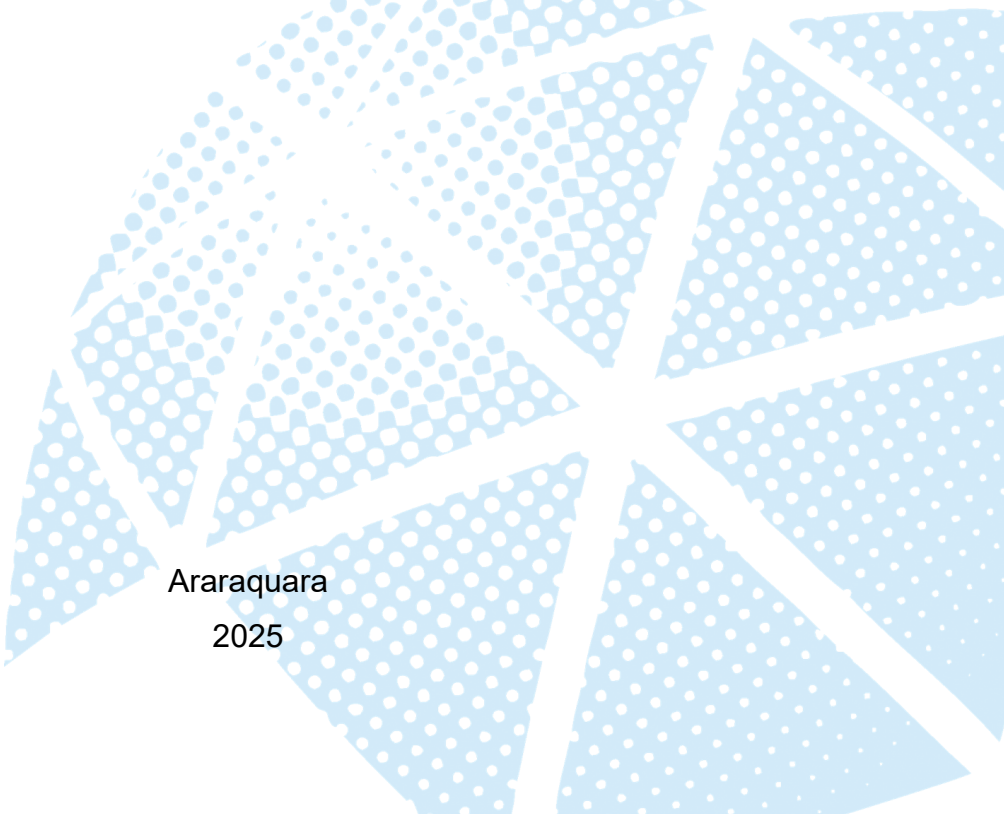


UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Campus de Araraquara

HELOISA AZANHA CAETANO

**AMIDO RETROGRADADO COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
FÁRMACOS DIRECIONADOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: Uma revisão da literatura**

Araraquara
2025



HELOISA AZANHA CAETANO

**AMIDO RETROGRADADO COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
FÁRMACOS DIRECIONADOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: Uma revisão da literatura**

Trabalho de conclusão de curso
apresentada à Universidade Estadual
Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências
Farmacêuticas, Araraquara, para obtenção
do título de Bacharela em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dr. Andréia Bagliotti
Meneguín

Araraquara
2025

C127a Caetano, Heloisa Azanha.
Amido retrogradado como sistema de liberação controlada de fármacos direcionados para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais: uma revisão da literatura / Heloisa Azanha Caetano. – Araraquara, 2025.
35 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara.

Orientadora: Andréia Bagliotti Meneguim.

1. Amido retrogradado. 2. Liberação controlada de fármacos. 3. Doenças inflamatórias intestinais. 4. Colite ulcerativa. 5. Crohn, Doença de. I. Meneguim, Andréia Bagliotti, orient. II. Título.

HELOISA AZANHA CAETANO

**AMIDO RETROGRADADO COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
FÁRMACOS DIRECIONADOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: Uma revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, para obtenção do título de Bacharela em Farmácia.

Data da defesa: 05/12/2025

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Andréia Bagliotti Meneguín
UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

Vinicius Martinho Borges Cardoso
UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

Ma. Maria Fernanda Ortolani Pollini
UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

Ana Beatriz Grotto Piperas
UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

Dra. Suzana Carvalho
UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

RESUMO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs), incluindo a doença de Crohn e a colite ulcerativa, são condições crônicas debilitantes que afetam o trato gastrointestinal. O tratamento eficaz dessas doenças requer a entrega direcionada de fármacos principalmente para o cólon, minimizando a exposição a outros tecidos e reduzindo os efeitos colaterais. O Amido Retrogradado (AR), uma forma modificada de amido que passou por um processo de gelatinização e retrogradação, demonstrou ser uma promissora matriz para a liberação controlada de fármacos no cólon. Nesta revisão da literatura, serão abordados temas como a preparação do AR, os mecanismos de liberação de fármacos baseados em AR, e os resultados de estudos pré-clínicos e clínicos que investigaram a eficácia desses sistemas no tratamento de DII.

Palavras-chave: amido retrogradado; liberação controlada de fármacos; doenças inflamatórias intestinais; colite ulcerativa; doença de crohn.

ABSTRACT

Inflammatory Bowel Diseases (IBD), including Crohn's disease and ulcerative colitis, are chronic debilitating conditions that affect the gastrointestinal tract. Effective treatment of these diseases requires targeted delivery of drugs to the intestine, minimizing exposure to other tissues and reducing side effects. Retrograded Starch (RS), a modified form of starch that has undergone a process of gelatinization and retrogradation, has proven to be a promising matrix for controlled drug delivery in the intestine. This literature review will address topics such as RS preparation, RS-based drug release mechanisms, and the results of preclinical and clinical studies investigating the efficacy of these systems in the treatment of IBD.

