



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA

Eduardo Bandeira Sousa Silva
Luciana Salles Branco de Almeida

**EFEITO DO XAROPE DE MILHO RICO EM FRUTOSE SOBRE A
REABSORÇÃO ÓSSEA ALVEOLAR EM RATOS COM DOENÇA
PERIODONTAL ESPONTÂNEA**

São Luís

2022

EDUARDO BANDEIRA SOUSA SILVA

**EFEITO DO XAROPE DE MILHO RICO EM FRUTOSE SOBRE A REABSORÇÃO
ÓSSEA ALVEOLAR EM RATOS COM DOENÇA PERIODONTAL ESPONTÂNEA**

Trabalho de conclusão de curso (TCC)
apresentado ao Curso de Odontologia,
da Universidade Federal do Maranhão,
como pré-requisito para obtenção do
grau de Cirurgião Dentista

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Luciana Salles
Branco de Almeida

São Luís

2022

Silva, EBS. Efeitos do Xarope de Milho Rico em Frutose sobre a Reabsorção Óssea Alveolar em Ratos com Doença Periodontal Espontânea. Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão como pré-requisito para obtenção do grau de Cirurgiã-Dentista.

Monografia apresentada em:

02/08/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Luciana Salles Branco de Almeida (Orientadora)

Prof. Dr. Frederico Silva (Titular)

Prof^ª. Dr^ª. Ana Regina Moreira (Titular)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente ao meu avô materno, José de Abreu Silva, “In Memoriam”, por ser meu maior exemplo de ser humano e por me inspirar a ser sempre melhor.

À minha mãe, Surama Maria Bandeira de Sousa, que sempre cuidou de mim e me inspirou a seguir pela área da saúde. Ao meu pai, Carlos Eduardo Nascimento Silva, por ser minha referência como homem.

Aos meus amigos de infância e de vida adulta que tanto me fortaleceram nessa jornada.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ser minha base, luz e tudo que sou e que tenho.

Ao meu avô, José de Abreu Silva (in memorian), o famoso Doutor Abreu. Conhecido por ser o primeiro médico da cidade de Barra do Corda, sendo minha inspiração de vida e meu exemplo maior para seguir para a área da saúde.

Aos meus pais, Surama Maria Bandeira de Sousa e Carlos Eduardo Nascimento Silva, fonte de amor e carinho inesgotável. Sem vocês eu não seria nada!

À minha avó Raimunda Nonata, meu motivo de me sentir protegido todos os dias por saber que tem alguém rezando e torcendo por mim.

Às minhas tias Joana Batista e Socorro de Nazaré que sempre cuidaram de mim como filho e foram fundamentais para o meu crescimento.

À minha vó Raimunda Abreu Silva, fonte de amor e inspiração sendo matriarca da minha família materna.

Aos meus amigos, que costumo chamar de irmãos de vida: Eduardo Gomes, André Lucas Abud, Lucas Gabriel Aroucha, Mateus Gonçalves de Mesquita, João Vitor Dias, Pedro Gabriel Oliveira, Túlio Britto, Antônio Veloso, André Queiroga, Matheus Belo, Christiano Brandão, Igor Machado, Rodrigo Nalberth, Luís Roger, João Pedro Godão, Marina Vaz, Ricardo Victor, Rayanne Dutra, Tháís Verde, Maurício Seabra, Filipi Rizzi e José Gabriel Costa.

À minha dupla no curso, Edson Júnior. Nossas vidas se cruzaram nesta universidade e um elo de amizade se formou imediatamente. Foi a pessoa que mais me escutou durante todos esses anos, chorou comigo, me abraçou quando eu pensei em desistir, compartilhou toda rotina diária e sempre me motivou a lutar por mais um dia.

Aos meus colegas de sala, com quem tive a honra de dividir esses anos: Mayza Pestana, Gabriela Caldas, Bruna Pessoa, Rafael Moraes, Nicole Veras, Letícia Soares, Eduardo Vale, Luís Gustavo, Mariana Menezes, Brenda Laís, Bárbara Ferreira, Natalia Santana e Suélio Diniz.

À minha orientadora, Prof. Dra. Luciana Salles Branco de Almeida, pelo coração acolhedor, o qual me recebeu com tanto afeto e cuidado. Sou grato pela oportunidade de ter sido seu aluno de iniciação científica, pela confiança no cuidado com os animais e por ter me dado mais do que conhecimento científico. Com a sua orientação, pude ter forças para conquistar o que parecia impossível para mim. Você é minha inspiração profissional.

À Heloíza Viana, que gentilmente me permitiu compartilhar do seu projeto de pesquisa como discente colaborador.

Ao professor José Roberto de Oliveira Bauer, pela experiência incrível da minha segunda iniciação científica e por ser meu exemplo a seguir.

Ao Dr Paulo Campos, por todo apoio e ajuda nesses anos. Você é minha inspiração.

Aos membros da banca, Prof^a. Dr^a Ana Regina Oliveira Moreira, Prof. Dr Frederico Silva de Freitas Fernandes e Prof^a. Dr^a. Liana Linhares Lima Serra por sua disponibilidade e sugestões para o aprimoramento deste trabalho.

Ao Programa de Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC-UFMA) pela oportunidade de vivenciar experiências únicas na graduação e adquirir conhecimentos por meio da pesquisa científica.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) pela concessão da bolsa de Iniciação Científica e pelo conhecimento científico adquirido neste projeto de pesquisa.

À Universidade Federal do Maranhão (UFMA) por toda sabedoria e valores repassados. Pela oportunidade em participar das três esferas indissociáveis nesta universidade: pesquisa, ensino e extensão.

Onde estiver, seja lá como for
Tenha fé, porque até no lixão nasce flor

Racionais Mc's

Sumário

1 REFERENCIAL TEÓRICO	9
2 CAPÍTULO ARTIGO ORIGINAL.....	12
RESUMO.....	13
ABSTRACT.....	14
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
2.1 Animais	17
2.2 Período Experimental.....	17
2.3 Mensuração da Perda Óssea Alveolar.....	18
2.4 Análise Estatística.....	19
3 RESULTADOS	20
3.1 Peso dos animais.....	20
3.2 Consumo de bebida	20
3.3 Consumo de Ração.....	21
3.4 Perda Óssea Alveolar.....	22
4 DISCUSSÃO.....	23
5 CONCLUSÃO.....	26
AGRADECIMENTOS.....	27
REFERÊNCIAS	28
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ETICA E USO DE ANIMAIS (CEUA-CEUMA).....	33
ANEXO B- TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE PUBLICAÇÃO NA BIBLIOTECA	36

1 REFERENCIAL TEÓRICO

A doença periodontal é uma doença inflamatória crônica multifatorial, que pode levar, se não tratada, a danos irreversíveis dos tecidos de suporte (ligamento periodontal, cemento e osso alveolar) ao redor dos dentes, com consequente perda dentária. Fatores microbiológicos, imunológicos, comportamentais, ambientais, sistêmicos/metabólicos e genéticos contribuem para a suscetibilidade ao seu desenvolvimento e para expressão clínica da doença (SLOTS, 2013).

