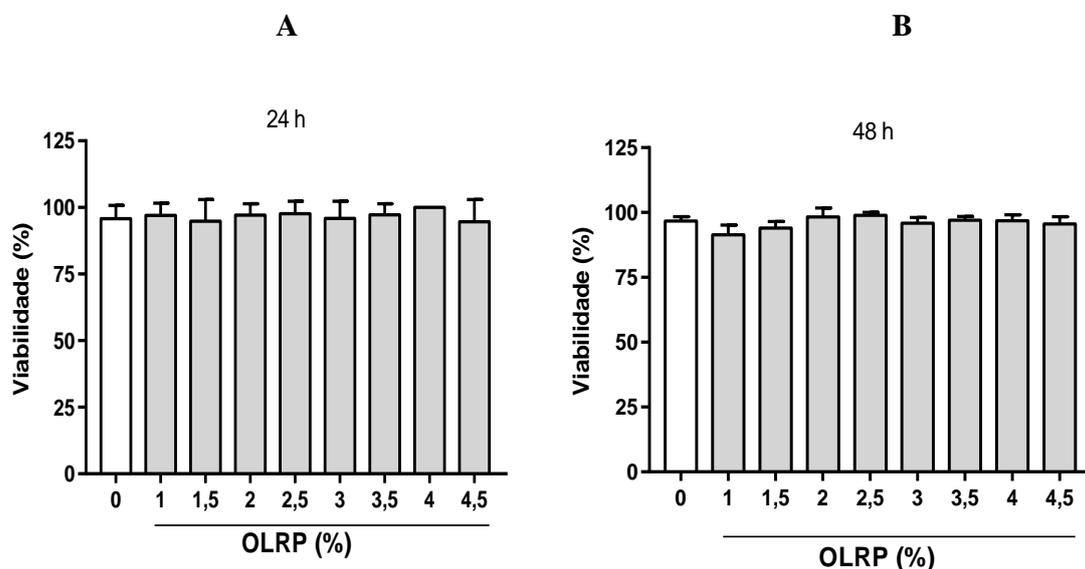
O efeito do OLRP sobre a migração celular dos fibroblastos pode ser observado na Figura 10, no tempo 0 h, os poços dos tratamentos controle e OLRP apresentam uma área similar. Após 24 h foi possível observar uma redução na área com ausência de preenchimento nos poços que receberam 0,5% do OLRP, comparado ao controle. Esse resultado sugere que a taxa de migração celular nos poços tratados com OLRP foi 60% maior, comparada ao tratamento controle (Figuras 10-B).

**Figura 10.** Ensaio de migração celular.

Legenda: (A) Imagens representativas das áreas formadas após a remoção de células MRC-5, determinada no tempo 0h e após 24 horas de incubação do OLRP a 0,5%. (B) O gráfico representa a média  $\pm$  erro padrão de 1 experimento em triplicata. \* Indica diferença estatística entre o Controle 24 h e células incubadas com 0,5% do OLRP no tempo 24 h.

### 5.7 Toxicidade aguda do OLRP em *Caenorhabditis elegans*

Nenhuma das concentrações do OLRP foi capaz de reduzir a viabilidade de *C. elegans* (Figura 10), sugerindo que as concentrações testadas do óleo não promovem toxicidade aguda para este modelo *in vivo*.

**Figura 11.** Toxicidade aguda do OLRP no modelo *in vivo* *C. elegans*. (A) 24 h e (B) 48 h de tratamento.

## 6 DISCUSSÃO

O conhecimento tradicional indígena é um elemento cultural aplicado nas relações sociais, religiosas, econômicas e de saúde dessas populações. Dentro dele, o uso de animais para o tratamento de doenças é uma prática que se mantém há séculos, de geração em geração, em especial pela transmissão oral deste conhecimento. As mudanças no hábito de vida das comunidades indígenas do Mato Grosso do Sul vêm dificultando a manutenção dos costumes que favorecem a transmissão oral do conhecimento, ao passo que tem ampliado o acesso a outros meios de registro, transmissão e revisitação desse conhecimento. A inserção dos indígenas nas universidades e na pesquisa tem permitido que os detentores do conhecimento possam investigar suas potenciais propriedades farmacológicas. Assim, nesse trabalho a pesquisadora indígena Guarani-Kaiowá/MS registra, pela primeira vez, o conhecimento do uso do óleo de larvas de *R. palmarum* por sua comunidade. De acordo com o conhecimento transmitido pelos Guarani-Kaiowá/MS, as larvas de *R. palmarum* ou o óleo obtido delas são utilizados para fins alimentares. Além disso, a aplicação tópica do OLRP é indicada no tratamento de ferimentos, infecções de pele e para o tratamento de doenças respiratórias. Assim, a presente investigação buscou determinar a composição química dos ácidos graxos presentes no OLRP, bem como seu potencial antioxidante, suas propriedades antimicrobiana e cicatrizante, além de investigar possível citotoxicidade e toxicidade *in vivo*.

Tradicionalmente, as comunidades indígenas maximizam o consumo racional de recursos naturais. Um exemplo disso é a metodologia utilizada para a obtenção de larvas de *R. palmarum*. Parte das estirpes das palmeiras derrubadas para a construção de casas é mantida no chão da mata, momento em que os besouros de *R. palmarum* depositam seus ovos. Posterior a eclosão dos ovos e o desenvolvimento das larvas, as mulheres da aldeia retornam à mata para a coleta das larvas, atendendo as finalidades alimentares e medicinais. Além do uso das estirpes das palmeiras na confecção de casas e obtenção das larvas, as fibras das folhas das palmeiras também são utilizadas na confecção de redes e cobertura das casas. O intervalo de tempo entre a oviposição e a coleta das larvas deve ser acompanhado, pois a coleta das larvas deve ser realizada antes do empupamento destas, que ocorre cerca de 30 dias após a oviposição. Cabe enfatizar que o método tradicional de obtenção das larvas de *R. palmarum* só pode ocorrer em aldeias com uma considerável extensão de mata natural. O acesso a biodiversidade local é o que permite o estabelecimento de um equilíbrio ecológico

permanente, ou seja, o manejo adequado como é realizado pelas comunidades indígenas que permite a extração sustentável de suas reservas a fim de atender as suas demandas.

A biodiversidade é fonte importante para a geração de novos produtos. Embora a maioria dos fármacos presentes no mercado sejam advindos de vegetais (YUAN *et al.*, 2016), a investigação das propriedades farmacológicas de extratos e moléculas isoladas de animais é crescente (JIANG *et al.*, 2012; JEON *et al.*, 2015; ZIELIŃSKA *et al.*, 2017; CUNHA *et al.*, 2018). Alguns insetos, como os carrapatos, têm sido investigados como grupo promissor tanto para a elaboração de novas estratégias terapêuticas quanto novos medicamentos (ŠTIBRÁNIOVÁ *et al.*, 2019). As vespas também tem sido um grupo de insetos investigados, principalmente quanto ao seu veneno que é uma fonte rica de toxinas terapeuticamente importantes, além de apresentarem atividades antimicrobiana e anti-inflamatória (KIM *et al.*, 2016; GAO *et al.*, 2020). A baratas também foram alvos pelo uso tradicional na china, e extratos da espécie *Periplaneta americana* demonstraram efeitos cicatrizantes (ZHU *et al.*, 2018; SONG *et al.*, 2017).

Larvas de *R. palmarum* são usadas pela comunidade Guarani-Kaiowá/MS e por outras comunidades indígenas com propósitos alimentares (DELGADO *et al.*, 2008). De maneira semelhante, essas comunidades utilizam o OLRP para o tratamento de ferimentos de pele (VERA & BRAND, 2012). A composição química do OLRP revelou a presença de ácidos graxos saturados [ácido palmítico (C16:0), 42,7%] e insaturados [ácido oleico (C18:1, ou  $\omega$ -6), 40%], em proporções semelhantes a observada por DUE *et al.* (2009). Uma vez conhecida a composição química do OLRP, investigamos as propriedades farmacológicas atribuídas aos seus constituintes majoritários condizentes ao uso alimentar e medicinal.

### **Consumo do óleo e seus efeitos benéficos**

O ácido palmítico (C16:0), principal ácido graxo saturado do OLRP, é comum na alimentação humana (FRENCH, SUNDRAM & CLANDININ, 2012). Ele está presente em produtos de origem vegetal, como nos óleos de palma, coco, e em produtos de origem animal, como queijo, manteiga e banha (YANG *et al.*, 2018), e, a ingestão de ácido palmítico e outros ácidos graxos saturados é responsável por um elevado aporte calórico. Contudo, a ingestão excessiva de ácidos graxos saturados promove o aumento dos níveis séricos do colesterol LDL (FRENCH, SUNDRAM & CLANDININ, 2012). Por sua vez, nível elevado de LDL no organismo está associado a obesidade, diabetes, problemas cardíacos e câncer (KROMHOUT *et al.*, 1995). A ingestão excessiva de ácido palmítico está relacionada ao aumento da secreção

de mediadores pró-inflamatórios em adipócitos (KORBECKI & BAJDAK-RUSINEK, 2019) e a degradação do receptor de insulina em hepatócitos (ISHII *et al.*, 2015; MANCINI *et al.*, 2015), condizente com as doenças mencionadas anteriormente.