Keywords: retrograded starch; controlled drug release; inflammatory bowel diseases; ulcerative colitis; crohn's disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Locais de manifestações das DIIs	15
Figura 2 – Processo de retrogradação do amido	21

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Tratamentos DII: Medicamentos em uso, mecanismo de ação e efeitos colaterais	17
Quadro 2 – Sistemas de Liberação com AR para DIIs	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FU	5-Fluorouracil
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AR	Amido retrogradado
CDDS	Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos Direcionado Cólon
DC	Doença de crohn
DIIs	Doenças inflamatórias intestinais
DS	Diclofenaco Sódico
MLZ	Mesalazina
MN	Milho Normal
MPs	Micropartículas
NFC	Nanofibra de celulose
NPs de CS	Nanopartículas de Quitosana
P	Pectina
RCU	Colite ulcerativa
TGI	Trato gastrointestinal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	11
2.1	OBJETIVO GERAL	11
2.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS	11
3	METODOLOGIA.....	12
4.	REVISÃO DA LITERATURA.....	13
4.1.	DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: CONCEITOS GERAIS.	13
4.5.	TERAPIAS CONVENCIONAIS E LIMITAÇÕES	14
4.5.	AMIDO RETROGRADADO: PROPRIEDADES E OBTENÇÃO	18
4.5.	EVIDENCIAS PRÉ CLÍNICAS.....	21
4.5.	DISCUSSÃO CRÍTICA.....	28
5	CONCLUSÃO.....	30
6	REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

As DIIs, que englobam a Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa, são enfermidades crônicas que acometem o trato gastrointestinal, caracterizadas por processos inflamatórios recorrentes e de origem multifatorial, que causa diarreias e dores abdominais inicialmente e pode agravar com o tempo. Essas doenças apresentam crescimento significativo nas últimas décadas, especialmente em países em desenvolvimento, um reflexo das mudanças no estilo de vida, nas dietas ultraprocessadas, uso frequente de antibióticos e em fatores ambientais (NG *et al.*, 2017). Além dos impactos físicos, as DII comprometem de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes, influenciando em aspectos sociais, psicológicos e econômicos.

O tratamento convencional dessas condições envolve o uso de medicamentos como corticosteroides, imunossupressores e agentes biológicos, que atuam na modulação da resposta inflamatória e na indução ou manutenção da remissão (Torres *et al.*, 2020). No entanto, são consideráveis os efeitos colaterais causados por esses fármacos, sobretudo quando administrados por vias que conduzem ao efeito sistêmico, limitando sua eficácia e adesão terapêutica. Devido à alta absorção nas porções superiores do trato gastrointestinal (TGI), a maioria dos princípios ativos sofrem degradação antes de atingir o cólon, local de ação desejado, dificultando uma liberação direcionada e controlada.

Nesse cenário, cresce a busca por sistemas de liberação modificada do tipo cólon-específica capazes de transportar fármacos de maneira seletiva até o cólon, minimizando a exposição sistêmica e potencializando a eficácia terapêutica. De forma promissora, para compor tais sistemas, destaca-se o AR, uma forma modificada de amido obtida após processos de gelatinização e retrogradação, que resultam em uma estrutura semicristalina mais ordenada resistente à digestão enzimática no intestino delgado (Zhou *et al.*, 2013). Essa característica torna o AR um excelente polímero para a construção de carreadores de liberação cólon-específica, considerando que sua degradação ocorre predominantemente pela ação da microbiota colônica presente no intestino grosso.

O uso do AR como matriz para liberação controlada de fármacos representa um avanço promissor na área de tecnologia farmacêutica e terapêutica direcionada, podendo contribuir para regimes terapêuticos mais eficazes e seguros no

manejo das DII. Além disso, o caráter biocompatível, biodegradável e de baixo custo do amido favorece sua aplicação em larga escala, inclusive em formulações farmacêuticas industriais (Comunidade acadêmica médica, 2025).

Diante desse contexto, este projeto teve como objetivo revisar e sintetizar os avanços recentes relacionados ao uso do AR como uma plataforma promissora para sistemas de liberação controlada e direcionada de fármacos no tratamento das DIIs.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar e sintetizar os avanços científicos relacionados ao uso de AR como sistema de liberação controlada de fármacos direcionados ao tratamento de DIIs.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Descrever os conceitos fundamentais sobre DII, suas características clínicas e terapias convencionais;
- Apresentar os processos de obtenção e as propriedades estruturais e físico-químicas do AR;
- Analisar os mecanismos de liberação de fármacos baseados em AR e sua interação com a microbiota intestinal;
- Identificar os principais estudos pré-clínicos e que utilizaram AR como matriz de liberação controlada no tratamento de DII;
- Discutir os avanços, limitações e perspectivas futuras do uso de AR em sistemas farmacêuticos direcionados ao cólon.

3 METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão da literatura, escolhida por permitir uma análise crítica e abrangente de diferentes abordagens relacionadas ao tema, contemplando estudos experimentais, revisões sistemáticas e trabalhos de desenvolvimento farmacotécnico.

A busca bibliográfica foi realizada entre novembro de 2024 e setembro de 2025, em bases de dados científicas reconhecidas, incluindo PubMed, ScienceDirect, Scielo, Web of Science, ResearchGate e Google Scholar. Foram utilizados os seguintes descritores e combinações de palavras-chave: “amido retrogradado”, “retrograded starch”, “drug delivery systems”, “colon-specific drug delivery”, “inflammatory bowel disease”, “Crohn’s disease” e “ulcerative colitis”

Para essa pesquisa foram lidas 117 publicações, destas foram selecionados e incluídos artigos e resumos publicados entre 2000 e 2025, em português e inglês, que abordassem de forma direta ou indireta a utilização do AR em formulações farmacêuticas com potencial para liberação no cólon, estudos de caracterização físico-química, mecanismos de ação, ensaios in vitro e/ou in vivo, além de revisões relevantes sobre o tema. Foram excluídos trabalhos repetidos, estudos com foco exclusivamente alimentar (sem aplicação farmacêutica) e textos não científicos.

Após a busca, os artigos foram organizados em categorias correspondentes aos tópicos discutidos na seção de Revisão da Literatura:

1. Conceitos gerais sobre DII;
2. Terapias convencionais e suas limitações;
3. Características e obtenção do AR;
4. Aplicações do AR em sistemas de liberação controlada;
5. Evidências pré-clínicas.

A análise foi realizada de forma descritiva e interpretativa, buscando destacar avanços, limitações e perspectivas futuras. Não foi aplicado método de metanálise, uma vez que os estudos apresentam grande heterogeneidade metodológica.