Em relação a multifatorialidade da doença, tem sido sugerida a influência dos padrões de dieta alimentar sobre o periodonto, nos quais o consumo de alimentos pobres em micro/macronutrientes e ricos em carboidratos esteve relacionado à inflamação periodontal; ao contrário, uma dieta rica em nutrientes e pobre em carboidratos parece ser capaz de melhorar a condição periodontal (BAUMGARTNER *et al.*, 2009; WOELBER *et al.*, 2016; HUJOEL & LINGSTRÖM, 2017; CHAPPLE *et al.*, 2017). Contudo, a influência do consumo crônico de açúcares de adição sobre o periodonto, incluindo mecanismos de alterações na dinâmica de remodelação óssea, permanecem desconhecidos.

Os açúcares de adição (AA) são todos os açúcares adicionados durante o processamento de alimentos e elaboração de bebidas, como bolo, pão, refrigerantes e geleias (WHO, 2015). O HFCS (*high fructose corn syrup*) é um açúcar de adição composto por frutose a 55% e glicose a 45% (RIPPE e ANGELOPOULOS, 2013). O consumo excessivo de HFCS produz altos níveis de metabólitos no fígado induzindo estresse oxidativo e resposta inflamatória, perturbando as funções dos tecidos e órgãos locais de superprodução de citocinas inflamatórias em distúrbios metabólicos (ZHANG *et al.*, 2017).

O consumo de AA tem sido considerado uma epidemia global, com taxas de consumo variando entre países. Na Europa, o consumo entre adultos varia entre 7-8% e, em países como Espanha e Reino Unido o consumo varia entre 16-17%. A ingestão por crianças é considerada superior comparado aos adultos, com taxas de 12% em países como Dinamarca, Eslovênia e Suécia, a quase 25% em Portugal (WHO, 2015).

Evidências sobre o malefício do consumo dos AA levou a Organização Mundial da Saúde (*WORLD HEALTH ORGANIZATION-OMS*) a publicar diretrizes que visam a redução do consumo de açúcares a não mais que 25 gramas diários e que crianças menores de dois anos não consumam açúcar (*AMERICAN HEART ASSOCIATION*). Os brasileiros consomem 50% a mais do que o recomendado pela OMS, sendo 64% do açúcar ingerido adicionado ao alimento e 36% ingerido por meio de alimentos industrializados (*BRASIL, 2018*).

Alguns estudos mostraram associações da ingestão a longo prazo de HFCS e suas consequências biológicas em relação à homeostase, distúrbios metabólicos, aumentando o risco de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos (*NAZIR, 2017; SADOWSKA e RYGIELSKA, 2019; MAI e JAI, 2019*). Estas doenças parecem ter uma relação bidirecional com as mudanças na resposta do hospedeiro e na condição periodontal, incluindo reabsorção óssea alveolar, *in vivo* (*GURAV e JADHAV, 2011; GENCO e BORGNAKKE, 2013; DO NASCIMENTO et al., 2013*).

Estudos epidemiológicos recentes avaliando a frequência de consumo de AA (incluindo o HFCS) e sua relação com a DP (doença periodontal) sugeriram que o padrão de consumo contribuiu para a inflamação sistêmica e para alterações de parâmetros clínicos periodontais, como maior sangramento à sondagem (*LULA et al., 2014; MOREIRA et al 2020*). Um estudo recente em camundongos sugeriu que o consumo de sacarose e amido influenciou a reabsorção óssea alveolar em ratos com periodontite espontânea (*MORIMOTO et al., 2019*). Entretanto, a influência do consumo frequente de HFCS sobre a perda óssea alveolar permanece desconhecida.

A reabsorção óssea alveolar pode ser avaliada nos estudos pela análise morfométrica. De acordo com Klausen (2015), a análise morfométrica é uma metodologia disponível para mensuração da perda do osso alveolar em maxilas dissecadas de ratos, devido a possibilidade de avaliação direta dos tecidos. A perda óssea alveolar no método morfométrico pode ser avaliada pela mensuração da distância, em milímetros, entre a junção cimento-esmalte e a crista óssea alveolar, seguindo a inclinação radicular na região

lingual do primeiro molar mandibular nas raízes distal e lingual (FOUREAUX, RENATA, et al. 2014)

Analisando o exposto, é possível que haja relação entre o consumo em excesso de AA e a reabsorção óssea alveolar, embora os mecanismos relacionados a esta possível relação ainda não tenham sido estudados. Até o momento, não existem estudos direcionados avaliando a influência da ingestão de AA na dinâmica óssea do periodonto. Estudos em modelo animal, considerados indispensáveis nas avaliações referentes à etiopatogenia da DP (Doença Periodontal) e fatores associados (STRUILLLOU *et al.*, 2010), constituem investigações interessantes, nos quais fatores como a quantidade de AA ingerida, gênero e idade podem ser melhor controlados.

Portanto, entendendo-se a relevância dos efeitos do consumo excessivo de AA sobre a saúde, bem como a falta de informações acerca da influência do consumo do HFCS sobre fatores da etiopatogenia e a destruição tecidual no periodonto, o presente trabalho busca avaliar a possível influência da ingestão desse açúcar de adição sobre a DP espontânea em ratos.

2 CAPÍTULO I ARTIGO ORIGINAL

EFEITO DO XAROPE DE MILHO RICO EM FRUTOSE SOBRE A REABSORÇÃO ÓSSEA ALVEOLAR EM RATOS COM DOENÇA PERIODONTAL ESPONTÂNEA

Effect of high-fructose corn syrup on alveolar bone resorption in rats with spontaneous periodontal disease

Eduardo Bandeira Sousa Silva¹

Luciana Salles Branco de Almeida ²

¹Acadêmico do Curso de Odontologia da UFMA

²Professora Doutora do Departamento de Odontologia II da UFMA

Autora de correspondência: Luciana Salles Branco de Almeida Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Av. dos Portugueses, S/N, Campus Universitário Dom Delgado. Bacanga – São Luís – Maranhão, Brasil.

