

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
ENVELHECIMENTO HUMANO

NÁGILA BERNARDA ZORTÉA

O USO DO PEIXE-ZEBRA EM  
MODELOS DE OBESIDADE E  
DIABETES: ALTERAÇÕES  
COMPORTAMENTAIS E  
BIOQUÍMICAS

Passo Fundo

2020



UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO  
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E FISIOTERAPIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENVELHECIMENTO HUMANO

NÁGILA BERNARDA ZORTÉA

O USO DO PEIXE-ZEBRA EM MODELOS DE OBESIDADE E DIABETES:  
ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E BIOQUÍMICAS

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Envelhecimento Humano, da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia, da Universidade de Passo Fundo.

Orientador(a): Profa. Dra. Charise Dallazem Bertol  
Coorientador(a): Prof. Dr. Leonardo José Gil Barcellos

Passo Fundo

2020

CIP – Catalogação na Publicação

---

Z88u Zortéa, Nágila Bernarda  
O uso do peixe-zebra em modelos de obesidade e diabetes [recurso eletrônico]: alterações comportamentais e bioquímicas / Nágila Bernarda Zortéa. – 2020.  
1.7 MB ; PDF.

Orientadora: Profa. Dra. Charise Dallazem Bertol.  
Coorientador: Prof. Dr. Leonardo José Gil Barcellos.  
Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano)  
– Universidade de Passo Fundo, 2020.

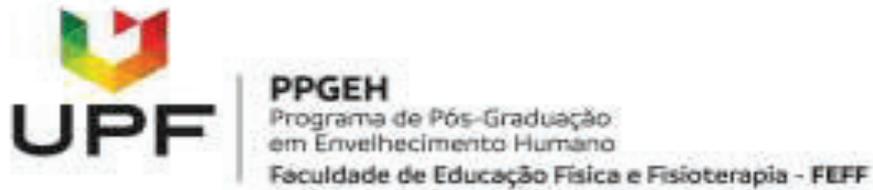
1. Envelhecimento humano. 2. Diabetes em idosos.  
3. Obesidade. 4. Peixe-zebra – Pesquisa. I. Bertol, Charise Dallazem, orientadora. II. Barcellos, Leonardo José Gil, coorientador. III. Título.

CDU: 613.98

---

Catalogação: Bibliotecária Juliana Langaro Silveira – CRB 10/2427

# TERMO DE APROVAÇÃO



## ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

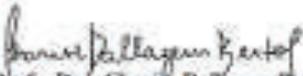
**“O uso do Peixe-zebra em modelos de Obesidade e Diabetes: Alterações Comportamentais e Bioquímicas”**

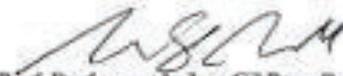
Elaborada por

**NÁGILA BERNARDA ZORTEA**

Como requisito parcial para a obtenção do grau de  
“Mestre em Envelhecimento Humano”

Aprovada em: 25/08/2020  
Pela Banca Examinadora:

  
**Prof. Dra. Charité Dalzaman Bertol**  
Universidade de Passo Fundo – UPF/PPGEH  
Orientadora e Presidente da Banca Examinadora

  
**Prof. Dr. Leonardo José Gil Barcellos**  
Universidade de Passo Fundo – UPF/HV-FAMV  
Coorientador

  
**Prof. Dra. Pâmela Cristina Lukaszewicz Ferreira**  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS  
Avaliadora Externa

  
**Prof. Dra. Ana Luiza Sant'Anna Alves**  
Universidade de Passo Fundo – UPF/PPGEH  
Avaliadora Interna

  
**Prof. Dra. Ana Carolina Bertolotti De Marchi**  
Universidade de Passo Fundo – UPF/PPGEH  
Coordenadora do PPGEH

## **DEDICATÓRIA**

Primeiramente dedico esse trabalho aos meus pais que sempre estiveram comigo me incentivando, apoiando e dando suporte a toda essa caminhada. Secundamente dedico esse trabalho a toda Esteticista e Cosmetóloga que se desafia e ingressa ao mundo científico, por fim a todos pacientes acometidos a comorbidade de obesidade e diabetes mellitus, foi o desafio e o enfrentamento diário dessas doenças que inspiraram meu trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida, a qual me permitiu realizar essa formação acadêmica. Segundamente agradeço ao meu pai e minha mãe e minha irmã por todo suporte, apoio e por sempre acreditarem e me incentivarem nessa trajetória, ao meu namorado por todo carinho e paciência nessa fase.

Agradeço também aos meus orientadores Charise Bertol e Leonardo Barcellos por todo conhecimento, orientações e pelo trabalho desenvolvido ao longo dessa caminhada ao qual foram fundamentais, um agradecimento superimportante ao professor Leonardo Barcellos, que desde o início ouviu e idealizou todo o acontecimento desse trabalho. Um agradecimento em especial a professora Ana Carolina Bertolleti, por ter me acompanhado e exercido o papel de orientadora por um breve tempo, porém muitíssimo importante nessa caminhada. Agradeço ao Programa de Envelhecimento Humano pela formação, a Rita que sempre esteve conosco nos apoiando e pôr fim a Universidade de Passo Fundo pelo apoio concedido.

Não menos importante, mas um agradecimento super especial, o qual nesses dois anos ganhei uma segunda família, onde de colegas se transformaram em pessoas essenciais nos meus dias: Márcia Siqueira, Leonardo Saraiva, Renan Idalêncio, Carlos Eduardo Duarte, Nádia Lucca, Eduardo Lima e a amizade de vocês, com certeza marcou esse processo de formação. Agradeço aos laboratórios e todos pesquisadores do Laboratório de Fisiologia de Peixes e do LAPROBIC em especial o Lucas Nascimento o qual sempre foi meu braço direito e também aos demais pesquisadores estiveram sempre junto nessa caminhada.

