



Amanda Natalina de Faria
(Organizadora)

Princípios Físico - Químicos em Farmácia

Atena
Editora
Ano 2019



Amanda Natalina de Faria
(Organizadora)

Princípios Físico - Químicos em Farmácia


Ano 2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Natália Sandrini
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Faria – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie di Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
P954	Princípios físico-químicos em farmácia [recurso eletrônico] / Organizadora Amanda Natalina de Faria. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. Formato: PDF. Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de acesso: World Wide Web. Inclui bibliografia. ISBN 978-85-7247-741-3 DOI 10.22533/at.ed.413190511 1. Farmácia – Pesquisa – Brasil. 2. Química farmacêutica. I.Faria, Amanda Natalina de. CDD 615
Elaborado por Maurício Amormino Júnior CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

O e-book “Princípios Físico-Químicos em Farmácia” é uma obra composta por 16 capítulos onde foram abordados trabalhos, pesquisas e revisões de literatura acerca de diferentes aspectos da aplicação de propriedades físico químicas de produtos e atividades farmacêuticas.

O objetivo principal desta publicação foi dar visibilidade a estudos desenvolvidos em diversas Instituições de Ensino Superior e Pesquisa do Brasil, com o foco voltado aos processos físico químicos no desenvolvimento de metodologias inovadoras, qualidade, validação, análise de plantas medicinais do país, suas moléculas ativas, entre outros.

A riqueza da diversidade de plantas brasileiras e suas análises tornam-se um atrativo à parte neste livro, onde espécies como a *Morus nigra*, *Helianthus annuus*, *Platonia insignis* Mart, *Theobroma cacao* L., *Theobroma grandiflorum*, *Astrocaryum murumuru* Mart e óleos essenciais são mostrados e enaltecem os conhecimentos regionais.

Assim, diversos assuntos foram discutidos e aprofundados nos capítulos deste e-book, com a finalidade de divulgar o conhecimento científico aos pesquisadores nacionais com o respaldo e incentivo da Editora Atena, cujo empenho para a divulgação científica torna-se cada vez mais notável.

Amanda Natalina de Faria

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ALCALOIDES DO GÊNERO <i>Senna</i> E POTENCIAL FARMACOLÓGICO	
Lucivania Rodrigues dos Santos	
Adonias Almeida Carvalho	
Rodrigo Ferreira Santiago	
Mariana Helena Chaves	
DOI 10.22533/at.ed.4131905111	
CAPÍTULO 2	14
ANÁLISE COMPARATIVA DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS E ORGANOLÉPTICOS DE SABONETES LÍQUIDOS ÍNTIMOS	
Juliana Ramos da Silva	
Bruna Linhares Prado	
Olindina Ferreira Melo	
DOI 10.22533/at.ed.4131905112	
CAPÍTULO 3	34
AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO DO RADIOFÁRMACO (¹⁸ F-FDG) FLUORDESOXIGLICOSE EM USUÁRIOS DE FÁRMACOS HIPOGLICEMIANTES	
Josênia Maria Sousa Leandro	
Dênis Rômulo Leite Furtado	
Antônio Jose Araújo Lima	
Ronaldo Silva Júnior	
Lillian Lettiere Bezerra Lemos Marques	
Marconi de Jesus Santos	
DOI 10.22533/at.ed.4131905113	
CAPÍTULO 4	46
AVALIAÇÃO <i>IN VITRO</i> DA ATIVIDADE DA FOSFOLIPASE EM ISOLADOS DE CANDIDÚRIA EM HOSPITAL DO CENTRO-SUL DO PARANÁ	
Marcos Ereno Auler	
Lais de Almeida	
Francieli Gesleine Capote Bonato	
Natália Valendorf Pires	
Kelly Cristina Michalczyzyn	
Any de Castro	
DOI 10.22533/at.ed.4131905114	
CAPÍTULO 5	58
CARACTERIZAÇÃO FARMACOGNÓSTICA DE <i>Morus nigra</i> L.	
Nathália Andrezza Carvalho de Souza	
Pedrita Alves Sampaio	
Tarcísio Cícero de Lima Araújo	
Hyany Andreysa Pereira Teixeira	
José Marcos Teixeira de Alencar Filho	
Emanuella Chiara Valença Pereira	
Isabela Araujo e Amariz	
Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida	
Larissa Araújo Rolim	
DOI 10.22533/at.ed.4131905115	