CEP: 65085-580

Tel: (98) 8204-8080 Email: luciana.salles@ufma.br

RESUMO

A doença periodontal (DP) é uma doença crônica infecto-inflamatória, multifatorial, com caráter polimicrobiano e sua progressão ocorre pela presença do biofilme bacteriano. No contexto da multifatorialidade da doença, tem sido sugerida a influência dos padrões de dieta alimentar sobre a doença periodontal, mais especificamente sobre a perda óssea alveolar. Objetivo: Avaliar a influência da ingestão do xarope de milho rico em frutose (HFCS) sobre a reabsorção óssea alveolar em ratos com DP espontânea. Materiais e métodos: Ratos machos, Wistar, foram divididos em 2 grupos: 1) Grupo controle: animais que receberam ração balanceada e água ad libitum; e 2) Grupo HFCS: animais que receberam ração balanceada + HFCS 30%. As bebidas foram administradas em bebedouro durante o período experimental de 9 semanas. O peso e o consumo de bebida/ração foram avaliados semanalmente. Após o período experimental, os animais foram eutanasiados, e as hemimandíbulas foram coletadas e preparadas para avaliação da reabsorção óssea alveolar pelo método morfométrico. A reabsorção óssea alveolar foi avaliada pela mensuração da distância entre a junção cimento-esmalte e a crista óssea, sendo seguida a inclinação radicular por lingual em todos os molares (lados direito e esquerdo). Os dados foram analisados utilizando-se teste t de Student, considerando-se nível de significância de 5%. Resultados: Os animais do grupo HFCS consumiram menos bebida e menos ração em comparação aos animais do grupo controle ($p < 0,05$). Não houve diferenças estatísticas significativas em relação à perda óssea alveolar entre os grupos ($p > 0,05$). Conclusão: Concluiu-se que o consumo de HFCS por 9 semanas não influenciou a perda óssea alveolar em ratos com doença periodontal espontânea quando avaliada pelo método morfométrico, porém novas metodologias tornam-se necessárias para confirmar o achado.

Palavras-chave: Doenças Periodontais Xarope de milho rico em frutose. Reabsorção óssea.

ABSTRACT

Periodontal disease is a multifactorial, chronic infectious-inflammatory disease with a polymicrobial character and its progression occurs due to the presence of bacterial biofilm. In the context of the multifactorial nature of the disease, the influence of dietary patterns on the periodontium has been suggested. Objective: To evaluate the influence of high fructose corn syrup (HFCS) intake on spontaneous periodontal disease (PD) in rats. Materials and methods: Male Wistar rats were divided into 2 groups: 1) Control group: animals that received balanced chow and water ad libitum; and 2) HFCS group: animals that received balanced ration + 30% HFCS. Beverages were administered without a drinking fountain during the 9-week experimental period. Weight and food/drink consumption were assessed weekly. After the experimental period, the animals were euthanized, and the hemimandibles were collected and prepared for evaluation of alveolar bone resorption by the morphometric method. Alveolar bone resorption was evaluated by measuring the distance between the cemento-enamel junction and the bone crest, followed by lingual root tipping in all molars (right and left sides). Data were analyzed using Student's t test, considering a significance level of 5%. Results: The animals in the HFCS group consumed less drink and less feed compared to the animals in the control group ($p < 0.05$), with no significant differences regarding the weight of the animals between the groups ($p > 0.05$). There were no statistically significant differences regarding alveolar bone loss between the groups ($p > 0.05$). Conclusion: It is concluded that the consumption of HFCS for 9 weeks did not influence the alveolar bone loss in rats with spontaneous periodontal disease when evaluated by the morphometric method, but new methodologies are necessary to confirm the finding.

Keywords: Periodontal Diseases. High fructose corn syrup. Bone resorption

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal é uma doença crônica infecto-inflamatória, multifatorial, com caráter polimicrobiano, e seu início ocorre pela presença do biofilme bacteriano, localizado supra e subgingivalmente (KINANE et al., 2017). A doença é caracterizada pela destruição das estruturas de proteção e sustentação dos dentes, incluindo gengiva, cemento, ligamento periodontal e osso alveolar, conhecidos, em conjunto, como periodonto. Fatores microbiológicos, imunológicos, comportamentais, ambientais, sistêmicos/metabólicos e genéticos contribuem para a suscetibilidade ao seu desenvolvimento e para expressão clínica da doença (SLOTS, 2013).

Analisando o contexto da multifatorialidade da doença, tem sido sugerida a influência dos padrões de dieta alimentar sobre o periodonto, nos quais o consumo de alimentos pobres em micro/macronutrientes e ricos em carboidratos esteve relacionado à inflamação periodontal; ao contrário, uma dieta rica em nutrientes e pobre em carboidratos parece ser capaz de melhorar a condição periodontal (BAUMGARTNER et al., 2009; WOELBER et al., 2016; HUJOEL & LINGSTRÖM, 2017; CHAPPLE et al., 2017). Contudo, a influência do consumo crônico de açúcares de adição sobre o periodonto permanecem desconhecidos.

Açúcares de adição (AA) compreendem aqueles que foram extraídos de alimentos e posteriormente incorporados em preparações culinárias ou em produtos alimentícios produzidos pela indústria (WHO, 2015), como biscoitos, refrigerantes e doces. Os AA mais frequentemente adicionados aos alimentos e produtos alimentícios são a sacarose (açúcar de mesa) e o xarope de milho rico em frutose (high fructose corn syrup – HFCS), produzido pela isomerização enzimática da glicose em frutose (Braz et al, 2009). O HFCS é composto por frutose a 55% e glicose a 45%, considerado uma frutose de adição, e vem sendo um dos AA mais utilizados como adoçantes em refrigerantes, geléias enlatadas, produtos de panificação, dentre outros (RIPE E ANGELOPOULOS, 2013; ZHANG et al., 2017).

Estudos epidemiológicos recentes avaliando a frequência de consumo de AA (incluindo o HFCS) e sua relação com a DP sugeriram que o padrão de consumo contribuiu para a inflamação sistêmica e para alterações de parâmetros clínicos periodontais, como maior sangramento à sondagem (LULA et al., 2014; MOREIRA et al., 2020). Um estudo recente em camundongos sugeriu que o consumo de sacarose e amido influenciou a reabsorção óssea alveolar em camundongos com periodontite espontânea (MORIMOTO et al., 2019). Entretanto, a influência do consumo frequente de HFCS sobre a perda óssea alveolar permanece desconhecida. Por outro lado, o estudo de Ekici et al. (2021) demonstrou a influência do consumo de HFCS a 20% por 8 semanas na contagem de marcadores inflamatórios em ratos wistar, dado que sugere uma associação do consumo deste açúcar com a doença periodontal. Estudos em modelo animal, considerados indispensáveis nas avaliações referentes à etiopatogenia da DP e fatores associados (STRUILLOU et al., 2010), constituem investigações interessantes, nos quais fatores como a quantidade de AA ingerida, gênero e idade podem ser melhor controlados.

Portanto, entendendo-se a falta de informações acerca da influência do consumo de HFCS sobre a reabsorção óssea alveolar e a destruição tecidual no periodonto, o presente trabalho busca avaliar a influência da ingestão do HFCS sobre a reabsorção óssea inflamatória em modelo de DP espontânea em ratos.