Por fim agradeço a Deus por estar comigo todos os dias e permitir realizar mais esse sonho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código do financiamento 001.

## **EPIGRAFE**

**"Lutemos por um mundo novo... Um mundo bom que a todos assegure o  
ensejo de trabalho que dê futuro à mocidade e a segurança a velhice"  
(Charles Chaplin)**

## RESUMO

ZORTÉA, Nágila Bernarda. **O uso do peixe-zebra em modelos de obesidade e diabetes**: alterações comportamentais e bioquímicas. 67 f. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) – Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2020.

A obesidade é uma doença de etiologia crônica não transmissível, a qual vem sendo considerada uma epidemia mundial que eleva o risco para outras doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares e diabetes mellitus II (DMII). A DMII é de etiologia metabólica, caracterizada pela diminuição da secreção pancreática de insulina e/ ou resistência dos tecidos à insulina, resultando em hiperglicemia e glicotoxicidade. A obesidade e a DMII ocasionam alterações mórbidas como doenças cardiovasculares, hipertensão, falência de vários órgãos, amputações e cegueira. Ambas patologias são complexas e envolvem fatores genéticos e ambientais, que provocam consequências em diversos tecidos como no adiposo, musculoesquelético e em órgãos como fígado e pâncreas. O modelo de peixe-zebra é um modelo promissor em pesquisas metabólicas, por apresentarem vantagens como rápido desenvolvimento, transparência ótica do embrião fertilizado, genética tratável, facilidade de manutenção, além de manter sua conservação funcional do metabolismo lipídico, homeostase da glicose, estrutura do pâncreas e apresentar órgãos digestivos assim como tecido adiposo, sistema nervoso central e autônomo, apresentando alto grau de semelhança genética, anatômica e fisiológica com seres humanos. O objetivo da presente dissertação, é a verificação das alterações morfométricas, bioquímicas e comportamentais nesse modelo animal, através de um estudo experimental de indução de obesidade e diabetes com tratamentos de superalimentação e glicose. Esse estudo teve aprovação do comitê de Ética em Pesquisas e seguiu todas normas do conselho nacional de controle de experimentação animal (CONCEA). O estudo induziu os peixes a 4 tratamentos: Controle, Glicose, Superalimentação e Superalimentação mais Glicose. Resultados: Nossos resultados apresentaram a alteração nos padrões morfométricos, comportamentais e bioquímicos com peixes tratados com superalimentação. Já os peixes tratados com glicose apresentaram alterações comportamentais e morfométricas. Conclusão: A superalimentação e exposição à glicose afetam o comportamento e alteram o perfil lipídico de peixes-zebra. Concluímos que esse modelo animal e esses tratamentos são importantes para fomentação de pesquisas das doenças de obesidade e diabetes.

Palavras-chaves: 1. Obesidade; 2. Diabetes Mellitus; 3. Peixe-zebra; 4. Modelo de Pesquisa.

## ABSTRACT

ZORTÉA, Nágila Bernarda. **The use of the Zebrafish in models of obesity and diabetes**: Behavioral changes and biochemicals. 67 f. Dissertation (Masters in Human Aging) – University of Passo Fundo, Passo Fundo, 2020.

Obesity is a chronic non-communicable disease, which has been considered a worldwide epidemic that increases the risk for other chronic diseases, including cardiovascular disease and diabetes mellitus II (DMII). DMII is of metabolic etiology, characterized by decreased pancreatic insulin secretion and / or tissue resistance to insulin, deficient in hyperglycemia and glycototoxicity. Obesity and DMII cause morbid changes such as cardiovascular disease, hypertension, multiple organ failure, amputations and blindness. Both pathologies are complex and involve genetic and environmental factors, which cause consequences in various tissues such as fat, musculoskeletal and organs such as the liver and pancreas. The zebrafish model is a promising model in metabolic research, to present advantages such as rapid development, optical transparency of the fertilized embryo, treatable genetics, ease of maintenance, in addition to maintaining its functional conservation of lipid metabolism, glucose homeostasis, structure of the pancreas and present digestive organs as well as adipose tissue, central and autonomic nervous system, install a high degree of genetic, anatomical and physiological similarity with human beings. The objective of this dissertation is to verify the morphometric, biochemical and behavioral changes in this animal model, through an experimental study of diabetes obesity induction with overfeeding and glucose treatments. This study was approved by the Research Ethics Committee and followed all the rules of the National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA). The study induced fish to 4 treatments: Control, Glucose, Overfeed and Overfeed plus Glucose. Results: Our alternative results to changes in morphometric, behavioral and biochemical patterns with fish treated with overfeeding. Fish treated with glucose treated, behavioral and morphometric changes. Conclusion: Overfeeding and glucose exposure affect the behavior and alter the lipid profile of zebrafish. We conclude that this animal model and these treatments are important for promoting research on diseases of obesity and diabetes.