CAPÍTULO 6 68

ESTUDO DE ESTABILIDADE E AVALIAÇÃO DA ACEITABILIDADE SENSORIAL DE CREMES FORMULADOS COM ÓLEO DE GIRASSOL

Marcela Aparecida Duarte
Iara Lúcia Tescarollo

DOI 10.22533/at.ed.4131905116

CAPÍTULO 7 85

ESTUDO DE FORMULAÇÃO E EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE NITROFURANTOÍNA OBTIDA A PARTIR DE CÁPSULAS PREPARADAS EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO DA CIDADE DE DIVINÓPOLIS

Lucas Antônio Pereira dos Santos
Caroline Cristina Gomes da Silva
Carlos Eduardo de Matos Jensen
Marina Vieira
Douglas Costa Malta
Deborah Fernandes Rodrigues

DOI 10.22533/at.ed.4131905117

CAPÍTULO 8 95

MANTEIGAS DA AMAZÔNIA E OS SEUS FRUTOS: CONHECIMENTO POPULAR, COMPOSIÇÃO QUÍMICA, PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E APLICAÇÃO FARMACÊUTICA

Ygor Jessé Ramos
Douglas Dourado
Lorrynne Oliveira-Souza
Leonardo de Souza Carvalho
Gilberto do Carmo Oliveira
Claudete da Costa-Oliveira
Karen Lorena Oliveira-Silva
Rudá Antas Pereira
João Carlos Silva
Anna Carina Antunes e Defaveri

DOI 10.22533/at.ed.4131905118

CAPÍTULO 9 111

OCORRÊNCIA DO FÁRMACO DICLOFENACO SÓDICO EM ÁGUAS SUPERFICIAIS DE UM RIO NO OESTE DO ESTADO DO PARANÁ

Helder Lopes Vasconcelos
Leilane Elisa Romano Xavier
Cristiane Lurdes Paloschi
Gabriela Záttera

DOI 10.22533/at.ed.4131905119

CAPÍTULO 10 121

PARADIGMAS DO ENSINO: ABORDAGEM NA FARMACOTERAPIA DA SEPTICEMIA EM LABORATÓRIO DE SIMULAÇÃO REALÍSTICA NO 7º SEMESTRE DO CURSO DE MEDICINA ATRAVÉS DE PRÁTICAS PEDAGÓGICAS ATIVAS

Carlos Eduardo Pulz Araujo
Iara Lúcia Tescarollo
Juliana Seraphim Piera

DOI 10.22533/at.ed.41319051110

CAPÍTULO 11 129

PRÁTICAS PEDAGÓGICAS ATIVAS EM LABORATÓRIO DE SIMULAÇÃO REALÍSTICA NO CURSO DE FARMÁCIA: INTOXICAÇÃO POR AGENTES ORGANOFOSFORADOS

Carlos Eduardo Pulz Araujo
Iara Lúcia Tescarollo
Juliana Seraphim Piera

DOI 10.22533/at.ed.41319051111

CAPÍTULO 12 136

QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES: BUSCA DA QUALIDADE NO ÂMBITO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lucas Antônio Pereira dos Santos
Aline Gabriela Passos Goulart
Carlos Eduardo de Matos Jensen
Marina Vieira
Douglas Costa Malta
Deborah Fernandes Rodrigues
Letícia Fagundes Papa
Caroline Cristina Gomes da Silva
Marcel Alexandre Formaggio de Moraes Junior

DOI 10.22533/at.ed.41319051112

CAPÍTULO 13 147

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS DIFERENTES MÉTODOS DE EXTRAÇÃO DE ÓLEO ESSENCIAL

Thalita Moreira Marques
Flávio Mendes de Souza
Marcelo José Costa Lima Espinheira