2 METODOLOGIA

2.1 Animais

Esse estudo *in vivo* foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Ceuma (UNICEUMA, protocolo N° 30/19). Foram utilizados ratos machos (*Rattus norvegicus albinus*, *Wistar*), como mostra a Figura 1, provenientes do biotério da UNICEUMA, com peso de aproximadamente 150 g. Os animais receberam ração balanceada *ad libitum* durante todo o período em que estiverem acondicionados no biotério, bem como água ou HFCS 30% (KANURI *et al.*, 2011), a depender do grupo experimental (ver item seguinte). A temperatura da sala foi mantida a 22 °C, sob ciclo de iluminação claro/escuro de 12/12 horas.

2.2 Período Experimental

Durante o período experimental, os animais foram acondicionados em gaiolas individuais, sendo divididos em dois grupos aleatoriamente: 1) grupo controle (n=7): animais que consumiram ração balanceada e água; 2) grupo HFCS (n=7): animais que consumiram ração balanceada e bebida contendo HFCS 30%.

As concentrações de HFCS (Arcolor - Arco Íris Brasil Indústria Comércio de Produtos Alimentícios Ltda.- São Lourenço, SP, Brasil) a 30% utilizadas no bebedouro foram baseadas em um estudo anterior que avaliou alterações inflamatórias do agente (KANURI *et al.*, 2011). As bebidas (água/ HFCS) foram disponibilizadas em bebedouro por 24 horas, durante o período experimental de 9 semanas (KANURI *et al.*, 2011). Ao início do experimento os animais tinham idade de 4 semanas.

A avaliação do peso dos animais e do consumo de bebida e ração foi realizada, semanalmente, durante todo o período experimental. Após 9 semanas, os animais foram eutanasiados por anestesia profunda. As hemimandíbulas foram removidas e fixadas em formol a 10% para posterior análise da reabsorção óssea alveolar.

2.3 Mensuração da reabsorção óssea alveolar

Inicialmente, as hemiarcadas foram limpas com solução de peróxido de hidrogênio por 24 horas. Em seguida, todo o tecido mole remanescente foi retirado das mesmas com auxílio de gaze. Para visualização da junção cimento-esmalte, todas as peças foram coradas com azul de metileno (1g/100ml) por 1 minuto (FOUREAUX et al., 2014). Em seguida, após lavagem e secagem, as hemimandíbulas (Figura 2) foram observadas em lupa estereoscópica (uEye, Alemanha) em aumento de 40 vezes, por lingual, e em posição que não houvesse visualização da superfície oclusal de forma que as cúspides vestibular e lingual se sobrepusessem (FOUREAUX et al., 2014).

A avaliação da perda óssea alveolar (Figura 3) foi feita pela mensuração da distância entre a junção cimento-esmalte e a crista óssea alveolar (SHI, KAWAI, HAN, 2017). Foram obtidas mensurações em cada raiz de cada molar; sendo assim, foram 3(três medidas) para o primeiro molar, 2(duas) medidas para o segundo molar e duas medidas para o terceiro molar, sendo utilizadas as hemimandíbulas esquerda e direita de cada animal. Além disso, a mensuração foi feita por apenas um avaliador **treinado** (E.B.S.S), sendo que o mesmo não possuía conhecimento dos grupos avaliados.



Figura 3. Mensuração da perda óssea seguindo longo eixo das raízes dos molares inferiores do ratos. Fonte: autor.

2.4Análises estatísticas

Para comparações entre os grupos controle e HFCS, foi utilizado o teste t de Student, adotando-se um nível de significância de 5%. Utilizou-se o Programa Graph Pad Prism, versão 7.0.

4. RESULTADOS

4.1 Peso

Em relação ao peso dos animais, que começaram o experimento com peso corporal equivalente ($p > 0,05$), constatou-se, no decorrer das 9 semanas de experimento, que não houve diferenças significativas entre os grupos controle e HFCS, como mostra a Figura 4.

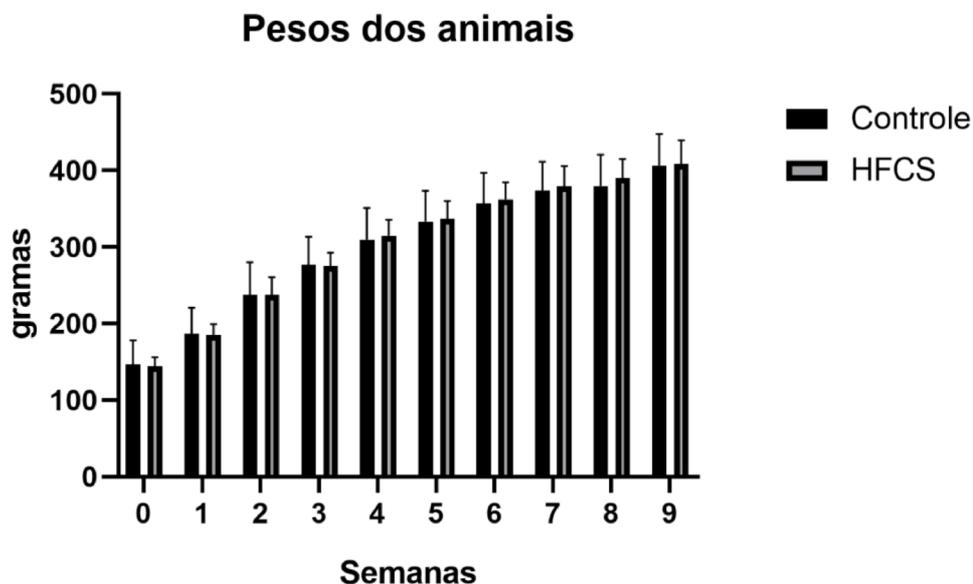


Figura 4. Evolução do peso corporal dos animais (g) durante nove semanas de consumo de água (grupo controle) ou HFCS (grupo HFCS). Os valores estão expressos em média + desvio padrão. Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos avaliados ao longo de todo o período experimental ($p > 0,05$, teste t de Student).

4.2 Consumo de bebida

A ingestão de bebida, medida, semanalmente, está representada pela média de consumo (%), conforme descrito na Figura 5. Os animais do

grupo HFCS tiveram menor ingestão de bebida durante todo o experimento ($p < 0,05$), com exceção da primeira semana, quando comparados aos animais do grupo controle.