Keywords: 1. Obesity; 2. Diabetes Mellitus; 3. Zebrafish; 4. Research model.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Divisão realizada no aquário para o teste de comportamento de tanque novo. Visão de ângulo de frente..... 32
- Figura 2** - Divisão realizada no aquário para o teste de comportamento de agressividade. Visão de ângulo de cima. .... 33
- Figura 3** - Divisão realizada no aquário para o teste de comportamento de preferência social. Visão de ângulo de frente..... 34
- Figura 4** - Parâmetros biométricos de peixes-zebra superalimentados ou não e tratados ou não com glicose. Dados expressos em média  $\pm$  erro padrão da média. Anova de duas vias, seguida pelo teste de comparações múltiplas de Tukey (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  e \*\*\* $p < 0,001$ )..... 35
- Figura 5** - Parâmetros locomotores de peixes-zebra alimentados ou não com tratamento de superalimentação e tratados ou não com glicose. (A) distância percorrida; (B) cruzamentos entre zonas; (C) tempo imóvel; (D) episódios de imobilidade; (E) ângulo absoluto de virada; (F) tempo no segmento do topo; (G) Entradas no topo; (H) tempo no segmento do fundo. Dados expressos em média  $\pm$  erro padrão da média. Anova de duas vias, seguida pelo teste de comparações múltiplas de Tukey (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  e \*\*\*\* $p < 0,0001$ ).....37
- Figura 6** - Parâmetros de comportamento social de peixes-zebra alimentados ou não com tratamento de superalimentação e tratados ou não com glicose. (A) tempo no segmento dos coespecíficos; (B) tempo no segmento vazio; (C) distância percorrida; (D) cruzamentos entre zonas. Dados expressos em média  $\pm$  erro padrão da média. Anova de duas vias, seguida pelo teste de comparações múltiplas de Tukey (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ )..... 40
- Figura 7** - Parâmetros de comportamento de agressividade de peixes-zebra alimentados ou não com tratamento de superalimentação e tratados ou não com glicose. (A) tempo no segmento 1; (B) tempo no segmento 4; (C) latência para entrada no segmento 1; (D) cruzamentos entre zonas. Dados expressos em média  $\pm$  erro padrão da média. Anova de duas vias, seguida pelo teste de comparações múltiplas de Tukey (\* $p < 0,05$ ). .... 42
- Figura 8** - Parâmetros bioquímicos de peixes-zebra alimentados ou não com dieta hipercalórica e tratados ou não com glicose. Dados expressos em média  $\pm$  erro padrão da média. Anova de duas vias, seguida pelo teste de comparações múltiplas de Tukey (\*\* $p < 0,01$  e \*\*\*\* $p < 0,0001$ )..... 44

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1</b> - Valores de $p$ , de $F$ e graus de liberdade das análises estatísticas dos parâmetros biométricos. Significância estatística em negrito. ....                      | 35 |
| <b>Tabela 2</b> - Valores de $p$ , de $F$ e graus de liberdade das análises estatísticas dos parâmetros comportamentais. Significância estatística em negrito. ....                  | 38 |
| <b>Tabela 3</b> - Valores de $p$ , de $F$ e graus de liberdade das análises estatísticas dos parâmetros comportamentais sociais. Significância estatística em negrito. ....          | 41 |
| <b>Tabela 4</b> - Valores de $p$ , de $F$ e graus de liberdade das análises estatísticas dos parâmetros comportamentais de agressividade. Significância estatística em negrito. .... | 43 |
| <b>Tabela 5</b> - Valores de $p$ , de $F$ e graus de liberdade das análises estatísticas dos parâmetros bioquímicos. Significância estatística em negrito. ....                      | 45 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

**CEUA** – Comissão de Ética no uso de Animais

**CONCEA** – Conselho nacional de controle e experimentação animal

**DCV**- Doenças Cardiovasculares

**DMII**- Diabetes Mellitus II

**IBGE**- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

**IMC**- Índice de Massa Corporal

**MIN**- Minutos

**Mg** – Miligrama

**Nº** - Número

**OMS**- Organização Mundial da Saúde

**S** – Segundos

**SUS**- Sistema Único de Saúde

## LISTA DE SÍMBOLOS

% - Porcentagem

## SUMÁRIO

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1   | INTRODUÇÃO.....   | 15 |
| 2   | REVISÃO DE LITERATURA.....  | 17 |
| 2.1 | TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA BRASILEIRA.....   | 17 |
| 2.2 | OBESIDADE EM IDOSOS.....  | 18 |
| 2.3 | DIABETES MELLITUS II EM IDOSOS.....   | 19 |
| 2.4 | RELAÇÃO DE ALTERAÇÕES METABÓLICAS E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS.....  | 20 |
| 2.5 | ESTUDOS EXPERIMENTAIS EM ANIMAIS.....   | 21 |
| 2.6 | ESTUDOS EXPERIMENTAIS EM PEIXE-ZEBRA.....   | 22 |
| 3   | PRODUÇÃO CIENTÍFICA I: O USO DO PEIXE-ZEBRA EM MODELOS DE OBESIDADE E DIABETES: ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E BIOQUÍMICAS..... | 24 |
| 4   | CONSIDERAÇÕES FINAIS.....   | 25 |
|     | REFERÊNCIAS.....  | 27 |
|     | ANEXOS.....   | 32 |
|     | Anexo A. Certificado de aprovação Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA.....   | 33 |

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é proveniente de um acúmulo de gordura corporal, declarada como um grave problema de saúde e doença caracterizado como crônica. Estimativas apontam que 2025 2,3 bilhões de adultos estarão acima do peso e 700 milhões de indivíduos com IMC <30 apontando o desenvolvimento de obesidade (ABESO 2020). A DMII é uma doença metabólica caracterizada pela diminuição da secreção pancreática de insulina e uma diminuição da ação da insulina ou resistência à insulina nos órgãos periféricos, resultando em hiperglicemia e glicotoxicidade, além de ocasionar alterações mórbidas tais como dislipidemia, doenças cardiovasculares, hipertensão, obesidade, entre outras. Em 2015, 8,8% da população mundial, aproximadamente 5 milhões de pessoas entre 20 a 79 anos de idade está acometido com a patologia. Esse aumento da prevalência da doença está associado a diversos fatores, tais como: estilo de vida sedentário, rápida urbanização, transição nutricional, maior frequência de excesso de peso e crescimento do envelhecimento populacional (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

O peixe-zebra tem sido usado como modelo de estudo experimental para uma variedade de estudos de investigação como, farmacologia, genética e neurociência. O peixe-zebra apresenta muitos benefícios como condições simples de reprodução, rápido desenvolvimento, baixo custo, modelo adequado para rastreamento comportamental, para compreensão de inúmeros fenômenos como ansiedade e estresse (DAMETTO et al., 2018).