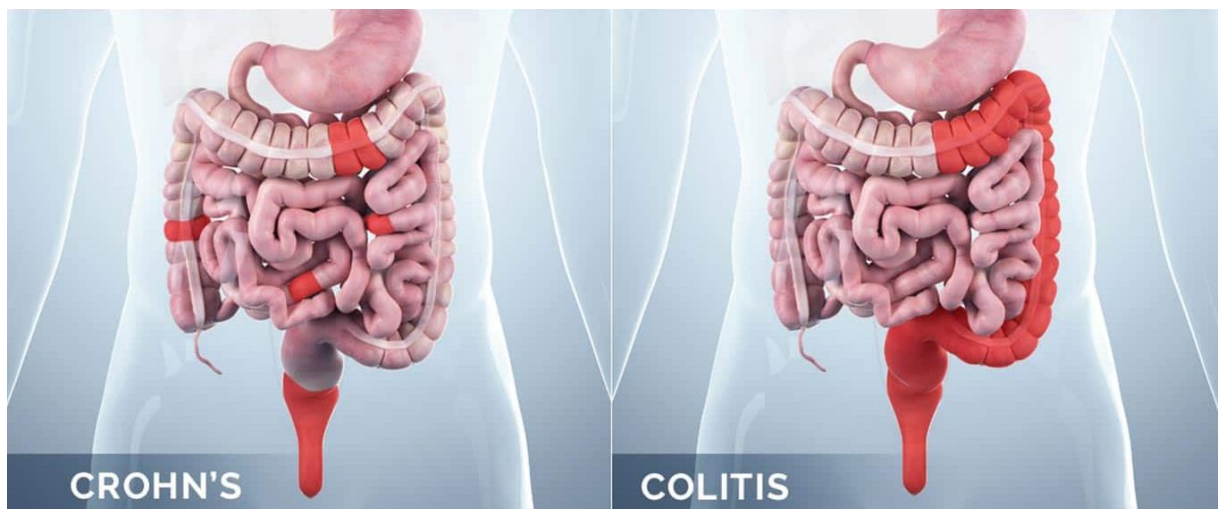
4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: CONCEITOS GERAIS

As DIIs constituem um importante problema de saúde pública em escala global, com crescimento progressivo de prevalência nas últimas décadas. Estudos epidemiológicos demonstram que essas enfermidades são mais prevalentes em regiões altamente industrializadas, como América do Norte, Europa e Oceania, onde fatores ambientais associados ao estilo de vida moderno parecem exercer papel relevante no seu desenvolvimento. Além disso, observa-se uma transição epidemiológica, com aumento significativo de casos em países previamente considerados de baixa incidência, refletindo mudanças socioeconômicas, urbanização e ocidentalização dos hábitos (Kaplan; NG, 2025).

Essas doenças caracterizam-se por recorrentes episódios de inflamação no trato gastrointestinal, desencadeado por uma resposta imune anormal a microflora intestinal (McDowell; Farooq; Haseeb, 2023). A DII possui dois segmentos idiopáticos, a Doença de Crohn (DC), que acomete qualquer segmento do trato digestivo, com predileção pelo íleo terminal e cólon, e a Colite Ulcerativa (RCU) que se limita ao colón e reto. Ambas possuem processos inflamatórios de intensidade variável, podendo causar diarreia crônica, dor abdominal, perda ponderal e manifestações extraintestinais (Torres *et al.*, 2020).

Figura 1 - Locais de manifestações das DIIs



Fonte: Wambia, (2022).

Apesar dos esforços contínuos de pesquisa, a etiologia da DII permanece inconclusiva, sendo que nenhuma causa isolada é universalmente identificada. Observa-se que fatores ambientais e genéticos desempenham papéis distintos nas suas manifestações. Além disso, a influência da dieta ainda é objeto de debate. No aspecto genético, o gene *CARD15* tem sido associado à DII, embora seu polimorfismo dificulte a previsão da área afetada no TGI. É importante notar que a contribuição genética parece ser mais pronunciada na DC em relação RCU (McDowell; Farooq; Haseeb, 2023).

Segundo McDowell e colaboradores, o sistema imunológico e a integridade da barreira intestinal são elementos cruciais na patogênese da DII. Em indivíduos saudáveis, o epitélio intestinal forma uma barreira com junções intercelulares seladas, impedindo a entrada de antígenos e bactérias. Contudo, na DII, essa função de barreira está comprometida, seja por um defeito primário ou como consequência de um processo inflamatório intenso, e o processo inflamatório varia significativamente entre a DC e RCU.

Na RCU, a inflamação é restrita à mucosa e submucosa, gerando edema, úlceras e sangramento, e tipicamente começa no reto, progredindo de forma contínua para o cólon proximal. Em contraste, a DC é caracterizada por um padrão de inflamação transmural, afetando todas as camadas do intestino, e por apresentar lesões salteadas, ou seja, descontínuas. Embora possa atingir qualquer segmento do TGI, o íleo e o cólon são os locais mais comuns. As complicações da DC incluem o desenvolvimento de estenoses e fístulas, sendo a preservação do reto uma característica comum, apesar da alta frequência de complicações anorretais. A cronicidade de ambas as doenças pode levar a alterações estruturais severas, como o enrijecimento e encurtamento do cólon, evidenciados em exames de imagem (McDowell; Farooq; Haseeb, 2023).

4.5. TERAPIAS CONVENCIONAIS E LIMITAÇÕES

Os tratamentos tradicionais disponíveis para DII são adaptados a gravidade dos sintomas, e possuem uma variedade de agentes farmacológicos com diferentes mecanismos de ação, sendo que a maioria dos medicamentos é administrada por via oral ou parenteral para obter um efeito sistêmico, ou por supositórios para ação local. Entre os mais utilizados destacam-se os aminosalicilatos, corticosteroides,

administrados principalmente em fases inflamatórias agudas, por ser um anti-inflamatório sistêmico potente, porém devem ser evitados a longo prazo em decorrência dos efeitos colaterais, os imunossupressores usados para a manutenção da remissão e para a redução da dependência dos corticoides, e os agentes biológicos, indicados para casos moderados a graves (Teruel *et al.*, 2020).

Apesar dos avanços terapêuticos, essas abordagens apresentam limitações significativas, como baixa biodisponibilidade local de alguns fármacos, ocorrência de efeitos adversos sistêmicos, desenvolvimento de resistência ou perda de resposta aos biológicos e necessidade de regimes de administração complexos (Lamb *et al.*, 2019). Além disso, muitos princípios ativos sofrem degradação na região do TGI antes de atingir o cólon, o que dificulta a obtenção de concentrações eficazes no local da inflamação. Destaca-se também que o tratamento não é curativo, e a recorrência dos surtos compromete significativamente a qualidade de vida, podendo, em casos graves, levar à hospitalização, tratamentos agressivos ou cirurgia (Lamb *et al.*, 2019).