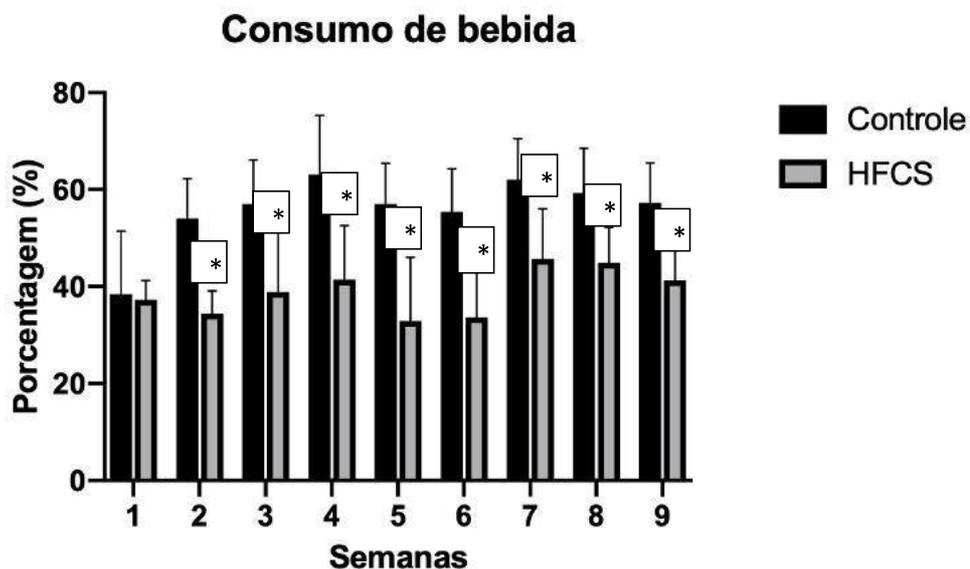


Figura 5. Consumo de bebidas (%) nos grupos controle e HFCS durante o período de 9 semanas. Os valores estão expressos em média \pm desvio padrão. O grupo HFCS apresentou menor consumo de bebidas da segunda à nona semana em relação ao grupo controle ($p < 0,05$, teste t de Student).

4.3 Ração

Em relação ao consumo de ração, constatou-se que o grupo HFCS teve consumo médio menor em relação ao grupo controle em todos os tempos avaliados, como mostra a Figura 6.

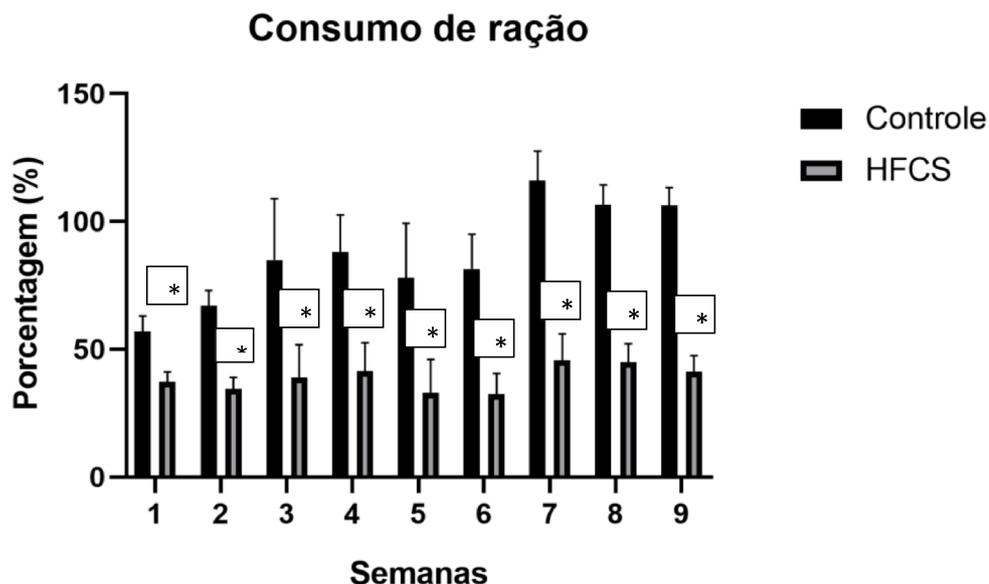


Figura 6. Consumo de ração (%) nos grupos controle e HFCS durante o período de 9 semanas. Os valores estão expressos em média \pm desvio padrão. O grupo HFCS apresentou menor consumo de ração em relação ao grupo controle em todos os tempos avaliados ($p < 0,05$, teste t de Student).

4.4 Perda óssea alveolar

Em relação à perda óssea alveolar avaliada pelo método morfométrico, constatou-se que ambos os grupos apresentaram perda óssea semelhante ($p > 0,05$) ao serem avaliadas as hemi-mandíbulas dos lados direito e esquerdo e definidas médias entre os valores das somas das raízes por cada animal (Figura 7).

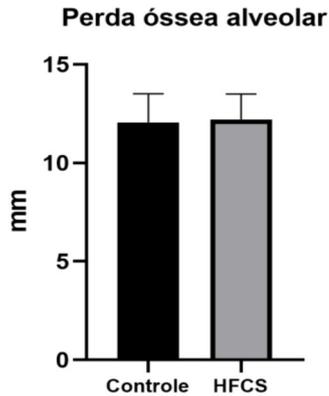


Figura 7. Mensuração da perda óssea alveolar nos grupos controle e HFCS. Foram somadas medidas de perda óssea das hemi-mandíbulas direita e esquerda de cada animal e definidas as médias das somas dos valores por grupo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados ($p > 0,05$, teste t de Student).

5 DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que o consumo de HFCS a 30% por 9 semanas não agravou a perda óssea alveolar em ratos Wistar no modelo de doença periodontal espontânea, bem como encontrou dados interessantes sobre o peso dos animais e o consumo de bebida e ração por parte destes. Um achado de relevância, uma vez que ainda não existem estudos na literatura que demonstre o efeito do consumo isolado de HFCS na DP (COCHRAN, 2008).

Em relação ao peso dos animais, que começaram o experimento com peso corporal equivalente, constatou-se, no decorrer das 9 semanas de experimento, que não houve diferenças significativas entre os grupos controle e HFCS. Este resultado não condiz com o resultado de estudos prévios que associam o consumo de HFCS ao ganho de peso e à obesidade (SIEDLECKA, DAGNA, et al., 2020, FORSHEE et al., 2007; BOCARSLY, et al., 2010; GAINO & SILVA, 2011), uma vez que mesmo consumindo menos ração, dado que será retratado ainda neste artigo, o grupo HFCS teve ganho de peso semelhante ao grupo controle. Vale ressaltar que este estudo é pioneiro avaliando esta concentração (HFCS 30%) e o período de 9 semanas.

Em relação ao consumo de bebida, os animais do grupo HFCS tiveram menor ingestão de bebida durante todo o experimento, com exceção da primeira semana, quando comparados ao grupo controle. O menor consumo de HFCS pode ser explicado pela presença de glicose no organismo produzir um nível de saciedade maior do que a frutose devido ao seu índice glicêmico mais alto (CARVALLO et al., 2019), visto que a composição do HFCS é de 55% de frutose e 45% de glicose (RIPE & ANGELOPOULOS, 2013).

Em relação ao consumo de ração, constatou-se que o grupo HFCS teve consumo médio menor em relação ao grupo controle em todos os tempos avaliados. Este resultado sugere possíveis discordâncias com a literatura que sugere que uma dieta rica em HFCS pode contribuir para o aumento da ingestão de calorias em ratos (KOLDERUP & SVIHUS, 2015). É provável que o menor consumo de ração pelo grupo HFCS esteja ligado a transmissão de informações de ingestão de energia para o sistema nervoso central para a regulação a longo prazo da ingestão de alimentos (SCHAEFER et al., 2009; OPPELT et al., 2017).