O modelo de peixe-zebra também é promissor em pesquisas metabólicas, por sua conservação metabólica (SALMI; TAN; COX, 2019). O pâncreas em sua forma celular básica demonstra-se similar aos mamíferos, possuindo compartimentos endócrino e exócrino, assim como os outros sistemas são muito semelhantes aos mamíferos, como o cérebro, fígado, tecido adiposo e musculoesquelético (ZANG; MADDISON; CHEN, 2018). Ainda, o peixe-zebra apresenta semelhanças com os mamíferos como: Múltiplos depósitos de tecido adiposo além de alta conservação do mesmo. Seus lipídios são armazenados no tecido adiposo subcutâneo e visceral, podendo assim ter entendimento de

gordura corporal. Outra semelhança presente é quando o peixe-zebra é exposto a excesso de nutrientes, gera consequências como aumento de níveis de triglicérides no plasma e esteatose hepática (ZANG; MADDISON; CHEN, 2018).

Diante do exposto, esse estudo tem como objetivo realizar uma pesquisa de caráter experimental, com intuito avaliar o impacto da superalimentação e da exposição crônica à glicose crônica na água, em peixes-zebra, para verificação de alterações comportamentais, bioquímicas e morfométricas.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 *Transição demográfica Brasileira*

Estudos de Transição do perfil epidemiológico são relevantes para direcionar recursos públicos, planejamentos e ações para qualidade de vida e ações para área da saúde, elaboração de políticas públicas entre outras, além de colaborar para estudos de mudanças de padrões de saúde, a expectativa de vida, doenças, econômicas, sociológicas, social, tecnológica entre outras mudanças (SOUZA et al., 2018).

O aumento da expectativa de vida no Brasil está ligado ao declínio da mortalidade infantil, redução de taxa de fecundidade, melhorias ao acesso na saúde e fatores socioeconômicos e comportamentais, aumento de expectativa de vida e redução de mortalidade por doenças infectocontagiosas. Outro fator que influenciou o aumento da expectativa de vida é a diminuição de mortalidade por doenças cardiovasculares, embora este número ainda é desigual dependendo da região do Brasil, a redução de mortalidade por doença de Chagas, e o declínio de mortalidade materna ambos em 1980, contribuíram para o aumento da expectativa de vida. Entretanto, no Brasil, a prevalência de doenças crônicas aumentou como hipertensão, obesidade, diabetes o sedentarismo e tabagismo (SOUSA; MARQUETTE, 2018).

Em estudos demográficos, detectou-se que crianças são o grupo de maior fragilidade e as mesmas se sobreviverem aos primeiros anos de vida, tem maiores chances de atingir a longevidade. Portanto, as doenças com maior taxa de mortalidade são as do sistema respiratório, circulatório e neoplasias (SOUZA et al., 2018).

A projeção apontada pelo IBGE em 2018 é que em 2043 um quarto da população terá mais de 60 anos, enquanto a população jovens até 14 anos será apenas de 13,6%, além disso ainda é apontado que o índice de envelhecimento

em 2018 é de 43,19% e em 2060 a projeção indica que esse índice aumentará a uma taxa de 173,47% (IBGE/CENSO 2020)

Outra projeção ainda aponta que em 2050, o número de cidadãos brasileiros residindo em áreas urbanas irá ultrapassar de 200 milhões, sendo composta essa mesma população em 29% por idosos (NAVARRO et al., 2015).

## 2.2 *Obesidade em Idosos*

A obesidade é uma epidemia mundial que atinge todas faixas etárias, mas se tratando especificadamente da população idosa os estudos epidemiológicos tem apontado prevalência crescente e aumento de mortalidade nessa população. A obesidade é responsável pela mortalidade de 2,8 milhões de indivíduos anualmente e está associada a diversos agravos de saúde tais como: DM2, doenças cardiovasculares (DCV), alguns tipos de câncer, hipertensão arterial, entre outros, acarretando maiores custos ao sistema único de saúde (SUS). A presença da patologia com as mudanças biológicas do envelhecimento contribui para incapacidade funcional, diminuição de densidade mineral óssea, aumento de gordura visceral e eleva o risco da mortalidade. Em 2013, uma em cada quatro mulher e um em cada cinco homens entre 65 e 44 anos eram obesos (ARAÚJO et al., 2018).

O crescente número de obesos, está associado ao maior risco de mortalidade, por ser fator de risco para outras doenças crônicas não transmissíveis, pois algumas doenças estão diretamente ligadas com o Índice de Massa Corporal (IMC). O aumento de gordura visceral por exemplo, secreta adiponectina entre outras substancias vasoativas, as quais regulam o metabolismo da glicose, contribuindo assim para o DM2. O aumento da gordura visceral também compromete função pulmonar e padrão ventilatório, independente de tabagismo, ocasionando assim presença de doenças respiratórias. Outro fator é que a medida de circunferência de cintura (CC) é considerada um forte preditor de DCV. A obesidade e suas doenças concomitantes acomete 50% dos idosos (SILVEIRA; VIEIRA; SOUZA, 2018).

A obesidade também é associada a osteoartrite, e causa limitação funcional, aumenta a intensidade de dor, devido ao estreitamento intra-articular e maior peso na articulação acometida, aumentando a rigidez articular e a atrofia muscular. O peso em excesso aumenta a pressão e a força na articulação, ativando assim mecanismos de degradação de articulação, formação de osteófitos, esclerose do osso subcontral, agravando assim o estado da osteoartrite. A associação de ambas patologias, trazem consigo limitações, declínio funcional, diminuição da qualidade de vida e maior risco de morbimortalidade (GOMES-NETO et al., 2016).