Os ácidos graxos insaturados têm despertado grande interesse na dermocosmética e na alimentação pelos inúmeros benefícios conhecidos à saúde humana. Estruturalmente, ácidos graxos insaturados possuem ao menos uma instauração em sua cadeia. A posição da ligação dupla determina se o ácido graxo é da família ômega 3 ( $\omega$ -3), ômega 6 ( $\omega$ -6) ou ômega 9 ( $\omega$ -9). O consumo de ácidos graxos insaturados aumenta a quantidade de colesterol HDL, conhecido como colesterol “bom” (LUN & THEOBALD, 2006). Como consequência, a manutenção de altos níveis de HDL promove a redução dos níveis de LDL. O ácido oleico (C18:1,  $\omega$ -9, 40% do OLRP), abundante no azeite, na dieta Mediterrânea e também no OLRP, tem sido descrito como regulador da função imunológica e anti-inflamatória (PESTKA *et al.*, 2014), com efeitos na redução dos sintomas de quadros depressivos (HOFFMIRE *et al.*, 2012) e por apresentar efeitos positivos sobre a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, autoimunes, metabólicas e câncer (SALES-CAMPO, *et al.*, 2013). Em estudos pré-clínicos, a suplementação da dieta de camundongos diabéticos com ácido palmitoleico (C16:1,  $\omega$ -7, 6,3% do OLRP) foi capaz de promover a redução do peso corporal, da hiperglicemia e hipertrigliceridemia dos animais (YANG *et al.*, 2011), além de melhorar a sensibilidade periférica à insulina (CAO *et al.*, 2008). No estudo realizado por SOUZA *et al.* (2014) colaboradores (2014), a ingestão de ácido palmitoleico promoveu a redução da esteatose hepática, de mediadores inflamatórios e melhorou a resistência periférica à insulina em camundongos, atenuando a produção de glicose hepática induzida por dieta hiperlipídica. O ácido linoleico (C18:2,  $\omega$ -6, 1,1% do OLRP), embora presente minoritariamente no OLRP, é precursor de importantes ácidos graxos endógenos, como o ácido araquidônico (JANDACEK, 2017). O ácido araquidônico (20:4, cis-5, 8, 11, 14) possui 4 instaurações, sítios que podem ser oxidados para a formação de diferentes ácidos graxos com atividades biológicas distintas, como as prostaglandinas, que desempenham um importante papel na modulação de processos inflamatórios (INNES & CALDER, 2018). O ácido araquidônico e o ácido eicosapentaenoico, derivados do ácido linoleico e linolênico, apresentam propriedades cardioprotetoras (SETE & FIGUEIREDO, 2013). Outros derivados do ácido linoleico, como o ácido hidroioctadecadienoico, podem atenuar o processo inflamatório comum em quadros de síndrome metabólica, e também no processo de adesão celular, apoptose e câncer (VANGAVETI *et al.*, 2016).

### **A aplicação tópica do óleo e seus efeitos benéficos**

Na pele, os ácidos graxos insaturados, como os encontrados no OLRP, participam da composição das três camadas da pele, atuando como uma importante barreira física (MIEREMET *et al.*, 2019) ou ainda nos processos de reparo tecidual após danos mecânicos (SMEDEN *et al.*, 2013; CROWTHER *et al.*, 2008). A deficiência de ácidos graxos essenciais promove a descamação intensa da pele (DECLAIR, 1997). O ácido oleico ( $\omega$ -9) é amplamente empregado em emulsões cosméticas por possuir propriedades emolientes, recompondo a oleosidade de peles ressecadas e descamadas (VERMAAK *et al.*, 2011). Além disso, o ácido oleico potencializa a permeação de moléculas do estrato córneo da epiderme em direção a camadas mais profundas deste tecido sem apresentar efeitos tóxicos ou irritativos (CHOI *et al.*, 2012). Dadas estas características, diversos ácidos graxos insaturados vêm sendo investigados como potenciais carreadores percutâneos de drogas, como antidepressivos, anti-inflamatórios e para o tratamento do Alzheimer (JAIN & PANCHAGNULA, 2003; BEN-SHABAT, BARUCH & SINTOV, 2007; KIM *et al.*, 2008; CHOI *et al.*, 2012).

A geração de mediadores lipídicos a partir do ácido linoleico, como o ácido araquidônico e, subsequentemente, eicosanoides como prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, atuam na divisão e diferenciação das células do tecido epitelial (NICOLAOU, 2013), e, ainda, nos quadros de hemorragia e hemostasia (SCHACKY, FISCHER & WEBER, 1985; SINZINGER & WASINGER, 1989). Portanto, a participação de ácidos graxos essenciais é fundamental para a manutenção da saúde da pele e em processos de reparação, favorecendo a regeneração tecidual (LANIA *et al.*, 2019). Foi demonstrado que a adição do OLRP em cultura de fibroblastos humanos promoveu o aumento da taxa de migração celular, quando comparado ao tratamento controle. O aumento da taxa de migração celular de fibroblastos também foi observado em cultura celular após a adição de uma mistura de óleos vegetais (GUIDONI *et al.*, 2019). Além dos efeitos positivos sobre a taxa de migração dos fibroblastos, Guidoni *et al.* (2019) observaram que a mistura de óleos vegetais promoveu uma resposta inflamatória controlada pela modulação de mediadores pró-inflamatórios e citocinas (TNF- $\alpha$  e IL-6). Esta resposta controlada promoveu uma melhora na recuperação do tecido ferido. Estes resultados corroboram as propriedades cicatrizantes de outros óleos, como o óleo da polpa do pequi e do fruto de buriti, que estimularam a cicatrização de feridas cutâneas experimentais em ratos (BATISTA *et al.*, 2010; BATISTA *et al.*, 2011).

Outra propriedade benéfica apresentada pelo OLRP foi a antioxidante. São escassos na literatura estudos sobre a capacidade antioxidante de óleos obtidos de insetos, contudo, a capacidade antioxidante do OLRP foi similar à de óleos vegetais comprovadamente benéficos

à saúde, como os óleos de girassol, macadâmia, linhaça e chia (WIDMER *et al.*, 2015, FOSCOLOU *et al.*, 2018; GORZYNIK-DEBICKA *et al.*, 2018; RODRIGUES *et al.*, 2018; GUIDONI *et al.*, 2019). A exposição exacerbada a radiação ultravioleta contribui para o envelhecimento precoce da pele (EVANS, 2000), aumentando o risco de processos carcinogênicos neste tecido (DRAELOS, 1999, VELASCO *et al.*, 2004). A atividade antioxidante observada pelo OLRP contribui para a redução dos danos oxidativos na pele, em especial, os responsáveis pelo fotoenvelhecimento. O ácido oleico, abundante no OLRP, vem sendo associado a emulsões de fotoprotetores e bronzeadores por suas propriedades fotoprotetoras, promovendo a regeneração da pele e reduzindo os danos causados pela exposição excessiva aos raios solares (POLONINI *et al.*, 2012; BADEA *et al.*, 2015).

Além das propriedades fotoprotetoras, a aplicação tópica de óleos diminui os traumatismos durante a substituição de curativos, evita a desidratação do tecido ferido e atua como uma barreira contra a invasão de microrganismos no tecido por ora desprotegido (HATANAKA & CURI 2007). Através de ensaios *in vitro* demonstramos que o OLRP não possui atividade antimicrobiana contra bactérias causadoras de infecções de pele em humanos. A ausência de ação antimicrobiana direta também foi descrita para o óleo extraído da serpente *Spilotes pullatsu* (Linnaeus, 1758) (OLIVEIRA, 2013), em contraste ao óleo extraído da espécie de jiboia brasileira, *Boa constrictor* (Linnaeus, 1758), que apresentou propriedades antimicrobianas (FALODUN, *et al.*, 2008). Assim, outros estudos acerca das propriedades antimicrobianas de óleos devem ser encorajados.

### **Uso geral do óleo e possíveis efeitos adversos**

As propriedades antioxidantes dos ácidos graxos insaturados, oleico (WANG *et al.*, 2019), linoleico (MBIYDZENYUY *et al.*, 2018) e esteárico (WANG *et al.*, 2007) são de grande relevância, tanto para a aplicação tópica quanto para a ingestão, pois danos oxidativos ocorrem tanto em nível tecidual quanto sistêmico (VILLA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2012; WU, YING & GOMEZ-PINILLA, 2004; LASH *et al.*, 1997). Uma dieta rica em ácidos graxos insaturados favorece a fotoproteção (LASCH *et al.*, 1997), a prevenção de doenças cardiovasculares, metabólicas e de diferentes tipos de câncer (BLACK & RHODES, 2006; CAO *et al.*, 2012; MASON *et al.*, 2012; WOLFRAM, 2003 (GIACCO & BROWNLEE, 2010; MOLONEY & COTTER, 2017; CHEN & LIU, 2017).