A procura por novos sistemas de liberação controlada de fármacos direcionados ao cólon (CDDS) aumentou nos últimos anos, uma vez que o cólon foi reconhecido como uma alternativa positiva como alvo local, melhorando os resultados de diversos fármacos e patologias (Teruel *et al.*, 2020). Entre as principais vantagens do CDDS destacam-se a redução dos efeitos adversos, em decorrência da menor absorção sistêmica dos fármacos, a necessidade de menores doses terapêuticas devido à maior concentração do fármaco nos tecidos intestinais inflamados e, conseqüentemente, a melhora na adesão ao tratamento pelos pacientes (Teruel *et al.*, 2020).

A ausência de uma cura definitiva para a DII ressalta a importância do tratamento farmacológico para o controle dos sintomas e a prevenção de complicações. A escolha do esquema terapêutico é personalizada considerando a gravidade, e extensão e o fenótipo da doença. Para oferecer uma visão completa das estratégias terapêuticas atuais, a Tabela 1 apresenta os diferentes tipos de medicamentos empregados no tratamento da DII, expondo seus mecanismos de ação no processo inflamatório e os principais efeitos colaterais associados ao seu uso.

Quadro 1 – Tratamentos DII: Medicamentos em uso, mecanismo de ação e efeitos colaterais

Tipo de tratamento	Medicamentos em uso	Mecanismo de ação	Efeitos colaterais
Aminossacilatos	Mesalazina Olsalazina Balsalazida Sulfasalazina	A inibição de IL-1, TNF-alfa e fator ativador plaquetário (FAP) diminui a secreção de anticorpos.	Dor de cabeça, tontura, dispepsia, dor epigástrica, dor abdominal, náusea, vômito e diarreia.
Imunomoduladores	Azatioprina 6-mercaptopurina Metotrexato	Bloqueio do novo caminho de síntese de purina	Fezes pretas e pegajosas, sangramento nas gengivas, dor no peito, febre, calafrios, glândulas inchadas, dor, tosse e fraqueza.
Corticoesteróides	Prednisona Metilprednisolona Hidrocortisona Budesonida	Bloqueio da fosfolipase A2 na cascata do ácido araquidônico, alterando o equilíbrio entre prostaglandinas e leucotrienos; estimulação da apoptose de linfócitos da lâmina própria; supressão da transcrição de citocinas	Face da lua cheia, dificuldade de cicatrização, acne, distúrbios do sono e do humor, intolerância à glicose, osteoporose, osteonecrose, catarata subcapsular, miopatia, infecções, insuficiência adrenal aguda, mialgia, mal estar, artralgia ou hipertensão intracraniana e

			síndrome do pseudorreumatismo.
Agentes biológicos: Drogas anti-citocinas	Infliximabe Adalimumabe Certolizumabe-pegol Golimumabe Ustequinumabe (fase 3)	Indução de apoptose em células pró-inflamatórias; ligação específica ao TNF-alfa, bloqueio da interação do receptor.	Dor abdominal ou estomacal, dor no peito, calafrios, tosse, tontura, desmaio, dor de cabeça, coceira, dor muscular, congestão nasal, náusea, espirros, fraqueza, vômito, urina com sangue, rachaduras na pele, diarreia, febre, abscesso, dor nas costas ou nas laterais, dor óssea ou articular, constipação, edema facial, sensação geral de mal estar, hérnia, batimento cardíaco irregular, sangramento incomum, perda de peso, aumento do risco de reativação da tuberculose latente e aumento do risco de

			desenvolver infecções e linfoma.
Agentes biológicos: Molécula de adesão antitelular	Vedolizumabe Natalizumabe	Inibição da migração.	Nasofaringite, dor de cabeça e dor abdominal, aumento de risco de infecções, infecções graves e leucoencefalopatia multifocal progressiva (natalizumabe).

Fonte: Adaptado de Mattos *et al* (2015).

4.5. AMIDO RETROGRADADO: PROPRIEDADES E OBTENÇÃO

O amido é um polissacarídeo amplamente distribuído na natureza, constituído por unidades de glicose organizadas em duas frações estruturais distintas: a amilose, de cadeia predominantemente linear, e a amilopectina, de estrutura altamente ramificada. Devido às variações estruturais e físico-químicas, parte do amido não é digerida no intestino delgado, sendo denominada AR. Esse tipo de amido apresenta comportamento fisiológico semelhante ao das fibras alimentares, resistindo à ação das enzimas digestivas e alcançando o cólon praticamente intacto, onde pode exercer efeitos benéficos à saúde intestinal (Wang *et al.*, 2023).

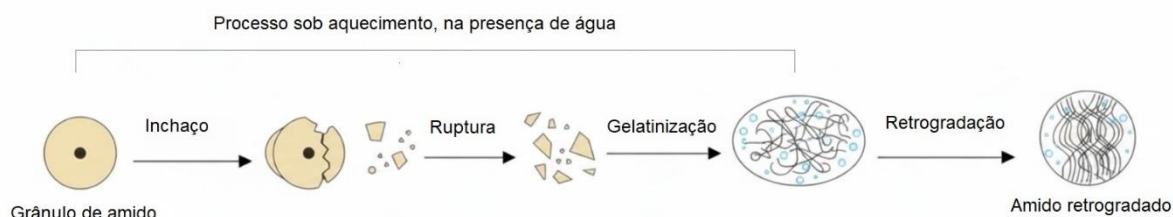
O AR é classificado em cinco tipos (AR1 a AR5), de acordo com sua origem e mecanismo de resistência à digestão. O AR1 corresponde ao amido fisicamente

encapsulado em estruturas vegetais, como paredes celulares e proteínas, comum em grãos e leguminosas pouco processados. O AR2 refere-se ao amido granular cru, com elevada cristalinidade, encontrado principalmente em batatas e bananas verdes, sendo sensível ao calor. O AR3, foco deste estudo, é obtido por meio da retrogradação do amido após gelatinização e subsequente resfriamento, resultando em uma estrutura mais organizada e resistente à hidrólise enzimática. Já o AR4 compreende amidos quimicamente modificados, enquanto o AR5 consiste em complexos formados entre amido e ácidos graxos, que dificultam a penetração de água e a ação da amilase. (Wang *et al.*, 2023).

Os amidos apresentam características promissoras para aplicações farmacêuticas, como a fácil modificação estrutural, alta estabilidade, segurança, ausência de toxicidade e boa capacidade de formação de filmes. Essas propriedades favorecem seu uso em sistemas de liberação de fármacos direcionados, porém, por ser altamente suscetível à digestão enzimática e ao meio ácido das áreas superiores do TGI, representa uma limitação importante (Chen *et al.*, 2007). Para contornar essa limitação, torna-se necessário modificar sua estrutura, de modo a torná-lo mais resistente à degradação enzimática e capaz de manter suas propriedades funcionais por mais tempo no organismo.