No estudo de Silva, et al (2019) foi realizado uma pesquisa com 271 idosos brasileiros para verificar a prevalência dos componentes da síndrome metabólica, nesse mesmo estudo apontou que 50,6% estavam acima do peso, 30,6% estavam com colesterol total alterado e 11,4% desses idosos possuíam a totalidade dos componentes de síndrome metabólica, enquanto apenas 5,2% dos participantes não possuíam nenhum dos componentes da síndrome metabólica.

### 2.3 *Diabetes Mellitus II em Idosos*

O maior fator de risco de mortalidade associada ao envelhecimento são as doenças crônicas não transmissíveis. Entre elas, considerada uma das quatro prioridades para intervenção mundial é a DMII, que quando não controlada implica em inúmeras complicações tais como acidente vascular cerebral, ataque cardíaco, danos neurológicos, perda de visão, amputação de membros e insuficiência renal. As maiores preocupações em relação a patologia são as estimativas as quais apontam que em 1980 eram 108 milhões de pessoas acometidas em todo mundo, passando para 422 milhões pessoas em 2014 atingindo assim 8,5% da população mundial. Em um estudo realizado pela Pesquisa Nacional de Saúde em 2013 apontou que 6,2% da população brasileira a partir dos 18 anos já estavam diagnosticados com a patologia, o que equivalente a 9,1 milhões de pessoas, ainda ressaltando que os indivíduos

diagnosticados já possuíam algum tipo de complicação da doença (MENEZES; OLIVEIRA, 2019).

A prevalência mundial da DMII entre idosos de 60 e 79 anos é de 18,6%, sendo assim mais de 134,6 milhões de pessoas acometidas. No Brasil dados da Pesquisa Nacional de Saúde em 2013 constatou prevalência de 20% em idosos acima de 65 anos, sendo assim mais de 3,5 milhões de indivíduos (BORBA et al., 2019).

A patologia diabetes no idoso, está associado a maior taxa de incapacidade funcional e morte prematura, disfunção cognitiva, quedas e dores persistentes, incontinência urinária e síndromes geriátricas caracterizadas pela polifarmácia. Para prevenir complicações da doença é necessária uma rotina de autocuidado, envolvendo mudanças de hábitos como alimentação equilibrada, atividade física, uso de medicação correta e abandono de álcool e tabagismo. No entanto essas mudanças são desafiadoras, tanto para o idoso com a patologia, quanto para os serviços de saúde, resultando assim em uma não adesão em mais de 80%, ocorrendo assim impactos negativos na sua qualidade de vida. A adesão a essa mudança corresponde a uma intervenção multidimensional como da prescrição médica a conduta do paciente, relação do profissional da saúde e paciente, acesso aos medicamentos, apoio social, poder aquisitivo, negação ou medo da doença pelo paciente, assim como suas crenças relativas à doença, depressão, ansiedade, analfabetismo e idade avançada (BORBA et al., 2018).

#### *2.4 Relação de alterações metabólicas e transtornos psiquiátricos*

A obesidade além de apresentar uma etiologia crônica está relacionada a sofrimentos psíquicos. A associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), aponta que a obesidade aumenta em 55% o índice de depressão e faz a relação que 58% dos pacientes depressivos podem desenvolver obesidade (ABESO, 2020). Fenótipos depressivos e obesidade

apresentam mecanismos fisiopatológicos compartilhados (MILANESCHI et al., 2017).

Citocinas pro-inflamatórias elevadas são encontradas na obesidade e podem levar o hipotálamo a um estado hiperativo. Essa hiperatividade está relacionada com distúrbios depressivos, aumento de apetite e menor saciedade, pois o hipotálamo também tem ação de controle de leptina/ regulação no apetite (ABESO 2020).

Sintomas depressivos também estão relacionados a pacientes diabéticos, que pode estar associada a aceitação da doença e adaptação às mudanças de hábitos de vida. Além disso a depressão também pode acontecer pelas alterações neuroquímicas e hormonais causados pelos distúrbios nos níveis glicêmicos (CRUZ; BONFIM; 2020).

## 2.5 *Estudos experimentais em animais*

A utilização de animais em pesquisas científicas é descrita desde o século V antes de cristo. Contudo, sua crescente utilização ocorreu partir século XIX. Podemos atribuir vários avanços científicos, principalmente na área da saúde, graças a utilização de modelos animais. (OLIVEIRA et al., 2012).

Os estudos que envolvem animais, devem avaliar os benefícios para a saúde humana e os preceitos éticos relacionados ao bem-estar e condição de vida do animal. Acredita-se que esses modelos experimentais de pesquisa na área da saúde, ainda não tem outro método de substituição por métodos alternativos, porém deve-se seguir regras, aspectos éticos, os quais evitam extremismos de pesquisadores.No Brasil, a Lei nº 11.794 em 8 de outubro de 2008, conhecida como Lei Arouca, regulamenta e estabelece os critérios para utilização de animais em pesquisas, em todo território nacional. Essa lei estabelece que todo projeto de pesquisa envolvendo animais deve ser submetido à Comissões de Ética no uso de Animais (CEUA) ligada a instituição de pesquisa. (DELFINO et al., 2012).

## 2.6 Estudos Experimentais em Peixe-Zebra

O modelo de peixe-zebra é um excelente modelo pois possui pontos fortes como: rápido desenvolvimento, genética tratável, transparência ótica do embrião fertilizado e facilidade de manutenção. Além de apresentar sistema nervoso central e autônomo, órgãos digestivos, e tecido adiposo (SCHLEGEL; GUT, 2015).