O consumo de alimentos considerados antioxidantes é recomendado. Porém, a ingestão de antioxidantes em excesso pode promover efeitos pró-oxidantes (KONTUSH *et al.*, 1996; JAYASINGHE, GOTOH & WADA, 2013). Por este motivo, a fim de investigar possíveis

efeitos indesejáveis promovidos pela adição do OLRP realizamos estudos utilizando modelos *in vitro* e *in vivo*. Ensaios realizados com fibroblastos de pulmão humano (MRC-5) e no modelo *C. elegans* revelaram que o OLRP não afetou a viabilidade celular nem a sobrevivência de nematoides expostos a diferentes concentrações do óleo. As concentrações de óleo utilizadas nos ensaios foram similares as concentrações utilizadas em outros estudos, como os realizados por GUIDONI *et al.* (2019), que investigaram o efeito de uma mistura de óleos vegetais sobre a viabilidade de macrófagos murinos em concentrações de até 1.000 mg/ml. O modelo experimental *C. elegans* é utilizado para avaliar os possíveis efeitos tóxicos e farmacológicos de diversas substâncias (RODRIGUES *et al.*, 2018; NAVARRO-HERRERA *et al.*, 2018, LEITE *et al.*, 2020; ALFREDO-MONTEIRO *et al.*, 2020). Mesmo sendo um modelo mais simples que o organismo humano, ambos os organismos compartilham um grande número de genes homólogos e vias moleculares relacionadas ao desenvolvimento, resistência a diferentes estresses, reprodução e envelhecimento (WORMBASE, 2020; WORMBOOK, 2020). Os ensaios de toxicidade com *C. elegans* fornecem os efeitos de um composto sobre a fisiologia de um animal metabolicamente ativo (HUNT, 2016). Ambos os resultados, *in vitro* e *in vivo*, indicaram a segurança do uso do OLRP aplicado topicamente ou ingerido pela população Guarani-Kaiowá/MS.

## 7 CONCLUSÕES

Neste trabalho, apresentamos a composição de ácidos graxos e, pela primeira vez, as atividades farmacológicas antioxidante e cicatrizante do óleo de larvas de *R. palmarum*, corroborando o uso do óleo pela população Guarani-Kaiowá. Ao descobrir as propriedades farmacológicas do OLRP, propomos compartilhar esse conhecimento não só com a comunidade científica, mas também com a população Guarani-Kaiowá, afim de valorizar o conhecimento tradicional indígena e evitar que esse conhecimento secular se perca com o passar do tempo.

## 8 REFERÊNCIAS

- ADLER, B. L.; KORNMEHL, H.; ARMSTRONG, A. W. Antibiotic Resistance in Acne Treatment. **Jama Dermatology**, v. 153, n. 8, p. 1–2, 2017.
- AGUILERA, D. S.; SÁNCHEZ, L. R. F.; GIL, M. J. A.; GUEVARA, D. P. S.; POMA, J. P. P. Los saberes ancestrales en el desarrollo local. Las larvas de *Rhynchophorus palmarum* L. Como recurso alimentario de los pueblos amazónicos. **Revista Amazónica Ciencia y Tecnología**, v. 6, n. 1, p. 35-44, 2017.
- APAK, R. Current Issues in Antioxidant Measurement. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 67, n. 33, p. 9187-9202, 2019.
- APFELD, J.; ALPER, S. What Can We Learn About Human Disease from the Nematode *C. elegans*? **Methods in Molecular Biology**, v. 1706, p. 53–75, 2018.
- ALVES, R. R. N.; ROSA, I. M. L. Biodiversity, traditional medicine and public health: Where do they meet? **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 3, p. 1-9, 2007.
- ASSIS, V.; GARLET, I. Análise sobre as populações Guaraní contemporâneas: demografia, espacialidade e questões fundiárias. **Revista de Indias**, v. 64, n. 230, p. 35-53, 2004.
- AYADI, E. L.; JAY, J.W.; PRASAI, A. Current Approaches Targeting the Wound Healing Phases to Attenuate Fibrosis and Scarring. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 3, p. 1-28, 2020.
- BADEA, G.; LACATUSU, I.; BADEA, N.; OTT, C.; MEGHEA, A. Use of various vegetable oils in designing photoprotective nanostructured formulations for UV protection and antioxidant activity. **Industrial Crops and Products**, v. 67, p. 18-24, 2015.
- BAINBRIDGE P. Wound healing and the role of fibroblasts. **Journal of Wound Care**. v. 22, n. 8, p. 407-412, 2013.
- BAPTISTA, M. M.; RAMOS, M. A.; ALBUQUERQUE, U. P.; SOUZA, G. C.; RITTER, M. R. Traditional botanical knowledge of artisanal fishers in southern Brazil. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 9, n. 1, p. 1–16, 2013.
- BARBOSA, K. F.; COSTA, N.M.B.; ALFENAS, R.C.G.; DE PAULA, S.O.; MINIM, V. P.R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629–643, 2010.
- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 113–123, 2006.
- BATISTA, J. S.; SILVA, A. E.; RODRIGUES, COSTA, K. M. F. M.; OLIVEIRA, A. F.; PAIVA, E. S.; NUNES, F. V. A.; OLINDA, R. G. Avaliação da atividade cicatrizante do óleo de pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm) em feridas cutâneas produzidas experimentalmente em ratos. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.77, n.3, p. 441-447, 2010.

BATISTA, J. S.; OLINDA, R. G.; MEDEIROS, V. B.; RODRIGUES, C. M. F.; OLIVEIRA, A. F.; PAIVA, E. S.; FREITAS, C. I. A.; M. A. C. Atividade antibacteriana e cicatrizante do óleo de buriti *Mauritia flexuosa* L. **Ciência Rural**, v.42, n.1, p.136-141, 2012.

BEN-SHABAT, S.; BARUCH, N.; SINTOV, A. C. Conjugates of unsaturated fatty acids with propylene glycol as potentially less-irritant skin penetration enhancers. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 33, n. 11, p. 1169–1175.

BERKES, F.; CONLDING, J.; FOLKE, C. Rediscovery of Traditional Ecological Knowledge as Adaptive Management. **Ecological Applications** , v. 10, n. 5, p. 1251-1262, 2000.

BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G., Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**, v. 12, n. 2, p. 123–130, 1999.

BLACK, H. S.; RHODES, L. E. The potential of omega-3 fatty acids in the prevention of non-melanoma skin cancer. **Cancer detection and prevention**, v. 30, n. 3, p. 224–232, 2006.

BONAMIGO, T., CAMPOS, J. F., MONTEIRO, T. A., BALESTIERI, J. B. P., CARDOSO, C. A. L., PAREDES-GAMERO, E. J., SOUZA, K. P., SANTOS, E. L. Antioxidant, cytotoxic, and toxic activities of propolis from two native bees in Brazil: *Scaptotrigona depilis* and *Melipona quadrifasciata* anthidioides. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. ID 1038153, 2017.

BORGES, L.L.; LÚCIO, T.C.; GIL, E.S.; BARBOSA, E.F. Uma abordagem sobre métodos analíticos para determinação da atividade antioxidante em produtos naturais. **Enciclopédia Biosfera**, v.7, n.12, p.1-20, 2011.

BRASIL. IBGE. **Censo Demográfico**, 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov>. Acesso em: 5 ago. 2019.

BRENNER, S. The genetics of *Caenorhabditis elegans*. **Genetics**, v. 77, p.71-94, 1974.

BURKE, K. E.; WEI, H., Synergistic damage by UVA radiation and pollutants. **Toxicology and Industrial Health**, v. 25, n. 4–5, p. 219–224, 2009.

BYRD, A. L.; BELKAID, Y.; SEGRE, J. A. The human skin microbiome. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 3, p. 143–155, 2018.

CA, W.; MA, Z.; RASENICK, M. M.; YEH, S. YU, J. N-3 Poly-Unsaturated Fatty Acids Shift Estrogen Signaling to Inhibit Human Breast Cancer Cell Growth. **PLOS ONE**, v. 7, n. 12, p. 1-11, 2012.

CALDER, P. C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. **Biochemical Society Transactions**, v. 45, n. 5, p. 1105–1115, 2017.

CAO, H.; GERHOLD, K.; MAYERS, J.R.; WIEST, M.M.; WATKINS, S.M.; HOTAMISLIGILL, G.S. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. **Cell**. v. 134, n. 6, p. 933–944, 2008.

CAROCHO, M.; FERREIRA, I. C. F. R. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. **Food and Chemical Toxicology**, v.51, p.15-26, 2013.

CASTELO-BRANCO, V. N.; TORRES, A. G. Capacidade antioxidante total de óleos vegetais comestíveis: determinantes químicos e sua relação com a qualidade dos óleos. **Revista de Nutrição**, v. 24, n. 1, p. 173–187, 2011.