DOI 10.22533/at.ed.41319051113

CAPÍTULO 14 155

RINITE MEDICAMENTOSA PELO USO INDISCRIMINADO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS

Iala Thais de Sousa Morais
Amanda Leticia Rodrigues Luz
Verônica Lorranny Lima Araújo
Sâmia Moreira de Andrade
Alexandre Cardoso dos Reis
Jeremias Morais Ribeiro
Maria das Graças Mesquita Silva
Kallyne Zilmar Cunha Bastos
Ana Caroline da Silva
Maria Clara Nolasco Alves Barbosa
Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês
Manoel Pinheiro Lucio Neto

DOI 10.22533/at.ed.41319051114

CAPÍTULO 15 160

TECNOLOGIA DE LIPOSSOMOS APLICADA AOS SISTEMAS DE FORMULAÇÕES DE MEDICAMENTOS

Camila Fabiano de Freitas
Wilker Caetano
Noboru Hioka
Vagner Roberto Batistela

DOI 10.22533/at.ed.41319051115

CAPÍTULO 16 176

TRATAMENTO DA ENXAQUECA COM A TOXINA BOTULÍNICA

Amanda Leticia Rodrigues Luz
Iala Thais de Sousa Moraes
Mikhael de Sousa Freitas
Graziely Thamara Rodrigues Guerra
Sâmia Moreira de Andrade
José Lopes Pereira Júnior
Maria Clara Nolasco Alves Barbosa
Daniel Pires
Maurício Jammes de Sousa Silva
Vanessa da Silva Matos Galvão
Tatiany Oliveira Brito
Joubert Aires de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.41319051116

SOBRE A ORGANIZADORA..... 182

ÍNDICE REMISSIVO 183

AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA ATIVIDADE DA FOSFOLIPASE EM ISOLADOS DE CANDIDÚRIA EM HOSPITAL DO CENTRO-SUL DO PARANÁ

Marcos Ereno Auler

Universidade Estadual do Centro-Oeste do
Paraná, UNICENTRO
Departamento de Farmácia
Guarapuava, Paraná

Lais de Almeida

Universidade Estadual do Centro-Oeste do
Paraná, UNICENTRO
Departamento de Farmácia
Guarapuava, Paraná

Francieli Gesleine Capote Bonato

Universidade Estadual do Centro-Oeste do
Paraná, UNICENTRO
Departamento de Farmácia
Guarapuava, Paraná

Natália Valendorf Pires

Universidade Estadual do Centro-Oeste do
Paraná, UNICENTRO
Programa de Pós-Graduação em Nanociência e
Biociências
Guarapuava, Paraná

Kelly Cristina Michalczyzyn

Universidade Estadual do Centro-Oeste do
Paraná, UNICENTRO
Departamento de Farmácia
Guarapuava, Paraná

Any de Castro

Universidade Estadual do Centro-Oeste do
Paraná, UNICENTRO
Departamento de Farmácia
Guarapuava, Paraná

RESUMO: Dentre os fatores de virulência produzidos por leveduras do gênero *Candida* destaca-se a enzima fosfolipase que tem sido amplamente estudada, exercendo importante papel na patogênese da candidúria. O objetivo do presente trabalho foi determinar a atividade enzimática da fosfolipase em 92 cepas de *Candida* spp isoladas de pacientes com candidúria internados no Hospital Santa Tereza no município de Guarapuava – PR no período de 2014 - 2016. A atividade da enzima foi mensurada como fortemente positiva, positiva e negativa. A análise taxonômica mostrou que 52 (56,53%) dos isolados foram *C. albicans*, 26 (28,26%) *C. glabrata*, 11 (11,96%) *C. tropicalis*, 2 (2,17%) *C. guilliermondii* e 1 (1,08%) *C. krusei*. Nossos resultados mostraram que 52,18% dos isolados apresentaram alguma atividade para a enzima fosfolipase. Destes, 79% foram observados em *C. albicans* e 21% não-*albicans*. Entretanto apresentaram atividade fortemente positiva 22,83% dos isolados, com valor médio de ($P_z=0,55$), sendo 15,22% para *C. albicans* e 7,61% não-*albicans*. Com relação atividade positiva da enzima fosfolipase foram observados em 29,35% dos isolados, sendo 26,09% em *C. albicans* e 3,26% em isolados não-*albicans*. Entretanto não apresentaram atividade para a enzima fosfolipase 47,82% dos isolados, sendo 15,22% *C. albicans* e 32,61% não-*albicans*. Nossos resultados mostraram

que *C. albicans* foi a espécie mais frequentemente isolada. A atividade da enzima fosfolipase foi observada em boa parte dos isolados sendo *C. albicans* a espécie com maior atividade enzimática.