As patologias obesidade e DMII, são doenças complexas que envolvem fatores ambientes e genéticos, conseqüentemente o uso de modelos experimentais em animais é excelente para melhor compreender, identificar e desenvolver novos tratamentos. O Zebrafish, ou peixe-zebra é um modelo atrativo, devido a conservação funcional do metabolismo lipídico, estrutura do pâncreas, a homeostase da glicose e sua biologia adiposa. Além de ser um vertebrado de alto grau de semelhanças, anatômicas, fisiológicas e genéticas com seres humanos (ZANG; MADDISON; CHEN, 2018).

O pâncreas e as células  $\beta$ -pancreáticas são semelhantes em peixe-zebras e mamíferos, ambos possuem função de manutenção e desenvolvimento de glicose, sendo preservadas em quase todos peixes-zebra e funcionalmente conservada durante o desenvolvimento (ZANG; SHIMADA; NISHIMURA, 2017).

No estudo de Zang; Shimada; Nishimura, 2017, foi obtido resultados de alta glicemia determinada em jejum através da indução por dieta. Nessa dieta de hiperglicemia o grupo exposição recebia uma quantia de alimentação 6 vezes maior que o grupo controle. Uma semana após o início do tratamento o peso corporal e a glicemia em jejum aumentaram significativamente em relação ao controle.

Nos estudos de Gleeson et al., 2007, Alvarez et al., 2010 e Capiotti et al., 2014 foi realizada a imersão do peixe-zebra em solução de glicose crônica a 2%, a exposição variou de 14 dias conforme estudo de Capiotti et al., 2014 e 30 dias nos estudos dos demais autores, os quais obterão resultados de fenótipos diabéticos, através da constatação de nível elevado de glicose no sangue.

Portanto, diante dessas patologias, que vem afetando nossa população mundial e interferindo diariamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos, esse estudo propõem-se a desenvolver um fenótipo de peixe-zebra obeso e diabético com objetivo de avaliar as mudanças bioquímicas, morfométricas e comportamentais, vindo por meio desse colaborar para futuras pesquisas para o enfrentamento dessas patologias.

### **3 PRODUÇÃO CIENTÍFICA I: O USO DO PEIXE-ZEBRA EM MODELOS DE OBESIDADE E DIABETES: ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E BIOQUÍMICAS**

Capítulo omitido por questões de originalidade de produção científica.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O encerramento desse estudo me proporcionou uma elucidação da etiologia das doenças de obesidade e diabetes mellitus II, além de presenciar as consequências que ambas patologias acarretam na fase idosa. Além disso o estudo me proporcionou a experimentação do estudo utilizando peixe-zebra como modelo animal.

Considerando os resultados obtidos sobre a utilização do peixe-zebra para pesquisas de obesidade e diabetes, podemos apontar que o peixe-zebra é um modelo promissor para essas pesquisas, pois com esse modelo animal é possível identificar questão de alteração morfométrica, bioquímicas e a interação de alteração de comportamento por conta das alterações de ambas patologias.

Apesar de não termos obtido o resultado desejado no fenótipo de diabetes mellitus, obtivemos alterações com potencial hipocolesterolemizante e sugerimos que exposição de glicose prolongada teríamos atingido o objetivo.

Além de todo conhecimento científico que esse estudo me proporcionou, a chegada ao fim no mestrado hoje, me proporcionou entender que além de um sonho realizado, é também mais uma etapa conclusa e além disso, esse sonho me proporcionou um passo mais próximo para o doutorado e me apresentou o mundo da redação científica e da pesquisa, mundo do qual não pretendo viver mais sem.

Como Esteticista e Cosmetóloga por muitas vezes enfrentei tantas barreiras, até mesmo preconceito de uma área nova estar chegando a esse mundo, um mundo científico, que nós esteticistas estamos recentemente ingressando nele, um mundo de pesquisa que até então nunca tinha realizado. Porém todos os desafios foram superados graças a colegas maravilhosos e professores que nos encantavam cada vez mais nesse mundo. Percebo que além da pesquisa o Envelhecimento Humano veio muito ao encontro da minha profissão, o cuidado e atenção ao idoso, o atendimento especializado e por fim aquele olhar científico de tudo se questionar.

Por fim encerro também com agradecimento superimportante ao Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo que me proporcionou mais esse sonho, o sonho de exercer a minha profissão de Docente.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, C. A. H. DE et al. Ambiente construído, renda contextual e obesidade em idosos: evidências de um estudo de base populacional. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 34, n. 5, p. e00060217, 10 maio 2018.

ABESO. Mapa de Obesidade. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: 5 set. 2020.

ABESO. Obesidade e Depressão: Associação Recíproca. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-depressao-associacao-reciproca/>. Acesso em: 19 set. 2020.

ALVAREZ, Y. et al., Predominant cone photoreceptor dysfunction in a hyperglycaemic model of non-proliferative diabetic retinopathy. *Disease models & mechanisms*, England, v. 3, n. 4, p. 236-245, abr./2010.

AUDIRA, G. et al. Zebrafish Mutants Carrying Leptin a (*lepa*) Gene Deficiency Display Obesity, Anxiety, Less Aggression and Fear, and Circadian Rhythm and Color Preference Dysregulation. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 12, p. 4038, 13 dez. 2018.

BLASER, R. E.; VIRA, D. G. Experiments on learning in zebrafish (*Danio rerio*): A promising model of neurocognitive function. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 42, n. 1, p. 224–231, maio 2014.

BORBA, A. K. DE O. T. et al. Fatores associados à adesão terapêutica em idosos diabéticos assistidos na atenção primária de saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, n. 3, p. 953–961, mar. 2018.

BORBA, A. K. DE O. T. et al. Conhecimento sobre o diabetes e atitude para o autocuidado de idosos na atenção primária à saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 24, n. 1, p. 125–136, jan. 2019.

BRANDÃO, I. S.; SOARES, D. J. Obesidade, suas causas e consequências para a saúde. [s.l.] Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, 2018.