CERDA, H.; MARTÍNEZ, R.; BRICEÑO, N.; PIZZOFERRATO, L.; HERMOSO, D.; PAOLETTI, M. Analisis nutricional y sensorial del picudo del cocotero *Rhynchophorus palmarum* (Coleoptera: Curculionidae), insecto de la dieta tradicional indígena amazónica. **Ecotropicos**, v. 12, n. 1, p. 25-32, 1999.

COIMBRA JR, Carlos Everaldo A. Entre el asombro y el asco: el consumo de insectos en la cuenca amazónica. El caso del *Rhynchophorus palmarum*. **Revista colombiana de antropología**, v. 54, n. 2, p. 1-27, 2018.

COSTA-NETO, E. M. Entomotherapy, or the medicinal use of insects. **Journal of Ethnobiology**, v. 25, n. 1, p. 93–114, 2005.

COSTA-NETO, E. M.; PACHECO, J. M. Utilização medicinal de insetos no povoado de Pedra Branca, Santa Terezinha, Bahia, Brasil. **Biotemas**, v. 18, n. 1, p. 113–133, 2004.

CHEN, Y.; LU, B.; YANG, Q.; FEARN, C.; YATES, J. R.; 3RD, LEE, J. D. Combined integrin phosphoproteomic analyses and small interfering RNA-based functional screening identify key regulators for cancer cell adhesion and migration. **Cancer research**, v. 69, n.8, p. 3713–3720, 2009.

CHEN, L.; LIU, B. Relationships between Stress Granules, Oxidative Stress, and Neurodegenerative Diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, 2017.

CHOI, J. CHOI, M. K.; CHONGA, S.; CHUNGA, S. J.; SHIMA, C. K.; KIMA, D. D. Effect of fatty acids on the transdermal delivery of donepezil: *In vitro* and *in vivo* evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 422, n. 1, p. 83-90, 2012.

CLEBAK, K. T.; MALONE, M. A. Skin Infections. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 45, n. 3, p. 433–454, 2018.

CLSI. **Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Ninth Edition**. CLSI document M07-A9. Wayne, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.

CROWTHER, J. M.; SIEG, A.; BLENKIRON, P.; MARCOTT, C.; MATTS, P. J.; KACZVINSKY, J. R.; RAWLINGS, A. V. Measuring the effects of topical moisturizers on changes in stratum corneum thickness, water gradients and hydration in vivo. **The British Journal of Dermatology**, v. 159, n. 3, p. 567–577, 2008.

CUNHA, J. S. M. **Tratamentos medicinais baseados em animais: conhecimento tradicional e prospecção farmacológica**. Tese (Doutorado em Biotecnologia e

Biodiversidade) – Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, MS, 2018.

CUNHA, J. S. M.; ALFREDO, T. M.; SANTOS, J. M.; ALVES JUNIOR, V. V.; RABELO, L. A.; LIMA, E. S.; BOLETI, A. P. A.; CAROLLO, C. A.; SANTOS, E. L.; de SOUZA PICOLI, K. Antioxidant, antihyperglycemic, and antidiabetic activity of *Apis mellifera* bee tea. **PLoS ONE**, v. 13, n. 6, p. 1–17, 2018.

DĄBROWSKA, A. K.; ROTARU, G. M.; DERLER, S.; SPANO, F.; CAMENZIND, M.; ANNAHEIM, S.; SCHMID, M.; ROSSI, R. M. Materials used to simulate physical properties of human skin. **Skin Research and Technology**, v. 22, n. 1, p. 3-14.

DARR, D.; FRIDOVICH, I. Free Radicals in Cutaneous Biology. **The Society for Investigative Dermatology**, v. 102, n.5, p. 671-675, 1994.

DELGADO, C.; COUTURIER, G.; MATHEWS, P.; MEIJA, K. Comercialización de la larva de *Rhynchophorus palmarum* (Coleoptera: Dryophtoridae) en la Amazonía peruana. **Boletín Societed Entomológica Aragonesa**, v. 41, p. 407–412, 2008.

DECLAIR, V. The usefulness of topical application off essential fatty acids (EFA) to prevent pressure ulcers. **Ostomy Wound Management**, 1997;43(5):48-54.).

DUÉ, E. A.; ZABRI, H. C. B. L.; KOUADIO, J. P. E.N.; KOUAMÉ, L. P. Fatty acid composition and properties of skin and digestive fat content oils from *Rhynchophorus palmarum* L. larva. **African Journal of Biochemistry Research**, v. 3, n. 4, p. 089-094, 2019. Disponível em: <http://www.academicjournals.org/AJBR>. Acesso em: 5 ago. 2019.

EMBRAPA. **Broca do Rhynchophorus** Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Disponível em: <<http://embrapa.gov.br>. Acesso em: 10 jul. 2019.

ENOCH, S.; WALL, I.; PEAKEL, M.; DAVIES, L.; FARRIER, J.; GILES, P.; BAIRD, D.; KIPLING, D.; PRICE, P.; MOSELEY, R.; THOMAS, D.; STHEPHENS, P. Increased Oral Fibroblast Lifespan Is Telomerase-independent. **Journal of dental research**, v. 88, n. 10, p. 916-921, 2006.

ESPINDOLA, P. P. D. T.; ROCHA, P.S.; CAROLLO, C. A.; SCHMITZ, W. O.; PEREIRA, Z. V.; VIEIRA, M. C.; SANTOS, E. L.; PICOLI, S. K. Antioxidant and Antihyperlipidemic Effects of *Campomanesia adamantium* O. Berg Root. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. p. 1-8, 2016.

ETULAIN, J. Platelets in wound healing and regenerative medicine. **Platelets**. v. 26, n. 6, p. 1-13, 2018.

FABRICANT, D.S.; FARNSWORTH, N.R. The Value of Plants Used in Traditional Medicine for Drug Discovery. **Environmental Health Perspectives**, v. 109, p. 69-75, 2001.

FALODUN, A.; OWOLABI, O. J.; OSAHONG, B. Physicochemical, antimicrobial and anti-inflammatory evaluation of fixed oil from boa constrictor. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v.65, n. 4, p. 477-480, 2008.

FILIPPIN, L. I.; VARCELINO, R.; MARRONI, N. P.; XAVIER, R. M. Influência de Processos Redox na Resposta Inflamatória da Artrite Reumatóide. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 48, n. 1, p. 17-24, 2008.

FERNÁNDEZ-MORIANO, C.; GÓMEZ-SERRANILLOS, M. P.; CRESPO, A. Antioxidant potential of lichen species and their secondary metabolites. A systematic review. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 1, p. 1–17, 2016.

FILHO, A. L.M.; PEREIRA, M. R. R. Atividade antimicrobiana de óleos extraídos de açaí e de pupunha sobre o desenvolvimento de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, **Bioscience Journal**, v. 28, 2012.

FOSCOLOU, A. CRITSELIS, E. PANAGIOTAKOS, D. Olive oil consumption and human health: A narrative review. **Maturitas**, v. 118, p. 60-66, 2018.

GAO, Y.; YU, W. X.; DUAN, X. M.; NI, L. L.; LIU, H.; ZHAO, H. R.; XIAO, H.; ZHANG, G. G.; YANG, Z. B. Wasp Venom Possesses Potential Therapeutic Effect in Experimental Models of Rheumatoid Arthritis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 20, p. 1-10, 2020.

GRICE, E. A.; KONG, H. H.; RENAUD, G.; YOUNG, A. C.; NISC, COMPARTIVE SEQUENCING PROGRAM, BOUFFARD, G. G.; BLAKERSLEY, R. W.; WOLFESBER; T. G.; TURNER, M. L.; SEGRE, J. A. A diversity profile of the human skin microbiota. **Genome Research**, v. 18, n. 7, p. 1043–1050, 2008.

GRIENDLING, K.K.; TOUYZ, R.M.; ZWEIER, J.L.; DIKALOV, S.; CHILIAN, W.; CHEN, Y.R.; HARRISON, D.G.; BHATNAGAR, A. Measurement of Reactive Oxygen Species, Reactive Nitrogen Species, and Redox-Dependent Signaling in the Cardiovascular System. **Circulation research**, v. 119, n. 5, p. 39–75, 2016.

GIACCO, F.; BROWNLEE, M. Oxidative stress and diabetic complications, **Circulation Research**, v. 107, n. 9, p. 1058–1070, 2010.

GIROTTI, A.; KRISKA, T. **Role of Lipid Hydroperoxides in Photo-Oxidative Stress Signaling**, v. 6, 2004. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 6, n. 2, p. 301-309, 2004.

GUIDONI, M.; SCHERER, M.M.C.; FIGUEIRA, M.M.; SCHMITT, E.F.P.; ALMEIDA, L.C.; SCHERER, R.; BOGUSZ, S.; FRONZA, M. Fatty acid composition of vegetable oil blend and in vitro effects of pharmacotherapeutical skin care applications. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 52, n. 2, p. 1-8, 2019.

GUPTA D., GUPTA R. K. Bioprotective properties of Dragon's blood resin: *in vitro* evaluation of antioxidant activity and antimicrobial activity. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.11. n. 13, p.1–9, 2011.