Em relação à perda óssea alveolar avaliada pelo método morfométrico, constatou-se que ambos os grupos apresentaram perda óssea semelhante. Considerando-se os efeitos sobre a inflamação sistêmica relatados em estudos anteriores com o HFCS, e sabendo-se que a reabsorção óssea alveolar em doença periodontal é de origem inflamatória, fizeram-se necessárias novas avaliações com outras metodologias que possam ter maior precisão (como a microtomografia computadorizada), a fim de confirmar os efeitos do HFCS sobre a reabsorção óssea (dados não apresentados). Por outro lado, o estudo de Ekici et al. (2021) demonstrou a influência do consumo de HFCS a 20% por 8 semanas na contagem de marcadores inflamatórios em ratos Wistar, dado que sugere uma associação do consumo deste açúcar com a doença periodontal.

Recentemente, estudos com doença periodontal espontânea tem sido realizados em diferentes contextos, sendo geralmente realizados acompanhados do modelo de ligadura para comparação de dados (WAGNER et al, 2019). Estes estudos em modelo espontâneo são de fundamental importância pois sugerem como diferentes compostos e substâncias agem na

fisiologia do organismo como, por exemplo, o estudo de OBALLE et al. (2018) que avaliou o efeito carcinogênico experimental induzido por 4NQO na perda óssea alveolar espontânea (ABL) em um modelo animal.

Sabe-se que o HFCS tem efeito inflamatório em diferentes tecidos, tendo em vista que estudos epidemiológicos recentes avaliando a frequência de consumo de AA (incluindo o HFCS) e sua relação com a DP sugeriram que o padrão de consumo contribuiu para a inflamação sistêmica e para alterações de parâmetros clínicos periodontais, como maior sangramento à sondagem (LULA et al., 2014; MOREIRA et al., 2020). Um estudo recente em camundongos sugeriu que o consumo de sacarose e amido influenciou a reabsorção óssea alveolar em camundongos com periodontite espontânea (MORIMOTO et al., 2019). Ou seja, analisando os dados encontrados e tendo posse dos achados de estudos prévios, vê-se a necessidade da realização de novos estudos em modelo espontâneo com mais tempo de exposição e utilizando novas metodologias para mensuração da perda óssea alveolar a fim de comprovar, efetivamente, a influência do consumo de HFCS sobre a reabsorção óssea alveolar em ratos.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que o consumo de HFCS por 9 semanas não influenciou a perda óssea alveolar em ratos com doença periodontal espontânea quando avaliada pelo método morfométrico..

AGRADECIMENTOS

Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA), Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC-UFMA), Programa de PósGraduação em Odontologia da UFMA (PPGO-UFMA), Biotério e Laboratório das Infecções Respiratórias da Universidade Ceuma.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, M.M, ALBUQUERQUE, B.N., COTA, L.O.M., CORTELLI, S.C., CORTELLI, J.R., COSTA, F.O. **Periodontitis and Periodontopathogens in Individuals Hospitalized in the Intensive Care Unit: A Case-Control Study.** Braz Dent J. 2019 Jul 22;30(4):342-349.

BAUMGARTNER, S., IMFELD, T., SCHICHT, O., RATH, C., PERSSON, R. E. &PERSSON, G. R. **The impact of the stone age diet on gingival conditions in the absence of oral hygiene.** Journal of Periodontology 2009; 80, 759–768.

BOCARSLY ME. ET AL. **High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: Increased body weight, body fat and triglyceride levels.** Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2010;97(1): 101-106.
Brasil, M. da S. "Ministério da saúde." *Portaria MS 2914* (2004): 12.

CARVALLO, P. ET AL. **Efectos Metabólicos del Consumo Excesivo de Fructosa Añadida.** International Journal of Morphology. 2019,37(3): 1058–1066.

CHAPPLE IL, BOUCHARD P, CAGETTI MG, CAMPUS G, CARRA MC, COCCO F ET

AL. **Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases.** J Clin Periodontol. 2017; 44 Suppl 18:S39-S51

COCHRAN, D.L. **Inflammation and Bone Loss in Periodontal Disease.** J Periodontol, [s.l.], v. 79, n. 8, p.1569-75, ago. 2008.

DO NASCIMENTO, C.M. **Radiographic evaluation of the effect of obesity on alveolar bone in rats with ligature-induced periodontal disease.** Dove Press Journal: Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, [s.l.], v. 6, p.365–70, 2013.

Ekici, Ömer, et al. "Masseter muscle and gingival tissue inflammatory response following treatment with high-fructose corn syrup in rats: Anti-inflammatory and antioxidant effects of kefir." *Journal of Food Biochemistry* 46.3 (2022): e13732.

FORSHEE RA. ET AL. A Critical Examination of the Evidence Relating High Fructose Corn Syrup and Weight Gain. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2007;47(6): 561-582.

FOUREAUX, MESSORA, DE OLIVEIRA, ET AL. Effects of Probiotic Therapy on Metabolic and Inflammatory Parameters of Rats With Ligature-Induced Periodontitis Associated With Restraint Stress. *J Periodontol*, July 2014;85-7.

GAINO NM., SILVA MV DA. Consumo de frutose e impacto na saúde humana. Segurança Alimentar e Nutricional, 2011;8(2): 88-98.

GENCO, R.J.; BORGNAKKE, W.S. Risk factors for periodontal disease. *Periodontology*, [s.l.], v.62, n.1, p. 59–94, jun. 2000.

GURAV, A.; JADHAV, V. Periodontitis and risk of diabetes mellitus. *J Diabetes*, [s.l.], v. 3, n. 1, p.21–28, mar. 2011.

HUJOEL, PP, LINGSTRÖM P. Nutrition, dental caries and periodontal disease: a narrative review. *J Clin Periodontol* 2017; 44 (Suppl. 18): S79–S84.

KANURI G, ET AL. Role of tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) in the onset of fructoseinduced nonalcoholic fatty liver disease in mice. *J. Nutr. Biochem.* 2011, 22: 527–534.

KINANE, D., STATHOPOULOU, P. & PAPAPANOU, P. Periodontal diseases. *Nat Rev*

Dis Primers 3, 17038 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>

KOLDERUP A, SVIHUS B. Fructose Metabolism and Relation to Atherosclerosis, Type 2 Diabetes, and Obesity. *J Nutr Metab.* 2015; 1-12.

LULA EC, RIBEIRO CC, HUGO FN, ALVES CM, SILVA AA. **Added sugars and periodontal disease in young adults: an analysis of NHANES III data.** Am J Clin Nutr 2014; 100: 1182-7.

MAI, B.H.; YAN, L.J. **The negative and detrimental effects of high fructose on the liver, with special reference to metabolic disorders.** Diabetes Metab Syndr Obes, [s.l.], v. 12, p. 821-826, mai. 2019.