BRODIN, T. et al. Dilute Concentration of a Psychiatric Drug Alter Behavior of Fish from Natural Populations. *Science*, v. 339, p. 814–815, 2013.

BORTOLASCI, C. et al., Factors influencing insulin resistance in relation to atherogenicity in mood disorders, the metabolic syndrome and tobacco use disorder. *Journal of Affective Disorders*, Amsterdam, v. 179, n. 1, p. 148-155, jul./2015.

BURGESS, H. A.; GRANATO, M. The neurogenetic frontier--lessons from misbehaving zebrafish. *Briefings in Functional Genomics and Proteomics*, v. 7, n. 6, p. 474-482, 31 out. 2008.

CAPRIOTTI, K. M. et al. Persistent impaired glucose metabolism in a zebrafish hyperglycemia model. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, v. 171, n. 1, p. 58-65, maio 2014.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 46, n. 4, p. 419-425, ago. 2002.

CLARK, M. G. Impaired microvascular perfusion: a consequence of vascular dysfunction and a potential cause of insulin resistance in muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, v. 295, n. 4, p. E732-E750, out. 2008.

COSTA, A. F. et al. Burden of type 2 diabetes mellitus in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 33, n. 2, p. 1-14, 2017.

COSTA, C. K. F. et al. Envelhecimento populacional e a necessidade de reforma da saúde pública e da previdência social brasileiras. *A Economia em Revista*, v. 19, n. 2, p. 121-131, 2011.

DA ROSA, J. G. S. et al. Just Keep Swimming: Neuroendocrine, Metabolic, and Behavioral Changes After a Forced Swimming Test in Zebrafish. *Zebrafish*, v. 14, n. 1, p. 51-59, fev. 2017.

DAMETTO, F. S. et al. Feeding regimen modulates zebrafish behavior. *PeerJ*, v. 6, n. 1, p. e5343, 3 ago. 2018.

DELFINO, F. M. et al. Percepção histórica da Bioética na pesquisa com animais: possibilidades. *Bioethikos*, São Paulo, v. 3, Número, p. 313-320, jun. 2012

DIABETES FORECAST. How to Prevent and Treat Prediabetes. Disponível em: <http://www.diabetesforecast.org/2018/02-mar-apr/how-to-prevent-and-treat.html#:~:text=The%20Treatment&text=A%20weight%20loss%20of%205,Rodebaugh%20Diabetes%20Center%20in%20Philadelphia..> Acesso em: 12 jun. 2020

ENDO, Y.; YOKOTE, K.; NAKAYAMA, T. The obesity-related pathology and Th17 cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 74, n. 7, p. 1231–1245, 18 abr. 2017.

FONTANA, B. D. et al. The developing utility of zebrafish models of neurological and neuropsychiatric disorders: A critical review. *Exp Neurol*, v. 299, n. 1, p. 157–71, 2018.

FORBES, J. M.; COOPER, M. E. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiological Reviews*, v. 93, n. 1, p. 137–188, jan. 2013.

FRANCISCO, P. M. S. B. et al. Diabetes auto-referido em idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 26, n. 1, p. 175–184, jan. 2010.

GADDE, K. M. et al. Obesity. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 71, n. 1, p. 69–84, jan. 2018.

GLEESON; M. et al., Induction of hyperglycaemia in zebrafish (*Danio rerio*) leads to morphological changes in the retina. *Acta Diabetol*, Germany , v. 44, n. 3, p. 157-163, ago./2007.

GOMES-NETO, M. et al. Estudo comparativo da capacidade funcional e qualidade de vida entre idosos com osteoartrite de joelho obesos e não obesos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 56, n. 2, p. 126–130, mar. 2016.

IDALENCIO, R. et al. Waterborne Risperidone Decreases Stress Response in Zebrafish. *PLOS ONE*, v. 10, n. 10, p. e0140800, 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003. Disponível em: <<https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2002analise/defaulttab.shtm>>. Acesso em: 9 jun. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA/ CENSO 2020. Idosos indicam caminhos para uma melhor idade. Disponível em: <https://censo2020.ibge.gov.br/2012-agencia-de-noticias/noticias/24036-idosos-indicam-caminhos-para-uma-melhoridade.html#:~:text=Segundo%20as%20T%C3%A1buas%20Completas%20de,j%C3%A1%20aumentou%2030%2C5%20anos..> Acesso em: 6 set. 2020.

KALRA, S. P. Central leptin gene therapy ameliorates diabetes type 1 and 2 through two independent hypothalamic relays; a benefit beyond weight and appetite regulation. *Peptides*, v. 30, n. 10, p. 1957–1963, out. 2009.

KYSIL, E. V. et al. Comparative Analyses of Zebrafish Anxiety-Like Behavior Using Conflict-Based Novelty Tests. *Zebrafish*: v. 14, n. 3, p. 197-208, jun./2017.

LIN, et al. Zebrafish and Medaka: new model organisms for modern biomedical research: subtítulo do artigo. *Journal of Biomedical Science*, v. 23, n. 1, p. 1, jan.2016.

MENEZES, T. N. DE; OLIVEIRA, E. C. T. Validity and concordance of self-reported diabetes mellitus by the elderly. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 24, n. 1, p. 27–34, jan. 2019.

MEGURO, S. et al. Body fat accumulation in zebrafish is induced by a diet rich in fat and reduced by supplementation with green tea extract. *PLoS ONE*, v. 10, n. 3, p. e0120142, 2015.

MICHEL, M. et al. Leptin signaling regulates glucose homeostasis, but not adipostasis, in the zebrafish. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 113, n. 11, p. 3084–3089, 15 mar. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Vigitel Brasil 2017: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2017\\_vigilancia\\_fatores\\_riscos.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf)>. Acesso em: 9 jun. 2019.