HANSEN, C. E.; ASCHER, D. P.; KIM, H. S.; SCHWARTZ, R. H. Under the Sea: Superficial Skin Infection With an Atypical Cause. **Pediatric emergency care**, v. 33, n. 12, 2017.

HARTUNG, T. Toxicology for the twenty-first century. **Nature**, v.460, p. 208-212, 2009.

HASHISH, E.; MERWAR, A.; ELGAML, S.; AMER, A.; KAMAL, H. Mycobacterium marinum infection in fish and man: epidemiology, pathophysiology and management; a review. **Veterinary Quarterly**, v. 38, n. 1, p. 35-46, 2018.

HATANAKA, E.; CURI, R. Fatty acids and wound healing: a review. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 38, n. 2, p. 53-58, 2007.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M., Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview, **Methods in Enzymology**, v. 186, p. 1–85, 1990.

HEINRICH, M. Ethnopharmacology: quo vadis? Challenges for the future. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 24, p. 99-102, 2014.

HUNT, P.R.; OLEJNIK, N.; SPRANDO, R. L. Toxicity Ranking of Heavy Metals With Screening Method Using Adult Caenorhabditis Elegans and Propidium Iodide Replicates Toxicity Ranking in Rat. **Food chemistry toxicology**, v. 50, p. 3280-3290, 2012.

HOFFMIRE, C. A.; BLOCK, R. C.; THEVENET-MORRISON, K.; VAN WIJNGAARDEN, E. Associations between omega-3 poly-unsaturated fatty acids from fish consumption and severity of depressive symptoms: an analysis of the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. **Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids**, v. 86, n. 4, p. 155–160, 2012.

IGHODARO, O. M.; AKINLOYE, O. A., First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. **Alexandria Journal of Medicine**, v. 54, n. 4, p. 287–293, 2018.

IEBBA, V. TOTINO, V.; GAGLIARD, A.; SANTANGELO, F.; CACCIOTTI, F.; TRANCASSINI, M.; MANCINI, C.; CICERONE, C.; PANTANELLA, F.; SCHIPPA, S. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. **New Microbiology**, v. 39, p. 1 - 12, 2016.

INNES, J. K.; CALDER, P. C. Omega-6 fatty acids and inflammation, **Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids**, v. 132, p. 41–48, 2018.

IQBAL, Z.; SADDIQI, H. A. Nuts and Seeds Used in Health and Disease in Pakistan. **Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention**, p. 93–100, 2011.

ISHII, M.; MAEDA, A.; TANI, S.; AKAGAWA, M. Palmitate induces insulin resistance in human HepG2 hepatocytes by enhancing ubiquitination and proteasomal degradation of key insulin signaling molecules. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 566, p. 26–35, 2015.

FANG, Y.; EGLIN, R. M. Three-Dimensional Cell Cultures in Drug Discovery and Development. **SLAS discovery: advancing life sciences R & D**, v. 22, n. 5, 456-472, 2017.

FATIMA, S. A.; BAIG, S. G. HASAN, M. M.; AHMED, S. Analgesic and anti-inflammatory activities of fixed oil of *Macrotyloma uniflorum* (Lam.) Verdc. in mice and rats. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 31, n. 2, p. 581-585, 2018.

FERNANDO, W. M.; MARTINS, I. J.; GOOZEE, K. G.; BRENNAN, C. S.; JAYASENA, V.; MARTINS, R. N. The role of dietary coconut for the prevention and treatment of Alzheimer's disease: potential mechanisms of action. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 1, p. 1-14, 2015.

FONSECA, N. B. S.; SOTO-BLANCO, B. Toxicidade da ricina presente nas sementes de mamona. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 35, n. 3, p. 1415-1424, 2014.

FRENCH, M. SUNDRAM, K.; CLANDININ, T. Cholesterolaemic effect of palmitic acid in relation to other dietary fatty acids. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 11, n. 7, p. S401-407, 2002.

JANDACEK, R. J. Linoleic Acid: A Nutritional Quandary. **Healthcare (Basel, Switzerland)**, v. 5, n. 2, p.1-8, 2017.

JAIN, A. K.; PANCHAGNULA, R. Transdermal drug delivery of tricyclic antidepressants: effect of fatty acids. **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**, v. 25, n. 6, p. 413-421, 2003.

JEON, J.; KIM, Y.; KIM, H.; KANG, J. S.; LEE, W. J. Anti-inflammatory Effect of Alloferon on Ovalbumin-induced Asthma. **Immune Network**, v. 15, n. 6, p. 304–312, 2015.

JAYASINGHE, C.; GOTOH, N.; WADA, S. Pro-oxidant/antioxidant behaviours of ascorbic acid, tocopherol, and plant extracts in n-3 highly unsaturated fatty acid rich oil-in-water emulsions. **Food Chemistry**, v. 141, n. 3, p. 3077-3084, 2013.

JIANG, H. L.; LUO, X. H.; WANG, X. Z.; YANG, J. L.; YAO, X. J.; CREWS, P.; VALERIOTE, F. A.; WU, Q. X. New isocoumarins and alkaloid from Chinese insect medicine, *Eupolyphaga sinensi* Walker. **Fitoterapia**, v. 83, n. 7, p. 1275–1280, 2012.

KALETTA, T.; HENGARTNER, M. O. Finding function in novel targets: *C. elegans* as a model organism. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 5, n. 5, p. 387–398, 2006.

KANG, Y. M.; KOMAKECH, R.; KARIGAR, C. S.; SAQIB, A. Traditional Indian medicine (TIM) and traditional Korean medicine (TKM): a constitutional-based concept and comparison. **Integrative Medicine Research**, v. 6, p. 105–113, 2017.

KEHRER, J. P.; KLOTZ, L. Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for Health. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 45, n. 9, p. 765–798, 2015.

KENDIE, F. A.; MEKURIAW, S. A.; DAGNEW, A. M. Ethnozoological study of traditional medicinal appreciation of animals and their products among the indigenous people of. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 14, n. 37, p. 1–12, 2018.

KIM, M. J.; DOH, H. J.; CHOI, M. K.; CHUNG, S. J.; SHIM, C. K.; KIM, D. D.; KIM, J. S.; YONG, C. S.; CHOI, H. G. Skin permeation enhancement of diclofenac by fatty acids. **Drug Delivery**, v. 15, n. 6, p. 373–379, 2008.

KIM, Y.; SON, M.; NOH, E. Y.; KIM, S.; KIM, C.; YEO, J. H.; PARK, C.; LEE, K. W.; BANG, W. Y. MP-V1 from the Venom of Social Wasp *Vespula vulgaris* Is a de Novo Type of Mastoparan that Displays Superior Antimicrobial Activities. **Molecules** v. 21, n. 4, p. 1-10, 2016.

KIM, W. J.; MOHAN, R. R.; MOHAN, R. R.; WILSON, S. E. Effect of PDGF, IL-1alpha, and BMP2/4 on corneal fibroblast chemotaxis: expression of the platelet-derived growth factor system in the cornea. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 40, n. 7, p. 1364-1372, 1999.

KOO, K.; NAGAYAH, R.; BEGUM, S.; MAHMOOD, T. M. T.; SHAH, N. M. The use of complementary and alternative medicine in children with atopic eczema at a tertiary care centre in Malaysia. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 49, p. 1-6, 2020.

KONTUSH, A.; FINCKH, B.; KARTEN, B.; KOHLSCHUTTER, A.; BEISIEGEL, U. Antioxidant and prooxidant activity of alpha-tocopherol in human plasma and low density lipoprotein. **Journal of Lipid Research**, v. 37, p. 1436–48, 1996.

KORBECKI, J.; BAJDAK-RUSINEK, K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: an overview of molecular mechanisms. **Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society**, v. 68, n. 11, p. 915–932, 2019.

KROMHOUT, D.; MENOTTI, A.; BLOEMBERG, B.; ARAVANIS, C.; BLACKBURN, H.; BUZINA, R.; DONTAS, A. S.; FIDANZA, F.; GIAMPAOLI, S.; JANSEN, A. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. **Preventive Medicine**, v. 24, n. 3, p. 308–315, 1995.

LASCH, J.; SCHÖNFELDER, U.; WALKE, M.; ZELLMER, S.; BECKERT, D. Oxidative damage of human skin lipids. Dependence of lipid peroxidation on sterol concentration. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1349, n. 2, p. 171–181, 1997.

LANIA, B. G.; MORARI, J.; ALMEIDA, A. R.; SILVA, M.; VIEIRA-DAMIANI, G.; LINS, K. A.; CÉSAR, C. L.; VELLOSO, L. A.; MAIA, N. B.; CINTRA, M. L.; VELHO, P. Topical essential fatty acid oil on wounds: Local and systemic effects. **PLOS ONE**, v. 14, n. 1, p. 1-15, 2019.