PALAVRAS-CHAVE: Candidúria, Fosfolipase, Virulência

IN VITRO EVALUATION OF PHOSPHOLIPASE ACTIVITY IN ISOLATES OF CANDIDURIA IN HOSPITAL OF SOUTH-CENTER PARANÁ

ABSTRACT: Among the virulence factors produced by yeasts of the *Candida* genus, the phospholipase enzyme has been extensively studied, and plays an important role in the pathogenesis of candiduria. The objective of the present study was to determine the enzymatic activity of phospholipase in 92 strains of *Candida* spp isolated from patients with candiduria hospitalized at Santa Tereza Hospital in the city of Guarapuava - PR in the period of 2014 - 2016. The activity of the enzyme was measured as positively positive and negative. The taxonomic analysis showed that 52 (56.53%) of the isolates were *C. albicans*, 26 (28.26%) *C. glabrata*, 11 (11.96%) *C. tropicalis*, 2 (2.17%) *C. guilliermondii* and 1 (1.08%) *C. krusei*. Our results showed that 52.18% of the isolates showed some activity for the phospholipase enzyme. Of these, 79% were observed in *C. albicans* and 21% non-*albicans*. However, 21.74% of the isolates had a mean positive activity ($P_z = 0.55$), 15.22% for *C. albicans* and 7.61% non-*albicans*. Positive activity of the phospholipase enzyme was observed in 29.35% of the isolates, with 26.09% in *C. albicans* and 7.61% in non-*albicans* isolates. However, there were no activity for the phospholipase enzyme, 47.82% of the isolates, being 15.22% *C. albicans* and 32.61% non-*albicans*. Our results showed that *C. albicans* was the most frequently isolated species. The activity of the phospholipase enzyme was observed in most of the isolates being *C. albicans* to the species with the highest enzymatic activity.

KEYWORDS: Candiduria, Phospholipase, Virulence

1 | INTRODUÇÃO

A importância clínica das infecções causadas por fungos aumentou de modo substancial nas últimas décadas, representando uma das principais causas de morte principalmente em pacientes hospitalizados com sistema imunológico deprimido (MCNEIL et al., 2001; GARBEE, et al., 2017). Estima-se que mais de 1,7 bilhão de pessoas no mundo todo sejam acometidas com algum tipo de infecção fúngica e em torno 1,5 milhões de mortes anuais ocorram principalmente devido as infecções fúngicas invasivas (HAVLICKOVA et al., 2008; BROWN et al., 2012). Além disso essas patologias podem apresentar grande dificuldade de diagnóstico e estão associadas a altos índices de mortalidade o que piora o cenário dessas infecções (BROWN et al., 2012; SANGUINETTI et al., 2019).

Dentre os tipos de infecções fúngicas podemos destacar a candidúria que é uma infecção fúngica causada por espécies do gênero *Candida*. O termo candidúria

permanece bastante controverso pois sua interpretação pode refletir uma série de possibilidades clínicas, incluindo colonização, infecção urinária ou doença sistêmica por *Candida* spp (COLOMBO; GUIMARAES, 2007). Essa patologia é rara em pacientes saudáveis, mas relativamente frequente em pacientes hospitalizados, principalmente em pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI) (KAUFFMAN et al., 2000; DA SILVA et al., 2007; BUKHARY, 2008; HE et al., 2019).

Estas infecções são consideradas como uma das principais causas de morbidade em pacientes hospitalizados. Dentre os agentes causadores dessas infecções podemos destacar os germes bacterianos, contudo leveduras do gênero *Candida* spp tem apresentado relevância no cenário epidemiológico (SOBEL; LUNDSTROM, 2001; KSYCKI; NAMIAS, 2009).