MOCELIN, R. et al. N-acetylcysteine prevents stress-induced anxiety behavior in zebrafish. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 139, n. 1, p. 121–126, dez. 2015.

MORAHAN, G. et al. Tests for Genetic Interactions in Type 1 Diabetes. *Diabetes*, v. 60, n. 3, p. 1030–1040, mar. 2011.

NAVARRO, J. H. D. N. et al. Percepção dos idosos jovens e longevos gaúchos quanto aos espaços públicos em que vivem. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 20, n. 2, p. 461-470, fev./2015.

OLIVEIRA, I. D. et al. Ética da pesquisa em modelos animais. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. São Paulo, v. 78, n. 2, p. 128 - 131 abr. 2012.

OKA, T. et al. Diet-induced obesity in zebrafish shares common pathophysiological pathways with mammalian obesity. *BMC Physiology*, v. 10, n. 1, p. 21, 2010.

ORTIZ-ANDRADE, R. R. et al. Anti-diabetic effect on alloxanized and normoglycemic rats and some pharmacological evaluations of *Tournefortia hartwegiana*. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 101, n. 1–3, p. 37–42, out. 2005.

SALMI, T. M.; TAN, V. W. T.; COX, A. G. Dissecting metabolism using zebrafish models of disease. *Biochemical Society Transactions*, v. 47, n. 1, p. 305–315, 28 fev. 2019.

SCHLEGEL, A.; GUT, P. Metabolic insights from zebrafish genetics, physiology, and chemical biology. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 72, n. 12, p. 2249–2260, 4 jun. 2015.

SETH, A. et al. The emerging use of zebrafish to model metabolic disease. *Dis. Model. Mech.*, v. 6, n. 5, p. 1080-88, 2013.

SILVEIRA, E. A.; VIEIRA, L. L.; SOUZA, J. D. DE. Elevada prevalência de obesidade abdominal em idosos e associação com diabetes, hipertensão e doenças respiratórias. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, n. 3, p. 903–912, mar. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Clannad, 2017.

SOUSA, A. M. V. DE; MARQUETTE, F. R. Envelhecimento da população brasileira: avanço legislativo e o compromisso social. *Revista Univap*, v. 24, n. 45, p. 34–47, 31 out. 2018.

SOUZA, M. DE F. M. DE et al. Transição da saúde e da doença no Brasil e nas Unidades Federadas durante os 30 anos do Sistema Único de Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, n. 6, p. 1737–1750, jun. 2018.

STRÄHLE, R. et al. Archiving of zebrafish lines can reduce animal experiments in biomedical research. *EMBO reports*, v. 18, n. 18, p. 01, 15 dez. 2016.

TAVARES, T. B.; NUNES, S. M.; SANTOS, M. DE O. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 20, n. 3, p. 359–366, 2010.

VAN HANDEL, E. Estimation of glycogen in small amounts of tissue. *Analytical biochemistry*, v. 11, n. 2, p. 256–265, maio 1965.

VENTURINI, D.; CARLI, A. DE. Prevalência de obesidade associada à ingestão calórica, glicemia e perfil lipídico em uma amostra populacional de idosos do Sul do Brasil. 2013.

ZANG, L.; MADDISON, L. A.; CHEN, W. Zebrafish as a Model for Obesity and Diabetes. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 6, n. 91, p. 1–1, 20 ago. 2018.

ZANG, L.; SHIMADA, Y.; NISHIMURA, N. Development of a Novel Zebrafish Model for Type 2 Diabetes Mellitus. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 1461, 3 dez. 2017.

## **ANEXOS**

Anexo A. Certificado de aprovação Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA



**UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO**  
**VICE-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA**

**CERTIFICADO**

Certificamos que a proposta intitulada "**Desenvolvimento e validação do modelo de diabetes mellitus II e obesidade em peixe-Zebra**", registrada com o nº **044/2019** sob a responsabilidade de **Leonardo José Gil Barcellos** e que envolve a utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos) para fins de Pesquisa, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794 de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899 de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela **COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS DA UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO (CEUA-UPF)** em reunião de 19/09/2019.

Finalidade: Pesquisa

Espécie/família/gênero: Danio rerio (Peixe zebra)

Resistência: 0,5g Nº de animais: 700

Sexo: Machos e Fêmeas

Origem: Laboratório de fisiologia de peixes do Hospital Veterinário da Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária - Universidade de Passo Fundo.

Resumo: O modelo de peixe-zebra tem se demonstrado promissor em pesquisas metabólicas, por apresentarem vantagens como rápido desenvolvimento, transparência ótica do embrião fertilizado, genética tratável, facilidade de manutenção, além de manter sua conservação funcional do metabolismo lipídico, homeostase da glicose, estrutura do pâncreas e apresentar órgãos digestivos assim como tecido adiposo, sistema nervoso central e subfórneo, apresentando alto grau de semelhança genética, anatômica e fisiológica com seres humanos. A pesquisa por novas abordagens para ambas doenças, resulta nesse presente estudo, a fim desenvolver e validar método de indução para obesidade e DMII para esse modelo de animal. Em pesquisas posteriores, esse modelo servirá para pesquisa de novos tratamentos e abordagens terapêuticas. O experimento será realizado no Laboratório de Fisiologia de Peixes da Universidade de Passo Fundo (LFP-UPF). Testando a hipótese de que é possível a indução de obesidade e diabetes mellitus II em peixe-zebra com a finalidade de modelo, para pesquisas biomédicas e farmacológicas.

Passo Fundo, 23 de setembro de 2019.

  
 Prof. Dr. Rafael Frandoloso  
 Coordenador CEUA/UPF



# UPF

UNIVERSIDADE  
DE PASSO FUNDO

UPF Campus I - BR 285, São José  
Passo Fundo - RS - CEP: 99052-900  
(54) 3316 7000 - [www.upf.br](http://www.upf.br)