LEITE, N. R.; DE ARAÚJO, L.; DOS SANTOS DA ROCHA, P.; AGARRAYUA, D. A.; ÁVILA, D. S.; CAROLLO, C. A.; SILVA, D. B.; ESTEVINHO, L. M.; DE PICOLI SOUZA, K.; DOS SANTOS, E. L. Baru Pulp (*Dipteryx alata* Vogel): Fruit from the Brazilian Savanna Protects against Oxidative Stress and Increases the Life Expectancy of *Caenorhabditis elegans* via SOD-3 and DAF-16. **Biomolecules**, v. 10, n. 8, p. 1-20, 2020

LINDLEY, L. E.; STOJADINOVIC, O.; PASTAR, I. TOMIC-CANIC, M.; Biology and biomarkers for wound healing. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 138, n. 3, p. 1-19, 2016.

LUMLERDKIJ, N.; TANTIWONGSE, J.; BOORANASUBKAJORN, S.; BOORANKA, R.; AKARASEREENONTA, P.; LAOHAPANDA, T.; HEINRICH, M. Understanding cancer and its treatment in Thai traditional medicine: An ethnopharmacological-anthropological investigation. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 216, p. 259–273, 2018.

LUNN, J. THEOBALD, H. E. The health effects of dietary unsaturated fatty acids. **Nutrition Bulletin**, v. 31, n. 3, p. 178-224, 2006.

LUTZ-LOPES, D.; ALVIANO, D. S.; ALVIANO, C. S.; KOLODZIEJCZYK, P. P. Screening of chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of *Artemisia* essential oils. **Phytochemistry**, v. 69, p. 1732-1738, 2008.

MAHAWAR, M. M.; JAROLI, D. P. Animals and their products utilized as medicines by the inhabitants surrounding the Ranthambhore National Park, India. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 2, p. 1–5, 2006.

MARKAKI, M.; TAVERNARAKIS, N. Modeling human diseases in *Caenorhabditis elegans*. **Biotechnology Journal**, v. 5, n. 12, p. 1261-1276, 2010.

MARTELLI, F.; NUNES, F. M. F. Radicais livres: em busca do equilíbrio, **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 3, p. 54–57, 2014.

MARU, G. B.; GANDHI, K.; RAMCHANDANI, A.; KUMAR, G. The Role of Inflammation in Skin Cancer. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 816, p. 437-469, 2014.

MASON, P.; LIANG, B.; LI, L.; FREMGEN, T.; MURPHY, E.; QUINN, A.; MADDEN, S. L.; BIEMANN, H. P.; WANG, B.; COHEN, A.; KOMARNITSKY, S.; JANCSEK, K.; HIRTH, B.; COOPER, C. G.; LEE, E.; WILSON, S.; KRUMBHOLZ, R.; SCHMID, S.; XIANG, Y.; BOOKER, M.; LILIE J.; CARTER, K. SCD1 inhibition causes cancer cell death by depleting mono-unsaturated fatty acids. **PLOS ONE**, v. 7, n. 3, p. 1-8, 2012.

MANCINI, A.; IMPERLINI, E.; NIGRO, E.; MONTAGNESE, C.; DANIELE, A.; ORRÙ, S.; BUONO, P. Biological and Nutritional Properties of Palm Oil and Palmitic Acid: Effects on Health. **Molecules**, v. 20, n. 9, p. 17339–17361, 2015.

MIEREMET, A.; HELDER, R.; NADABAN, A.; GOORIS, G.; BOITEN, W.; EL GHALBZOURI, A.; BOUWSTRA, J. A. Contribution of Palmitic Acid to Epidermal Morphogenesis and Lipid Barrier Formation in Human Skin Equivalents. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 23, p. 1-18, 2019.

MBA, F. R.; KANSCI, G.; VIAU, M.; RIBOURG, L.; MUAFOR, J. F.; HAFNAOUI, N.; GALL, P. L. GENOT, C. Growing conditions and morphotypes of African palm weevil (*Rhynchophorus phoenicis*) larvae influence their lipophilic nutrient but not their amino acid compositions. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 69, p. 87–97, jun. 2018.

MBIYDZENYUY, N. E.; NINSIIMA, H. I.; VALLADARES, M. B.; PIEME, C. A. Zinc and linoleic acid pre-treatment attenuates biochemical and histological changes in the midbrain of rats with rotenone-induced Parkinsonism. **BMC neuroscience**, v. 19, n. 1, p. 1-11, 2018.

MIRONCZUK-CHODAKOWSKA, I.; WITKOWSKA, A. M.; ZUJKO, M. E. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body, **Advances in Medical Sciences**, v. 63, n. 1, p. 68–78, 2018.

MOLONEY, J. N.; COTTER, T. G. ROS signalling in the biology of cancer. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 80, p. 50–64, 2018.

MONTEIRO-ALFREDO, T.; MATAFOME, P.; IACIA, B. P.; ANTUNES, K. Á.; DOS SANTOS, J. M.; DA SILVA MELO DA CUNHA, J.; OLIVEIRA, S.; OLIVEIRA, A. S.; CAMPOS, J. F.; MAGALHÃES, M.; CABRAL, C.; SEIÇA, R.; CARDOSO, C.; DE OLIVEIRA, C.; DOS SANTOS, E. L.; DE PICOLI SOUZA, K. *Acrocomia aculeata* (Jacq.) Lodd. ex Mart. Leaves Increase SIRT1 Levels and Improve Stress Resistance. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2020, p. 1-16, 2020.

MUGABE, J. **INTELLECTUAL PROPERTY PROTECTION AND TRADITIONAL KNOWLEDGE: An Exploration in International Policy Discourse**, 2001. Disponível em [https://pdfs.semanticscholar.org/8920/be6f0e9199afef1f71ceb2bfa406049f840e.pdf?\\_ga=2.171167909.421951539.1591210410-1429012161.1591210410](https://pdfs.semanticscholar.org/8920/be6f0e9199afef1f71ceb2bfa406049f840e.pdf?_ga=2.171167909.421951539.1591210410-1429012161.1591210410). Acesso em: 5 ago. 2018.

MURPHY, M. P. How mitochondria produce reactive oxygen species. **Biochemical Journal**, v.417, n. 1, p. 1-13, 2009.

NASCIMENTO, J. C.; LAGE, L. F. O.; CAMARGOS, C. R. D.; AMARAL, J. M.; SOUSA, A. N.; OLIVEIRA, F. Q. O. Determinação da atividade antioxidante pelo método DPPH e doseamento de flavonóides totais em extratos de folhas da *Bauhinia variegata* L. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 92, n. 4, p. 327–332, 2011.

NAVARRO-HERRERA, D.; ARANAZ, P.; EDER-AZANZA, L.; ZABALA, M.; ROMO-HUALDE, A.; HURTADO, C.; CALAVIA, D.; LOPEZ-YOLDI, M.; MARTÍNEZ, A.; NAVARRO-GONZÁLEZ, C. J.; VIZMANOS, J. L. *Borago officinalis* seed oil (BSO), a natural source of omega-6 fatty acids, attenuates fat accumulation by activating peroxisomal beta-oxidation both in *C. elegans* and in diet-induced obese rats. **Food & Function**, v. 9, n. 8, p. 4340–4351, 2018.

NEHA, K.; HAIDER, M.R.; PATHAK, A.; YAR, M. S. Medicinal prospects of antioxidants: A review, **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 178, p. 687–704, 2019.

NICOLAOU, A. Eicosanoids in skin inflammation. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 88, n. 1, p. 131-138, 2013.

NIGON, V.M; FÉLIX, M. A. History of research on *C. elegans* and other free-living nematodes as model organisms. **WormBook**. Disponível em [:https://doi.org/10.1895/wormbook.1.181.1](https://doi.org/10.1895/wormbook.1.181.1) Acesso em: 8 jun. 2019.

NJOROGE, G. N.; KAIBUI, I. M.; NJENGA, P. K.; ODHIAMBO, P. O. Utilisation of priority traditional medicinal plants and local people's knowledge on their conservation status in arid lands of Kenya (Mwingi District). **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 6, p. 1–8, 2010.

OGBUAGU, M.N.; OHONDU, I.; NWIGWE, C. Fatty Acid and Amino Acid Profiles of the Larva of Raffia Palm Weevil: *Rhynchophorus phoenicis*. **The Pacific Journal of Science and Technology**, v. 12, n 2. p. 392-340, 2011.

OLIVEIRA, C.C.; OLIVEIRA, C.V.; GRIGOLETTO, J.; RIBEIRO, L.R.; FUNCK, V.R.; MEIER, L.; FIGHERA, M.R.; ROYES, L. F. F.; FURIAN, A.F.; MENEZES, I.R.A.; OLIVEIRA, M.S. Anticonvulsant activity of Caryocar coriaceum Wittm. fixed pulp oil against pentylenetetrazol-induced seizures. **Neurological Research**, v. 39, n. 8, p. 667–674, 2017.

OLIVEIRA, O.P. **Avaliação da composição química e atividade antimicrobiana e anti-inflamatória do óleo extraído da gordura corporal de *Spilotes pullatus* (Linnaeus, 1758) Colubridae: Ophidia) da Chapada do Araripe no Nordeste brasileiro**. Dissertação (Mestrado em Bioprospecção Molecular) - Universidade Regional do Cariri – URCA, 2013.