Quando o amido é aquecido em água, seus grânulos incham absorvendo o líquido, formando uma pasta espessa. Nesse processo, conhecido como gelatinização do amido, ocorre a fusão dos cristais, o desenrolamento das hélices duplas e a quebra das ligações de hidrogênio, resultando na perda da estrutura semicristalina característica dos grânulos intactos (Wang *et al.*, 2015). Ao ser resfriado ou armazenado após a gelatinização, as cadeias de amilose e amilopectina começam a se reorganizar e se associar novamente, formando novas estruturas parcialmente ordenadas (Zhou *et al.*, 2013). Esse fenômeno dá origem ao AR, uma forma modificada do amido que apresenta organização molecular mais estável e semicristalina, o que reduz sua suscetibilidade à ação das enzimas digestivas, tornando-o resistente à digestão na porção superior do TGI.

Figura 2 – Processo de retrogradação do amido.



Fonte: Adaptado de TROVATTI (2017).

A retrogradação do amido é, portanto, um processo de reorganização molecular controlada, capaz de transformar um polímero amplamente digerível em um material funcional de grande relevância para aplicações farmacêuticas. A formação dessas estruturas semicristalinas torna o amido resistente à digestão no estômago, seguindo direto para o cólon, para ser fermentado pelas bactérias da microbiota, como as polissacaridases, gerando ácidos graxos de cadeia curta, com destaque para o butirato que não apenas nutre as células do cólon, mas também estimula o crescimento de bactérias benéficas, como lactobacilos e bifidobactérias. Por essa característica de só ser degradado no cólon, o AR mostra-se um candidato mais eficiente para ser usado no desenvolvimento de sistemas que levam o medicamento diretamente para essa região, onde a microbiota intestinal é utilizada como gatilho para liberação do fármaco, em relação a métodos atuais baseados em tempo ou pH (Ab'lah *et al*, 2018).

Nos últimos anos, diversos sistemas sensíveis à ação enzimática foram desenvolvidos com o objetivo de explorar a microbiota colônica para promover a liberação localizada de fármacos. Nesse contexto, micro e nanopartículas poliméricas têm sido formuladas a partir de polímeros degradáveis por enzimas específicas do cólon, permitindo que o fármaco seja liberado apenas após a degradação do material. Estratégia semelhante é observada nos pró-fármacos, que se tornam ativos apenas após a quebra de determinadas ligações químicas mediada por essas enzimas, como ocorre com os grupos azo. Um exemplo clássico é o do AR, que, ao chegar intacto ao cólon, sofre fermentação pela microbiota anaeróbia, liberando o princípio ativo de forma direcionada (Teruel *et al*; Chen *et al*, 2018)

A eficácia dos sistemas de liberação controlada baseados em AR está diretamente relacionada às características estruturais desse polímero e ao ambiente fisiológico do TGI. O AR, ao apresentar uma estrutura semicristalina compacta, resiste

à digestão pelas enzimas endógenas no estômago e no intestino delgado, permitindo que a formulação chegue praticamente intacta à região do cólon (ZHOU *et al*, 2013).

No cólon, a microbiota intestinal é protagonista em relação ao mecanismo de liberação. As bactérias da microbiota são responsáveis por produzirem enzimas amilolíticas capazes de degradar a matriz de AR, liberando gradualmente o fármaco incorporado.

Além disso, o AR pode promover fermentação colônica, resultando na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como butirato, propionato e acetato. Essas substâncias exercem efeitos benéficos sobre a mucosa intestinal, incluindo ação anti-inflamatória e manutenção da integridade da barreira epitelial (Louis *et al.*, 2014). Assim, além de funcionar como veículo de liberação direcionada, o AR pode exercer um efeito terapêutico adicional na mucosa colônica, potencializando a eficácia do tratamento.

Em suma, o mecanismo de ação dos sistemas à base de AR combina barreira física no intestino proximal com degradação enzimática específica no cólon, garantindo liberação controlada, localizada e eficiente.

4.5. EVIDENCIAS PRÉ CLINICAS

Segundo o estudo de Cardoso e colaboradora (2023), as micropartículas (MPs) elaboradas a partir de AR, pectina (P) e nanofibras de celulose (NFC) representam uma estratégia promissora para o tratamento das DIIs, ao possibilitarem a liberação cólon-específica da mesalazina (MLZ). Obtidas por spray drying, as MPs apresentaram alta eficiência de encapsulação (~95%), boa biocompatibilidade (viabilidade celular acima de 84%) e mucoadesão expressiva (~3,4 N). Esses resultados indicam que o sistema é capaz de reter o fármaco de forma estável, aderir eficientemente à mucosa colônica e liberar o princípio ativo de modo controlado no sítio inflamatório. Observou-se ainda que o aumento da proporção de NFC (50%) intensificou a mucoadesividade e reduziu a permeação intestinal da MLZ, favorecendo sua ação tópica e minimizando a absorção sistêmica, característica desejável para evitar efeitos adversos e aumentar a concentração do fármaco no cólon.

A ausência de correlação direta entre mucoadesão e permeação reforça o objetivo principal do estudo, de promover a liberação localizada e prolongada da MLZ

no cólon. Essa característica é particularmente vantajosa em pacientes com DII, que frequentemente apresentam tempo de trânsito intestinal acelerado, o que prejudica a ação de medicamentos convencionais. Além disso, o uso do spray drying como método de obtenção se destaca pela sua reprodutibilidade, viabilidade industrial e aplicabilidade em larga escala, consolidando as MPs de AR/P/NFC como uma abordagem tecnológica inovadora e segura, capaz de oferecer maior eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais associados à terapia convencional.