MOREIRA, A.R.O. ET AL. **Higher sugar intake is associated with periodontal disease in adolescents.** Clinical Oral Investigations. 2020; 1-9.

MORIMOTO J. ET AL. **Sucrose and starch intake contribute to reduced alveolar bone height in a rodent model of naturally occurring periodontitis.** Plos One. 2019; 14(3): 1-10.

NAZIR, M.A. **Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention.** International Journal of Health Sciences, [s.l.], v. 11, n. 2, p.72-80, jun. 2017.

OBALLE ET AL. **Effects of Alcohol and/or Tobacco Exposure on Spontaneous Alveolar Bone Loss in Rats.** Brazilian Dental Journal (2014) 25(3): 197-202.

RIPPE JM, ANGELOPOULOS TJ. **Sucrose, High-Fructose Corn Syrup, and Fructose, Their Metabolism and Potential Health Effects: What Do We Really Know?** Adv. Nutr 2013; 4: 236–45.

SADOWSKA, J.; RYGIELSKA, M. **The effect of high fructose corn syrup on the plasma insulin and leptin concentration, body weight gain and fat accumulation in rat.** Adv Clin Exp Med, [s.l.], v. 28, n. 7, p.879-884, jul. 2019.

SCHAEFER, E. J., GLEASON, J. A., & DANSINGER, M. L. **Dietary Fructose and Glucose Differentially Affect Lipid and Glucose Homeostasis.** The Journal of Nutrition, 2009,139(6): 1257S–1262S.

SHI, KAWAI, HAN ,**Antibiotic administration alleviates the aggravating effect of orthodontic force on ligature-induced experimental periodontitis bone loss in mice, 2017.** J Periodontal Res. 2017 August ; 52(4): 725–733. doi:10.1111/jre.12439.

Siedlecka, Dagna, et al. **"The bitter side of high fructose corn syrup (HFCS)-the global obesity pandemic."** *Journal of Education, Health and Sport* 10.9 (2020): 747-751.

Slots, J. **Periodontology: Past, present, perspectives.** *Periodontol* 2000 2013, 62, 7–19. [CrossRef]

STRUILLOU X, BOUTIGNY H, SOUEIDAN A, LAYROLLE P. **Experimental Animal Models in Periodontology: A Review.** *The Open Dentistry Journal*, 2010, 4: 37-47 37.

TONETTI MS.; GREENWELL H.; KORNMAN K.S. **Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition.** *J Periodontol*, [s.l.], v. 89, n. 1, p. 159-172, jun. 2018.

Wagner, Marcius C., et al. **"Effect of red wine and its major components on periodontitis and systemic inflammation in rats."** *Journal of the International Academy of Periodontology* 21.4 (2019): 139-147.

WHO. World Health Organization. **Guideline: Sugars intake for adults and children.** Geneva: 2015.

WOELBER JP, BREMER K, VACH K, KONIG D, HELLWIG E, RATKA-KRUGER P, AL AHMAD A, TENNERT C. **An oral health optimized diet can reduce gingival and periodontal inflammation in humans – a randomized controlled pilot study.** *BMC Oral Health* 2016; 17-28.

ZHANG DM, JIAO RQ E KONG LD. **High dietary fructose: direct or indirect dangerous factors disturbing tissue and organ functions.** *Nutrients* 2017; 9:335.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entendendo-se a relevância dos efeitos do consumo excessivo de AA sobre a saúde, bem como a falta de informações acerca da influência deste consumo sobre fatores da etiopatogenia e a destruição tecidual no periodonto, o presente trabalho busca avaliar a possível influência da ingestão do HFCS, o açúcar de adição mais utilizado atualmente, sobre a DP espontânea em ratos.

Conclui-se que o consumo de HFCS por 9 semanas não influenciou a perda óssea alveolar em ratos com doença periodontal espontânea quando avaliada pelo método morfométrico, porém novas metodologias tornam-se necessárias para confirmar o achado.

ANEXO A-



CEUMA – UNIVERSIDADE
Reitoria
Gerências de Graduação e Pós-Graduação
Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA UNICEUMA

DECISÃO DA CEUA – UNICEUMA SOBRE PROTOCOLO SUBMETIDO

DATA DO RECEBIMENTO: ^{28/02} 1/2019

Nº DO PROTOCOLO: 36/19

Nº DO PARECER: 01/2019

DATA DO PARECER: 20/05/2019

TÍTULO DO PROJETO/AULA: Efeitos da ingestão de um açúcar de adição sobre tecidos periodontais e marcadores sistêmicos em ratos

CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA: 36 *Rattus norvegicus* linhagem Wistar machos, adultos, 1 mês/9 semanas de idade pesando aproximadamente 150-250g / 250-350g.

PESQUISADOR/PROFESSOR RESPONSÁVEL: Lidio Gonçalves Lima Neto

COLABORADORES: Luciana Salles Branco de Almeida, Heloiza Viana Freitas de Melo, Cecília Cláudia Costa Ribeiro, Caroline da Cruz Corrêa, Eduardo Bandeira Sousa Silva.

DECISÃO: (X) APROVADO () PENDENTE () EXCLUÍDO () NÃO APROVADO

A CEUA-UNICEUMA, em sua função de examinar previamente os procedimentos de ensino e pesquisa a serem realizados na Instituição, para determinar sua compatibilidade com a legislação aplicável (Lei. 11794 e Resoluções do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA). Reuniu-se no dia 15/05/2018, para apreciar a análise do relator da proposta de protocolo nº 12/18, tendo chegado por votação da maioria dos membros presentes, as seguintes considerações:

Considerações: O projeto tem como objetivo avaliar os efeitos do xarope de milho rico em frutose (HFCS) sobre os tecidos periodontais e marcadores sistêmicos inflamatórios e bioquímicos em ratos sem e com doença periodontal induzida. O experimento realizado seguirá todos os quesitos de bem-estar animal estabelecido pelo guia de cuidados e usos de animais de laboratório do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América (EUA). Para isso, serão montados dois modelos de doença periodontal (DP), um Modelo de PD espontânea que irá utilizar 12 animais com um mês de idade. Neste modelo os animais serão agrupados em dois grupos com seis animais cada (Grupo HFCS e Grupo Placebo) e permanecerão sob tratamento por 9 semanas. No Modelo de DP induzida por ligadura, a DP será induzida, após anestesia, pela colocação de um fio de algodão (ligadura). Serão utilizados 24 animais com idade de 3 meses distribuídos em quatro grupos com seis animais (Grupo Ligadura + HFCS; Grupo Ligadura + Placebo; grupo HFCS e Grupo Controle) e permanecerão sob tratamento por 15 dias. Após cada período experimental os animais serão eutanasiados e serão coletados saliva, sangue e os tecidos gengivais, além das ligaduras, hemiacardas madibulares, fígado e rins. Os autores não descreveram o grau de Invasividade. Os animais serão mantidos em gaiolas que obedecerá ao padrão estabelecido pelo guia de cuidados e uso de animais de

laboratório, onde a gaiola para animais com até 300g precisam ter área do piso/animal de 187,05cm² e altura de 45,15 cm. Os animais serão alimentados com ração industrial para ratos oferecida ad libitum água filtrada e gaiolas forradas com maravalha. O biotério conta com sistema de exaustão de ar. Os autores também descrevem que serão utilizados cloridrato de cetamina 90mg/kg (IM), cloridrato de xilazina 10mg/kg (IM) para anestesia no momento da indução da DP. O sacrifício após os períodos experimentais (9 semanas ou 15 dias) será por indução de anestesia profunda. O projeto possui mérito técnico-científico