OKUNOWO, W. O.; OLAGBOYE, A. M.; AFOLABI, L. O.; OYEDEJI, A. O. Nutritional Value of *Rhynchophorus phoenicis* (F.) Larvae, an Edible Insect in Nigeria. **African Entomology**, v. 25, n. 1, p. 156–163, 2017.

O'NEILL, A. R; BADOLA, H. K.; DHYANI, P. P.; RANA, S. K. Integrating ethnobiological knowledge into biodiversity conservation in the Eastern Himalayas. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 13, n. 1, p. 1–14, 2017.

PATTARINI, L. SOUMELIS, V. Keeping skin inflammation local. **Nature Immunology**, v.18, n.3, p.250-251, 2017.

PESTKA, J. J.; VINES, L. L.; BATES, M. A.; HE, K.; LANGOHR, I. Comparative Effects of n-3, n-6 and n-9 Unsaturated Fatty Acid-Rich Diet Consumption on Lupus Nephritis, Autoantibody Production and CD4<sup>+</sup> T Cell-Related Gene Responses in the Autoimmune NZBWF1 Mouse. **PLoS ONE**, v.9, n. 6, p. 1-18, 2014.

PIÉRARD-FRANCHIMONT, C.; LESUISSE, M.; PIÉRARD, G. E. Two bacteria and common skin infections. **Revue medicale de Liege**, v. 67, n. 10, p. 513-519, 2012.

PIERONI, A.; QUAVE, C. L.; VILLANELI, M. L.; MANGINO, P.; SABBATINI, G.; SANTINI, L.; BOCCETTI, T.; PROFILI, M.; CICCIOI, T.; RAMPA, L. G.; ANTONINI, G.; GIROLAMINI, C.; CECCHI, M.; TOMASI, M. Ethnopharmacognostic survey on the natural ingredients used in folk cosmetics, cosmeceuticals and remedies for healing skin diseases in the inland Marches, Central-Eastern Italy. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 91, n. 2–3, p. 331–344, abr. 2004.

PISOSCHI, A. M.; POP, A.; CIMPEANU, C.; PREDOIL, G. Antioxidant Capacity Determination in Plants and Plant-Derived Products: A Review. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, p. 1-36, 2016.

PINCHUK, I. SHOVAL, H.; DOTAN, Y.; LICHTENBERG, D., Evaluation of antioxidants: Scope, limitations and relevance of assays, **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 165, n. 6, p. 638–647, 2012.

- POLONINNI, H. C.; GONÇALVES, K. M.; GOMES, T. B. B.; BRANDÃO, M. A. F.; CHAVES, M. G. A. M.; RAPOSO, N. R. B. Amazon native flora oils: in vitro photoprotective activity and major fatty acids constituents. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 1, p. 102-108, 2012.
- POPRAC, P.; JOMOVA, K.; SIMUNKOVA, M.; KOLLAR, V.; KHODES, C.J.; VALKO, M. Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 38, n. 7, p. 592–607, 2017.
- POSEY, D. A. Etnobiologia: teoria e prática. Suma Etnológica Brasileira. **Etnobiologia**. 2 ed. Petropolis, Vozes, 1987.
- POWELL, D. W.; MIFFLIN, R. C.; VALENTICH, J. D., CROWE, S. E.; SAADA, J.I.; WEST, A. B. Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. **American Physiological Society**, v. 277, n. 1, p. 1-9, 1999.
- PRASAD, A.S.; BECK, F.W.J.; BAO, B.; FITZGERALD, J.T.; SNELL, D.C.; STEINBERG, J.D.; CARDOZO, L.J. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: Effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. **The American journal of clinical nutrition**, v. 85, p. 837–44, 2007.
- PROKSCH, E.; BRANDNER, J. M., JENSE, J.M. The skin: an indispensable barrier. **Experimental Dermatology**, v.17, n.12, p. 1063-1072, 2008.
- QUIROGA, R.; MENESES, L.; BUSSMAN, R. W. Medicinal ethnobotany in Huacareta (Chuquisaca, Bolivia). **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 8, n. 19., p. 1-14, 2012.
- RATNAM, D.V.; ANKOLA, D.D.; BHARDWAJ, V.; SAHANA, D.K.; RAVI-KUMAR, M.N. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. **Journal of Controlled Release**, v. 113, n. 3, p. 189–207, 2006.
- REZENDE, E.A., RIBEIRO, M.T.F. Conhecimento tradicional, plantas medicinais e propriedade intelectual: biopirataria ou bioprospecção? **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v.7, n.3, p.37-44, 2005.
- RIBEIRO, P. P. C.; LIMA E SILVA, D. M.; ASSIS, C. F. A.; CORREIA, R. T. Pinto; DAMASCENO, K. S. F. S. C. Bioactive properties of faveleira (*Cnidocolus quercifolius*) seeds, oil and press cake obtained during oilseed processing. **PLOS ONE**, v. 12, n. 8, p. 1-12, 2019.
- RODRIGUES, C. F.; SALGUEIRO, W. S.; BIANCHINI, M.; VEIT, J. C.; PUNTEL, R. L.; LI, T. E.; DERNADIN, C. C.; ÁVILA, D. S. *Salvia hispanica* L. (chia) seeds oil extracts reduce lipid accumulation and produce stress resistance in *Caenorhabditis elegans*. **Nutrition & Metabolism**, v. 15, n. 83, p. 2-9, 2018.
- ROTH, R. R.; JAMES, W. D. Microbial Ecology of the Skin. **Annual Review of Microbiology**, v. 42, p. 24, 1988.

SÁNCHEZ-SOTO, S.; NAKANO, O. Registro de *Rhynchophorus palmarum* L. (Coleoptera: Curculionidae) no Estado de Mato Grosso do Sul. **Neotropical Entomology**, v. 31, n. 4, p. 659-660, 2002

SANTOS, U. P.; CAMPOS, J. F.; TORQUATO, H. F. V.; PAREDES-GAMERO, E. J.; CAROLLO, C. A.; ESTEVINHO, L. M.; SOUZA, K. P.; SANTOS, E. L. Antioxidant, antimicrobial and cytotoxic properties as well as the phenolic content of the extract from *Hancornia speciosa* gomes. **PLOS ONE**, v. 11, n. 12, p. 1–19, 2016.

SALES-CAMPOS, H.; SOUZA, P. R.; PEGHINI, B. C.; SILVA, J. S. An Overview of the Modulatory Effects of Oleic Acid in Health and Disease. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 2, p. 201-210, 2013. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/106172/article>. Acesso em: 10 jul. 2019.

SCHACKY, C.; FISCHER, S.; WEBER, P. C. Long-term effects of dietary marine omega-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. **The Journal of clinical investigation**, v. 76, n. 4, p. 1626–1631, 1985.

SERRANO, A.; ROS, G.; NIETO, G. Bioactive Compounds and Extracts from Traditional Herbs and Their Potential Anti-Inflammatory Health Effects. **Medicines**, v. 5, n. 3, p. 76, 2018.

SETE, M. R. C.; FIGUEREDO, C. M. S., Periodontite e ômega 3: o papel dos ácidos graxos no processo inflamatório. **Brazilian Journal of Health and Biomedical Sciences / BJHBS**, v. 12, n. 1, p. 58–65, 2013.

SHARMA, G.; GUPTA, G.; SHARMA, P. A Comprehensive Review of Free Radicals, Antioxidants, and Their Relationship with Human Ailments. **Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression**, v. 8, n. 2, p. 139–154, 2018.

SINGH, V; AMDEKAR, S.; VERMA, O. Ocimum Sanctum (tulsi): Bio pharmacological Activities. **Webmedcentral**, v. 10 n.1, p.1-10, 2011. Disponível em: [https://www.webmedcentral.com/wmcpdf/Article\\_with\\_review\\_WMC001046.pdf](https://www.webmedcentral.com/wmcpdf/Article_with_review_WMC001046.pdf) 8. Acesso em: 5 ago. 2018.

SINGER, A. J.; CLARK, R. A. Cutaneous wound healing. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 10, p. 738-746, 1999.

SILVA, A. L. Animais medicinais: conhecimento e uso entre as populações ribeirinhas do rio Negro, Amazonas, Brasil. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas**, v. 3, n. 3, p. 343–357, 2008.

SILVA, L. S.; COELHO, T. A.; MARIANO, I. C. S.; TALHATI, F.; ALBUQUERQUE, B. D.; SANTOS, K. Y. K.; GALAN, K. C. A. Tratamento estético para foliculite em homens. **Revista Pesquisa e Ação**, v. 5, n. 1, p. 1-5, 2019.

SINZINGER, H.; WASINGER, T. Eicosanoids in the local regulation of haemostasis. **Zeitschrift für Kardiologie**, v. 78, n. 6, p. 30-34, 1989.

SMEDEN, J.; JANSSENS, M.; GOORIS, G. S.; BOUWSTRA, J. A. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1841, n. 3, 295–313, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Doenças e Problemas de Pele. Disponível em <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/>. Acesso 30 de Jan. de 2019.