Em estudo conduzido por Meneguín *et al*, (2021), NFC foram utilizadas como nanoreforço em uma matriz composta por AR e P, com o objetivo de otimizar suas propriedades específicas para liberação no cólon. Os resultados mostraram que, embora o grau de retrogradação do amido tenha variado de 32 a 73%, a adição de NFC reduziu discretamente o rendimento de AR, resultado que se relaciona à diminuição da cristalinidade promovida pela presença das nanofibras *in situ*. A análise térmica de calorimetria exploratória diferencial (DSC) evidenciou que a P contribuiu para o aumento da estabilidade térmica do sistema, reforçando a sinergia entre os componentes. Através de um planejamento fatorial, as condições de secagem por atomização foram otimizadas, permitindo a obtenção de pós com alto rendimento (57%), baixo teor de umidade (1,2%) e morfologia esférica uniforme entre 1 e 10 µm, observada por microscopia eletrônica de varredura (FEG-SEM). As micropartículas carregadas com ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) apresentaram alta eficiência de encapsulamento (16–98%) e carga de fármaco (1,97–26,63%), demonstrando a capacidade do sistema em reter o princípio ativo de forma eficaz. Além disso, a incorporação de NFC permitiu que a maior parte da liberação ocorresse apenas no cólon, devido a redução da liberação exacerbada na porção superior do TGI, o que é altamente desejável no tratamento das DIIs. A secagem por atomização é um processo progressivo e amplamente implementado nas indústrias farmacêuticas, e os resultados obtidos confirmam o potencial dessas micropartículas como uma alternativa tecnológica segura, eficaz e viável para a liberação direcionada de fármacos.

Segundo estudo de Lopes (2023), o desenvolvimento de micropartículas para liberação cólon-específica mostrou-se uma estratégia promissora para o tratamento da RCU, uma doença inflamatória crônica que afeta o cólon e o reto. O pesquisador propôs a co-encapsulação do probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG e do anti-inflamatório MLZ em micropartículas produzidas por spray-drying, utilizando

AR, P e NFC como matriz. A formulação apresentou alta eficiência de encapsulação (até 81,5%) e boa viabilidade do probiótico mesmo após armazenamento, além de resistência em meio ácido e liberação controlada do fármaco preferencialmente nas regiões intestinal e colônica. As análises físico-químicas demonstraram manutenção das propriedades estruturais dos componentes e adequada mucoadesão, especialmente em condições de secagem mais amenas. Esses resultados indicam que o sistema desenvolvido pode reduzir os efeitos adversos da MLZ e otimizar sua ação terapêutica no cólon.

Cardoso (2024) investigou a produção de micropartículas colón-específicas e mucoadesivas para a liberação localizada de MLZ em tratamento para doença inflamatória intestinal. O estudo utilizou partículas, obtidas por spray-drying de AR, pectina de alto grau de metoxilação e NFC, e o objetivo do estudo foi avaliar se a utilização dessa pectina mais hidrofóbica resultaria em um maior controle da liberação exacerbada na porção superior do TGI. A eficiência de encapsulação alcançou cerca de 29 %, com teor de fármaco de 15 mg/100 mg de micropartículas, e os ensaios de mucoadesão demonstraram alta adesão ao modelo de mucina, variando de 3,97 a 4,73 N conforme a quantidade de NFC incorporada. A presença de NFC influenciou a absorção de líquidos e o perfil de liberação em meio ácido: micropartículas com menor concentração de NFC (10%) liberaram apenas 34 % de MLZ após 120 minutos, enquanto concentrações maiores (15–25%) aumentaram a taxa de liberação, refletindo maior interação com o meio. Esses achados indicam que o sistema desenvolvido combina liberação controlada, adesão eficiente à mucosa e proteção do fármaco durante o trânsito gástrico, representando uma estratégia promissora para otimizar a ação terapêutica localizada e reduzir efeitos adversos associados a MLZ no tratamento da DII.

Um estudo de Recife *et al*, (2017) apresenta evidências pré-clínicas *in vitro* que atestam o potencial promissor do AR, especialmente em combinação com a P, como um excipiente bio-orientado para sistemas de liberação modificada, especificamente para liberação controlada do Diclofenaco Sódico (DS). O teor de AR foi maximizado, atingindo 76,55% nas amostras obtidas por ciclos térmicos alternados, um aumento notável em relação aos 57,07% do amido original, o que se traduz diretamente em maior resistência à digestão gástrica. Clinicamente relevante, o tempo necessário para a liberação de 80% do fármaco foi substancialmente estendido, chegando a 210 minutos para a matriz AR/P, contrastando com os 120

minutos observados para o amido de alta amilose puro, confirmando assim o controle cinético de liberação dependente do pH e o potencial desse excipiente para o direcionamento do fármaco ao cólon.

Uma pesquisa conduzida por Santos *et al*, (2021) apresenta uma estratégia de encapsulamento de Nanopartículas de Quitosana (NPs de CS) contendo 5-fluorouracil (5-FU) dentro de MPs de AR/P altamente eficaz para o direcionamento de quimioterápicos ao cólon. As evidências *in vitro* revelaram um controle superior na cinética de liberação do 5-FU, com uma redução significativa de 53% nas taxas de liberação em meio ácido (simulando o estômago), indicando que o sistema de AR/P protegeu o fármaco da degradação precoce. Além disso, a avaliação da biodistribuição *in vivo* em camundongos validou essa proteção, enquanto os NPs de CS livres mostraram uma rápida absorção sistêmica e acúmulo não específico nos rins e corrente sanguínea, o sistema multiparticulado AR/P carregado com NPs de CS impediu esse acúmulo indesejado no sangue ou em órgãos de depuração. Isso sugere que a degradação das MPs de AR/P pela microbiota colônica, e não pela acidez do TGI superior, foi decisiva para a liberação direcionada, prevenindo a absorção sistêmica não específica do agente quimioterápico. Este achado representa um avanço significativo para a terapia do câncer colorretal, pois confirma a viabilidade de um sistema oral que protege o ativo ao longo do TGI e garante sua liberação precisamente no local de ação.

Koev *et al*, (2022) oferece uma perspectiva sobre como a escolha da fonte de amido pode modular com precisão o perfil farmacocinético, fornecendo uma base sólida para o desenvolvimento de terapias colônicas direcionadas. A pesquisa expõe a relação direta entre o teor de amilose e a integridade estrutural: os hidrogéis de Amido de Alta Amilose (Hylon VII - H7) demonstraram uma degradação significativamente mais lenta do que os de Milho Normal (MN), perdendo sua estabilidade estrutural entre 24 e 48 horas de fermentação, em contraste com a quebra mais rápida do MN, que ocorreu entre 12 e 24 horas. Essa resistência superior do H7 garantiu uma liberação do fármaco (como 5-FU ou Doxorrubicina) na fase colônica a uma taxa mais gradual (0,63% a 2,1% por hora), enquanto o MN, com menor amilose e maior degradação, exibiu uma taxa mais rápida, de 1,25% a 3% por hora. Adicionalmente, o estudo confirmou que os hidrogéis de MN levaram à produção de mais AGCCs pela microbiota colônica, com uma proporção de 50:25:25 (Acetato:Propionato:Butirato). Essa capacidade de regular a taxa de liberação e o

impacto na microbiota através da escolha do amido valida a tese de que esses hidrogéis podem ser desenhados para fornecer janelas terapêuticas mais longas, com liberação lenta e sustentada, um perfil ideal para o tratamento de condições crônicas como a DC e o câncer colorretal.