Considerando que nos últimos anos têm-se observado um aumento de infecções causadas por estas leveduras, principalmente em pacientes imunocomprometidos, o estudo dos fatores de virulência tem importância multifatorial, uma vez que podem estar associados com a evolução e gravidade da infecção (GROLL; LUMB, 2012; WACHTLER et al., 2012; IRFAN et al., 2017). Sem dúvida a patogenicidade destas infecções está intimamente relacionada à expressão dos fatores de virulência, dentre eles, a liberação de enzimas extracelulares como a fosfolipase. Essa enzima apresenta grande importância no processo infeccioso, pois acredita-se que atue facilitando o poder invasor do microrganismo, interferindo no metabolismo celular levando a lise de fosfolípidios na membrana celular do hospedeiro (GHANNOUM, 2000; YING; CHUNYANG, 2012; FATAHINIA et al., 2017; DABIRI et al., 2018).

Diante do exposto o presente trabalho teve por objetivo analisar a atividade enzimática da fosfolipase em isolados de candidúria a fim de verificar a capacidade patogênica dessas leveduras neste sítio de isolamento.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

Leveduras Isoladas

Foram estudadas 92 cepas de *Candida* spp isoladas de pacientes com sintomas de infecção urinária internados no Hospital Santa Tereza de Guarapuava, Paraná, durante o período de 2014 a 2016. As cepas foram mantidas criopreservadas no Laboratório de Micologia Clínica e Pesquisa de Fungos Patogênicos da Universidade Estadual do Centro-Oeste até análise dos dados. O projeto foi aprovado pelo COMEP da UNICENTRO Parecer número 608.947.

Taxonomia das leveduras Isoladas

Realizou-se a taxonomia das amostras em processo de criopreservação a partir de repique em ágar Sabouraud Dextrose (ASD) com crescimento de 48-72 horas a 37° C. Na sequência, as leveduras isoladas foram estudadas quanto às suas características macroscópicas e microscópicas, reprodutivas e fisiológicas, como teste do tubo germinativo, microcultivo e auxanograma a partir do exame direto da colônia, de acordo com os métodos preconizados por Kurtzman (MACKENZIE, 1962; FREYDIERE; GUINET, 1997; KURTZMAN et al., 2011).

Determinação da atividade enzimática da fosfolipase (PRICE et al.,1982, WILLIAMSON et al., 1986)

Meio ágar-fosfolipase	
Peptona (Difco).....	10,0 g
Glicose (Synth).....	20,0 g
Cloreto de sódio (Reagen).....	57,3 g
Cloreto de cálcio (Reagen).....	0,55 g
Ágar (Difco).....	20,0 g
Água destilada.....	1000,0 mL
Emulsão da gema de ovo a 50%	
Gema de ovo.....	80,0 g
Solução fisiológica.....	80,0 mL

Após aquecimento para dissolução dos ingredientes, o meio foi esterilizado em autoclave a 120° C por 15 minutos. Depois resfriado a 50° C e adicionado ao mesmo 160,0 mL de emulsão de ovo a 50% (80g de gema de ovo homogeneizada com 80,0 mL de solução fisiológica estéril, em frascos com pérolas de vidro estéreis) o meio foi distribuído em placas de Petri estéreis.

Leitura do teste

As amostras foram repicadas com alça de platina em pontos equidistantes no meio de ágar-fosfolipase, tendo no centro o controle positivo. As placas contendo quatro inóculos de diferentes cultivos permaneceram incubadas a 37°C, durante quatro dias. A presença da enzima foi observada pela formação de uma zona opaca ao redor da colônia da levedura (precipitação de cálcio), e a atividade enzimática foi medida de acordo com a técnica de PRICE et al (1982) através de um valor PZ

conforme a Tabela (01).

PZ	Atividade Enzimática
=1,0	Negativa
= 0,64 < 1,0	Positiva
< 0,64	Fortemente Positiva

Tabela 01- Atividade enzimática conforme o Pz

Análise estatística dos resultados

A análise estatística foi realizada utilizando o software Graph-Pad Prism versão 6.0, os dados foram analisados pela média entre os valores das duplicadas obtidas entre as cepas no teste de fosfolipase. A análise estatística entre as amostras com resultado fortemente positivas, positivas e negativas foram analisados por ANOVA one way. Os resultados encontram-se como média \pm desvio padrão da média e a associação estatística foi considerada para $p < 0,05$ como significativa.