SONG, Q.; XIE, Y.; GOU, Q.; GUO, X.; YAO, Q.; GOU, X. JAK/STAT3 and Smad3 activities are required for the wound healing properties of *Periplaneta americana* extracts. *International journal of molecular medicine*, v. 40, n. 2, p. 465–473, 2017.

SOUZA, C.O.; TEIXEIRA, A.S.; LIMA, E.A.; BATATINHA, H.A.P.; GOMES, L.M.; CARVALHO-SILVA, M.; MOTA, I.T.; STRECK, E.L.; HIRABARA, S.M.; NETO, J.C.R. Palmitoleic Acid (N-7) Attenuates the Immunometabolic Disturbances Caused by a High-Fat Diet Independently of PPAR $\alpha$ . **Mediators of Inflammation**, v. 2014, p. 1-12, 2014.

SOUZA, C.M.M.; SILVA, H.R.; VIEIRA-JR, G.M.; AYRES, M.C.C; COSTA, C.L.S.; ARAUJO, D.S.; CAVALCANTE, L.C.D.; BARROS, E.D.S.; ARAUJO, P.B.M.; BRANDÃO, CHAVES, M.H. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Químca Nova**, v.30, n.2, p.351-355, 2007

ŠTIBRÁNIOVÁ, I.; BARTÍKOVÁ, P.; HOLÍKOVÁ, V.; KAZIMÍROVÁ, M. Deciphering Biological Processes at the Tick-Host Interface Opens New Strategies for Treatment of Human Diseases. **Frontiers in Physiology**, v. 10, n. 830, p. 1-21, 2019.

TEJEDA-BENITEZ, L.; OLIVERO-VERBEL, J. Caenorhabditis elegans, a Biological Model for Research in Toxicology. In: DE VOOGT, W. P. (Ed.). **Reviews of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 237, p. 1–35, 2016.

TOMIDA, S. NGUYEN, L. CHIU, B. H.; LIU, J.; SODERGREN, E.; WENSTOCK, G. M.; LI, H. Pan-Genome and Comparative Genome Analyses of *Propionibacterium acnes* Reveal Its Genomic Diversity in the Healthy and Diseased Human Skin Microbiome. **mBio**, v. 4, n. 3, p. 1-11, 2013.

VALKO, M.; LEIBFRITZ, D.; MONCOL, J.; CRONIN, M. T. D.; MAZUR, M.; TELSNER, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 39, n. 1, p. 44–84, 2007.

VARGAS, G. E.; ESPINOZA, G.; RUIZ, C.; ROJAS, R. Valor nutricional de la larva de *Rhynchophorus palmarum* L.: comidade tradiocional em la Amazonía peruana. **Revista de la Sociedad Química del Perú**, v. 79, n. 1, p. 64–70, 2013.

VATS, R.; THOMAS, S. A study on use of animals as traditional medicine by Sukuma Tribe of Busega District in North-western Tanzania. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 11, n. 1, 2015.

VANGAVETI, V.N.; JANSEN, H.; KENNEDY, R.L.; MALABU, U.H. Hydroxyoctadecadienoic acids: Oxidised derivatives of linoleic acid and their role in inflammation associated with metabolic syndrome and cancer. **European Journal of Pharmacology**, v. 785, p. 70–76, 2016.

VENDRUSCOLO, G. S.; RATES, S. M. K.; MENTZ, L. A. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v. 15, n. 4, p. 361-372, 2005.

VERA, C. **Larvas de aramanday guasu *rhynchophorus palmarum linnaeus*, 1958 (Coleoptera: Curculionidae) como alimento tradicional entre os Guarani Nãndéva, na aldeia Pirajuí, município de Paranhos, Mato Grosso do Sul: uma visão de segurança alimentar e sustentabilidade social**. Dissertação (mestrado em desenvolvimento local) – Universidade Católica Dom Bosco – UCDB, Campo Grande, 2011.

VERA, C.; BRAND, A. Aramanday guasu (*Rhynchophorus palmarum*) como alimento tradicional entre os Guarani Nãndéva na aldeia Pirajuí, **Tellus**, v. 23, n. 23, p. 97–126, 2012.

VILLA-RODRÍGUEZ, J. A.; MOLINA-CORRAL, F. J.; AYALA-ZAVALA, J. F.; OLIVAS, G. I.; GONZÁLEZ-AGUILAR, G. A. Effect of maturity stage on the content of fatty acids and antioxidant activity of ‘Hass’ avocado. **Food Research International**, v. 44, n. 5, p. 1231-1237, 2011.

YANG, Z.H.; MIYAHARA, H.; HATANAKA, A. Chronic administration of palmitoleic acid reduces insulin resistance and hepatic lipid accumulation in KK-Ay Mice with genetic type diabetes. **Lipids in Health and Disease**, v. 120, n. 120, p.1-8, 2011.

YANG, L.; GUAN, G.; LEI, L.; LV, Q.; L., S.; Z., X.; J., Z.; G., X. Palmitic acid induces human osteoblast-like Saos-2 cell apoptosis via endoplasmic reticulum stress and autophagy. **Cell Stress and Chaperones**, v. 23, p. 1283–1294, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12192-018-0936-8>. Acesso em: 5 ago. 2018.

YU, L. L.; ZHOU, K. K.; PARRY, J. Antioxidant properties of cold-pressed black caraway, carrot, cranberry, and hemp seed oils. **Food Chemistry**, v. 91, n. 4, p. 723-729. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814604005412>. Acesso em: 4 jun. 2019.

YUAN, H.; MA, Q.; YE, L.; PIAO, G. The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products. **Molecules**, v. 21, n. 5, 2016.

WANG, L.; PANG, MIN.; WANG, X.; WANG, P.; XIAO, Y.; LIU, Q. Characteristics, composition, and antioxidant activities *in vitro* and *in vivo* of *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino seed oil. **Journal of Science and Agriculture**, v. 97, p. 2084–2093, 2016. WIDMER, R.J.; FLAMMER, A. J.; LERMAN, L. O.; LERMAN, A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. **The American Journal of Medicine**, v. 128, n. 3, p. 229-238, 2015.

WANG, J.; ZHANG, Y.; FANG, Z.; SUN, L.; WANG, Y.; LIU, Y.; XU, D.; NIE, F.; GOONERATNE, R. Oleic Acid Alleviates Cadmium-Induced Oxidative Damage in Rat by Its Radicals Scavenging Activity. **Biological Trace Element Research**, v. 190, n. 1, p. 95–100, 2019.

WANG, Z. J.; LIANG, C. L.; LI, G. M.; YU, C. Y.; YIN, M. Stearic acid protects primary cultured cortical neurons against oxidative stress. **Acta pharmacologica Sinica**, v. 28, n. 3, p. 315–326, 2007.

WILLIAMSON, D. A.; CARTER, G. P.; HOWDEN, B. P. Current and Emerging Topical Antibacterials and Antiseptics: Agents, Action, and Resistance Patterns. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 30, n. 3, p. 827–860, jul. 2017.

WHITE, G. M. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 39, n. 2, p. S34–S37, 1998.

WOLFRAM, G. Dietary fatty acids and coronary heart disease. **European Journal of Medical Research**, v. 8, n. 8, p. 321–324, 2003.

WORMBASE. **Explore Worm Biology facilitating insights into nematode biology**. Disponível em: <https://wormbase.org/>. Acesso em 5 Dez. de 2019.

WORMBOOK. **The online review of c elegans biology**. Disponível em: <http://wormbook.org/>. Acesso em 5 Dez. de 2019.

WU, A.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Dietary Omega-3 Fatty Acids Normalize BDNF Levels, Reduce Oxidative Damage, and Counteract Learning Disability after Traumatic Brain Injury in Rats. **Journal of Neurotrauma**, v. 21, n. 10, p. 1457–1466, 2004.

ZHU, J. J.; YAO, S.; GUO, X.; YUE, B. S.; MA, X. Y.; LI, J. Bioactivity-Guided Screening of Wound-Healing Active Constituents from American Cockroach (*Periplaneta americana*). **Molecules**, v. 23, n. 1, 101. P. 1–11, 2018.

ZOROV, D. B.; JUHASZOVA, M.; SOLLOTT, S. J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. **Physiological reviews**, v. 94, n. 3, 909–950, 2014.

ZIELIŃSKA, E.; KARAS, M.; JAKUBCZYK, A. Antioxidant activity of predigested protein obtained from a range of farmed edible insects. **International Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n. 2, p. 306–312, 2017.

ŻUKOWSKI, P.; MACIEJCZYK, M.; & WASZKIEL, D. Sources of free radicals and oxidative stress in the oral cavity. **Archives of oral biology**, v. 92, p. 8–17, 2018.

WU, A.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Dietary Omega-3 Fatty Acids Normalize BDNF Levels, Reduce Oxidative Damage, and Counteract Learning Disability after Traumatic Brain Injury in Rats. **Journal of Neurotrauma**, v. 21, n. 10, p. 1457–1466, 2004.