Os estudos detalhados nesta seção demonstram a robustez do AR, frequentemente combinado a outros polissacarídeos, como plataforma para a liberação colônica de fármacos no contexto das DIIs. Para facilitar a visualização e comparação das estratégias de formulação, dos fármacos empregados, dos polímeros auxiliares e dos principais resultados obtidos na literatura explorada, as evidências estão sintetizadas no Quadro 2.

Quadro 2 - Sistemas de Liberação com AR para DIIs

Tipo de Sistema de Liberação	Polímero(s) Adicional(is)	Fármaco (ou composto ativo)	Resultados principais	Referência
MPs obtidas por Spray Drying	P e NFC	MLZ	Biocompatível; Mucoadesiva; Baixa permeação intestinal; Redução de absorção sistêmica.	Cardoso et al., 2023. Micropartículas Cólono-Específicas Mucoadesivas Contendo Mesalazina: Uma nova Alternativa de Tratamento Para as Doenças Inflamatórias Intestinais. XI Congresso Farmacêutico e VII Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 1, 2023.
MPs obtidas por Spray Drying	P e NFC	MLZ	Otimização do spray drying;	Meneguín et al., (2021). Nanofibras de celulose melhoram o desempenho

			Redução liberação exacerbada.	de micropartículas de amido/pectina retrogradadas para administração de 5-ASA específica para o cólon. <i>Pharmaceutics</i> , 13 (9), 1515.
MPs obtidas por Spray Drying	P e NFC	MLZ e L. rhamnosus GG (Probiótico)	Boa viabilidade do probiótico; Liberação controlada do fármaco.	LOPES, S.A. Co- encapsulação de ácido 5- aminosalicílico e probióticos em micropartículas cólon- específicas de amido retrogradado/pectina e otimizadas com nanofibras de celulose para o tratamento de colite ulcerativa . 131 f. 2023
MPs obtidas por Spray Drying	Pectina de alto grau de metoxilação e NFC	MLZ.	Alta mucoadesão . A NFC protegeu o fármaco no TGI superior.	CARDOSO, V. M. B. (2024) Influência da pectina de alto grau de metoxilação na obtenção de micropartículas de amido retrogradado/nanofibras de celulose como potencial estratégia para liberação colônica do 5- ASA no tratamento da doença inflamatória intestinal. Unesp.br.

Comprimido (Matriz Hidrofílica)	P	DS (anti- inflamatório)	AR3/P controlou a taxa de liberação do fármaco.	RECIFE, Ana Cristina Diniz et al. Evaluation of retrograded starch as excipient for controlled release matrix tablets. Journal of Drug Delivery Science and Technology, [s. l.], v. 40, p. 83-94, 2017.
MPs (Sistema Nanopartícul a em Micropartícul a)	NPs de CS e P	5-FU	AR/P protegeu as NPs no TGI superior, Prevenção da absorção sistêmica indesejada das NPs. AR/P como carreador para liberar nanopartícul as no cólon.	Dos Santos, A. M. et al, (2021). Understanding the role of colon-specific microparticles based on retrograded starch/pectin in the delivery of chitosan nanoparticles along the gastrointestinal tract. <i>European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V</i> , 158, 371–378.

Hidrogel de Amido Retrogradado (AR3)	Nenhum (Amido de Milho Normal - NM ou Alto Teor de Amilose - H7)	5FU) e Doxorrubina (DOX)	Os hidrogéis resistiram à digestão enzimática do TGI superior. O Amido de Alto Teor de Amilose (H7) demonstrou maior estabilidade estrutural no cólon.	KOEV, Todor T. et al. Starch hydrogels as targeted colonic drug delivery vehicles. Carbohydrate Polymers, [s. l.], v. 289, p. 119413, 2022.
--------------------------------------	--	--------------------------	--	---

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

4.5. DISCUSSÃO CRÍTICA

A utilização do AR como sistema de liberação controlada de fármacos representa uma estratégia inovadora e sustentável para o tratamento de DILs. Ao longo dos últimos anos, estudos pré-clínicos têm demonstrado resultados consistentes no direcionamento cólon-específico, no controle da cinética de liberação e na melhora dos parâmetros clínicos em modelos animais (Montroy et al, 2020).

Uma das principais vantagens do AR é sua origem natural, ampla disponibilidade, baixo custo e excelente biocompatibilidade, fatores que favorecem sua aplicação em larga escala. Ainda, a capacidade da microbiota intestinal de decompor seletivamente promove um mecanismo de liberação passivo, dispensando o uso de revestimentos entéricos caros ou dependentes de pH.

Nos tratamentos das DILs, a associação do amido retrogradado com outros polímeros naturais, como a pectina, tem sido amplamente explorada como estratégia para o desenvolvimento de sistemas de liberação colón-específicos. Embora o AR apresente elevada resistência à digestão enzimática, sua combinação com polímeros sensíveis à microbiota colônica potencializa a proteção do fármaco ao longo do trato gastrointestinal superior. A pectina, por exemplo, é pouco degradada no estômago e

no intestino delgado, mas sofre fermentação pela microbiota do cólon, favorecendo a liberação do fármaco no local de inflamação. Dessa forma, a formação de sistemas poliméricos combinados permite maior controle da liberação, aumento da estabilidade da formulação e melhor direcionamento do fármaco às regiões afetadas pelas DIIs, reduzindo efeitos sistêmicos e potencializando a eficácia terapêutica

Contudo, ainda existem desafios importantes a serem superados. A heterogeneidade da microbiota intestinal entre indivíduos pode influenciar significativamente a taxa de degradação do AR e, consequentemente, a liberação do fármaco. Fatores como dieta, uso prévio de antibióticos e condições patológicas podem alterar esse perfil, gerando variabilidade terapêutica (Louis et al., 2014). Além disso, os métodos de preparação e caracterização do AR ainda carecem de padronização robusta, o que dificulta a comparação direta entre estudos.

Do ponto de vista regulatório e clínico, observa-se que a maioria das pesquisas ainda se concentra em ensaios in vitro ou modelos animais, havendo poucos estudos clínicos de maior escala. Para que os sistemas à base de AR possam ser incorporados à prática farmacêutica, são necessárias investigações clínicas multicêntricas, que avaliem eficácia, segurança e reprodutibilidade em populações humanas diversas (Montroy et al, 2020).