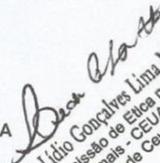
Conclusão: Aprovado

Com base nos dados fornecidos pelo proponente, a Comissão, autoriza o protocolo supracitado, devendo o presente documento ser apresentado a Coordenação do Biotério, para agendamento do início dos procedimentos.

* Cópia do protocolo segue anexa.

São Luís 20/05/2019

Lídio Gonçalves Lima Neto
Coordenador CEUA-UNICEUMA
CEUA-UNICEUMA


Prof. Dr. Lidio Gonçalves Lima Neto
Coord. Comissão de Ética no Uso
de Animais - CEUA
Universidade Ceuma

ANEXO B- TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE PUBLICAÇÃO NA BIBLIOTECA



**UNIVERSIDADE
FEDERAL DO
MARANHÃO**

Distância Integrada de Bibliotecas
Divisão de Processamento Técnico e Informação Digital

**DIVISÃO DE INFORMAÇÃO DIGITAL
BIBLIOTECA DIGITAL DE MONOGRAFIAS
TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICIZAÇÃO DE TCC**

Graduação Especialização

IDENTIFICAÇÃO DO MATERIAL E DO AUTOR/ORIENTADOR/COORIENTADOR

Tipo de documento (ex.: monografia, artigo científico...): | Monografia |

Curso: | Odontologia |

Título do Trabalho: | EFEITO DO XAROPE DE MILHO RICO EM FRUTOSE SOBRE A
REABSORÇÃO ÓSSEA ALVEOLAR EM RATOS COM DOENÇA PERIODONTAL
ESPONTÂNEA

Autor: | Eduardo Bandeira Sousa Silva | |

ORCID do autor: | <https://orcid.org/0000-0002-2181-7357> |

E-mail: | bandeira.eduardo@discente.ufma.br |

Seu e-mail pode ser publicado? | Sim |

Telefone: | 98991353735 |

Nome do Orientador: Luciana Salles Branco de Almeida

Nome do Coorientador: Cecília Cláudia Costa Ribeiro

Data de Defesa: 02/08/2022

Agência financiadora: PIBIC-UFMA

INFORMAÇÕES DE ACESSO AO DOCUMENTO

Quanto à permissão para disponibilizar o documento:

A disponibilização do trabalho será Total ou Parcial¹? | TOTAL |

Se parcial, informe: O prazo previsto para disponibilização total: | |

O motivo do sigilo: | |

¹ Somente para os casos de trabalhos que envolvem patentes, ou ainda por outro motivo justificável, não se permitirá o acesso imediato ao conteúdo integral do documento durante determinado período de tempo. Para estes casos, recomenda-se que o arquivo completo fique sob a guarda da Coordenação do Curso para envio à Biblioteca Digital quando da permissão para submissão na base, devendo ser encaminhado por ora apenas o termo e o arquivo em PDF com os elementos pré-textuais do trabalho em substituição à versão final, para efeito de expedição de diploma e publicização na base.



Em caso de disponibilização parcial do documento, somente os elementos pré-textuais deverão ser disponibilizados. Para os demais tipos de materiais solicitamos que especifique a parte do documento que poderá ser disponibilizada.]

LICENÇA DE DISTRIBUIÇÃO NÃO-EXCLUSIVA

Com a apresentação desta licença, o (s) autor (es) ou o titular dos direitos de autor concede à Universidade Federal do Maranhão (UFMA) o direito não-exclusivo de reproduzir, traduzir (conforme definido abaixo) e/ou distribuir o trabalho (incluindo o resumo) por todo o mundo no formato impresso e eletrônico e em qualquer meio, incluindo os formatos áudio ou vídeo. Sendo assim:

- you agree that UFMA may, without altering the content, transfer the work to any medium or format for preservation;
- you also agree that UFMA may keep more than one copy for security, back-up and preservation;
- you declare that this work is original and that you have the power to grant the rights contained in this license. You also declare that this deposit does not infringe any third party's rights;
- if the work contains material that you do not own the copyright in, you declare that you have the permission of the copyright holder to grant the rights presented in this license, and that this material's ownership by third parties is clearly identified and recognized in the text or the content of the work being deposited;
- CASE THE WORK BEING DEPOSITED HAS BEEN THE RESULT OF A PATROCÍNIO OR SUPPORT FROM AN AGENCY OF FUNDING OR ANOTHER ORGANISM THAT IS NOT UFMA, YOU DECLARE THAT YOU HAVE RESPECTED ALL AND ANY RIGHTS OF REVIEW AS WELL AS ALL OTHER OBLIGATIONS REQUIRED BY CONTRACT OR AGREEMENT;**
- UFMA will commit to clearly identify your name or the name(s) of the author(s) of the work and will not make any changes other than those granted by this license;
- you also declare that all corporate or institutional affiliations and all sources of financial support for the work are properly cited or mentioned and certify that there is no commercial or associative interest that represents a conflict of interest in connection with the submitted work.

AUTORIZAÇÃO

Eu, Eduardo Bandeira Sousa Silva] na qualidade de titular dos direitos autorais desta obra e de acordo com a Lei nº 9610/98, autorizo a Universidade Federal do Maranhão (UFMA), a disponibilizá-la na rede mundial de computadores (Internet), gratuitamente, sem ressarcimento dos direitos autorais, para fins de leitura, impressão ou download, a título de divulgação da produção científica gerada pela Universidade e sem fins comerciais.



**UNIVERSIDADE
FEDERAL DO
MARANHÃO**

Diretoria Integrada de Bibliotecas
Divisão de Processamento Técnico e Informação Digital

Luciana S. Almeida

Assinatura do (a) Orientador (a)

[Assinatura]

Assinatura do (a) Coorientador (a)

Eduardo Barbosa S. Silva

Assinatura do (a) Autor (es)

São Luís, 18/07/2022

ATENÇÃO

- a) todos os campos são de preenchimento obrigatório;
- b) se houver mais de um autor no trabalho, separar os nomes e CPF por vírgula nos campos específicos e todos os autores devem assinar o termo.