Outro ponto relevante diz respeito à possibilidade de combinação do AR com outros polímeros ou tecnologias, como nanopartículas, filmes gastro-resistentes ou sistemas mucoadesivos, de forma a ajustar a liberação e adequar o tratamento ao perfil do paciente e às características do fármaco. Essas estratégias híbridas têm se apresentado como tendência promissora para futuras formulações.

5 CONCLUSÃO

As DIIs continuam representando um grande desafio clínico e terapêutico, demandando abordagens inovadoras que conciliem eficácia, segurança e direcionamento específico. Nesse contexto, o AR surge como uma alternativa tecnológica de destaque, combinando propriedades físico-químicas favoráveis, biodegradabilidade e capacidade de liberação cólon-específica mediada pela microbiota intestinal.

A literatura científica revisada demonstra que os sistemas de liberação baseados em AR apresentam potencial significativo para melhorar a biodisponibilidade local de fármacos, reduzir efeitos adversos sistêmicos e otimizar o manejo terapêutico das DII. Embora os resultados pré-clínicos sejam promissores, a consolidação dessa estratégia depende de ensaios clínicos abrangentes, padronização dos métodos de produção e caracterização do AR, além do desenvolvimento de formulações farmacêuticas estáveis e escalonáveis.

Portanto, a aplicação do AR como sistema de liberação controlada representa uma fronteira relevante na área farmacêutica, abrindo caminhos para terapias mais eficazes, acessíveis e direcionadas, com impacto potencial na qualidade de vida dos pacientes acometidos por DII.

6 REFERÊNCIAS

- AB'LAH, N. N. et al. Development of resistant corn starch for use as an oral colon-specific nanoparticulate drug carrier. **Pure and Applied Chemistry**, [s. l.], v. 90, n. 6, p. 1073-1084, 2018.
- ABRAHAM, C.; CHO, J. H. Inflammatory bowel disease. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 361, n. 21, p. 2066–2078, 2009.
- CARDOSO, V. M. B. **Influência da pectina de alto grau de metoxilação na obtenção de micropartículas de amido retrogradado/nanofibras de celulose como potencial estratégia para liberação colônica do 5-ASA no tratamento da doença inflamatória intestinal**. 2024. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/items/f76a36a9-2e33-4899-801f-21dc70332a33>. Acesso em: 12 ago. 2025.
- CARDOSO, V. M. B.; MENEGUIN, A. B. Micropartículas cólon-específicas mucoadesivas contendo mesalazina: uma nova alternativa de tratamento para as doenças inflamatórias intestinais. **XI Congresso Farmacêutico e VII Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia**, 2023. v. 1, n. 1, p. 1.
- CHEN, J. et al. Starch film-coated microparticles for oral colon-specific drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 191, p. 242–254, 2018.
- CHEN, L. et al. Resistant starch as a carrier for oral colon-targeting drug matrix system. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 11, p. 2199–2203, 2007.
- COMUNIDADE ACADEMIA MÉDICA. **Evolução Global da Doença Inflamatória Intestinal**. Academia Médica, 2025. Disponível em: <https://academiamedica.com.br/blog/evolucao-global-da-doenca-inflamatoria-intestinal>. Acesso em: 15 ago. 2025.
- KOEV, Todor T. et al. Starch hydrogels as targeted colonic drug delivery vehicles. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 289, p. 119413, 2022.
- LAMB, C. A. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, [s. l.], v. 68, n. 3, p. s1–s106, 2019.
- LOPES, S. A. **Co-encapsulação de ácido 5-aminosalicílico e probióticos em micropartículas cólon-específicas de amido retrogradado/pectina e otimizadas com nanofibras de celulose para o tratamento de colite ulcerativa**. 2023. 131 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Araraquara, 2023.
- LOUIS, P.; HOLD, G. L.; FLINT, H. J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], v. 12, n. 10, p. 661–672, 2014.

MATTOS, B. R. R. et al. Inflammatory Bowel Disease: An Overview of Immune Mechanisms and Biological Treatments. **Mediators of Inflammation**, [s. l.], v. 2015, p. 1-11, 2015.

MCDOWELL, C.; FAROOQ, U.; HASEEB, M. **Inflammatory bowel disease**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470312/>. Acesso em: 25 set. 2025.

MENEGUIN, A. B. et al. Nanofibras de celulose melhoram o desempenho de micropartículas de amido/pectina retrogradadas para administração de 5-ASA específica para o cólon. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 13, n. 9, p. 1515, 2021.

MONTROY, J. et al. The effects of resistant starches on inflammatory bowel disease in preclinical and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. **BMC Gastroenterology**, [s. l.], v. 20, n. 372, 2020.

NG, S. C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population based studies. **The Lancet**, [s. l.], v. 390, n. 10114, p. 2769–2778, 2017.

RECIFE, A. C. D. et al. Evaluation of retrograded starch as excipient for controlled release matrix tablets. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 40, p. 83-94, 2017.

SANTOS, A. M. et al. Understanding the role of colon-specific microparticles based on retrograded starch/pectin in the delivery of chitosan nanoparticles along the gastrointestinal tract. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [s. l.], v. 158, p. 371–378, 2021.

TERUEL, A. H. et al. New Insights of Oral Colonic Drug Delivery Systems for Inflammatory Bowel Disease Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 18, p. 6502, 2020.

TORRES, J. et al. Crohn's disease. **The Lancet**, Londres, v. 389, n. 10080, p. 1741-1755, 2017.

TROVATTI, E. et al. Biopolímeros: Aplicações Farmacêuticas e Biomédicas. **Eclética Química Journal**, [s. l.], v. 42, p. 8-32, 2017.

WAMBIA, D. **Colite Ulcerativa X Doença de Crohn: Qual é a diferença?**. Blog Dor Crônica, 2025. Disponível em: <https://www.dorcronica.blog.br/colite-ulcerativa-x-doenca-de-crohn/>. Acesso em: 25 set. 2025.

WANG, S. et al. Starch Retrogradation: A Comprehensive Review. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 568-585, 2015.

WANG, Z. et al. Synthesis and Functions of Resistant Starch. **Advances in Nutrition**, Bethesda, v. 14, n. 5, p. 1131–1144, 2023.

ZENG, L. et al. Papel imunomodulador dos metabólitos microbianos intestinais: insights mecanicistas e fronteiras terapêuticas. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], 2025.

ZHOU, X. et al. In vitro analyses of resistant starch in retrograded waxy and normal corn starches. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 55, p. 113-117, 2013.