3 | RESULTADOS

Das 92 leveduras isoladas de pacientes com candidúria internados no hospital, foram identificadas as seguintes espécies; 56,53% (n=52) de *C. albicans*; 28,26% (n=26) *C. glabrata*; 11,96% (n=11) *C. tropicalis*; 2,17% (n=2) *C. guilliermondii* e 1,08% (n=1) *C. krusei* (Figura 02).

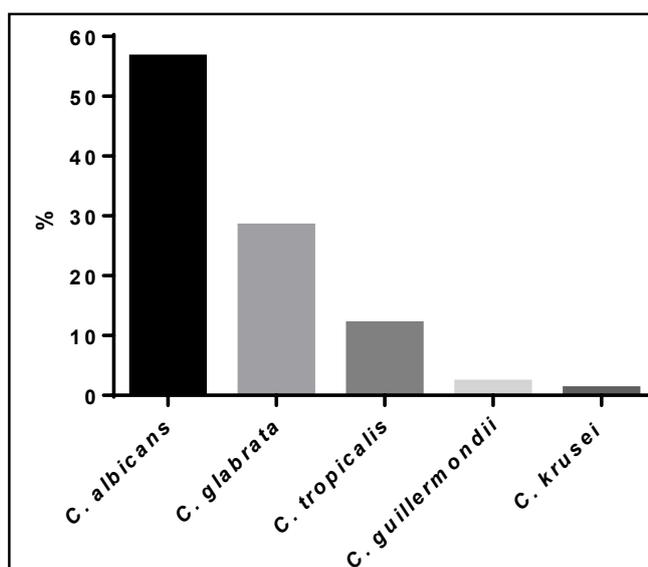


Figura 01- Distribuição das espécies de *Candida* sp isoladas de pacientes com candidúria em Hospital do município de Guarapuava-PR (2014-2016)

Com relação a expressão da atividade enzimática da fosfolipase em isolados de candidúria, observamos que foi detectada em 52,18% (n=48) das 92 cepas estudadas. A atividade da enzima é mostrada na Figura 03. Apresentaram atividade fortemente positiva 22,83% dos isolados, com valor médio de $Pz=0,55 \pm 0,09$ (0,21 - 0,64), sendo 15,22% para *C. albicans* e 7,61% não-*albicans*.

Com relação a atividade positiva da enzima fosfolipase foram observados em 29,35% do total dos isolados, sendo 26,09% em *C. albicans* e 3,26% em isolados não-*albicans* sendo a média do Pz foi $0,80 \pm 0,9$ (0,70 - 0,89). Observamos que houve diferença significativa entre os grupos ($p < 0,0001$) conforme (Figura 04).

Nossos resultados indicaram que a maioria dos isolados de *C. albicans* 79% (n=38/52) apresentaram alguma atividade para a enzima fosfolipase. Já isolados não-*albicans* apresentaram apenas 21% (10/40) de alguma atividade para a enzima.

Analisando as espécies não-*albicans* observamos que houve alguma atividade enzimática em 45% (5/11) de *C. tropicalis*, 50% (1/2) de *C. guillemondii*, 15,3% (4/26) de *C. glabrata*. Diferenças significativas foram observadas entre as diversas atividades da enzima fosfolipase em *C. albicans* e *C. tropicalis* $p < 0,0001$ (Tabela 02).

<i>Candida</i> spp.	Fortemente Positiva	Valor de PZ		Positiva	Valor de PZ		Negativa	Valor de PZ		Valor de p
		N (%)	M		DP	N (%)		M	DP	
<i>C. albicans</i>	14 (15,22)	0,57	0,05	24 (26,09)	0,79	0,06	14 (15,22)	1	0,00	< 0,0001
<i>C. glabrata</i>	3 (3,26)	0,60	0,05	1 (1,09)	0,84	*	22 (23,91)	1	0,00	-
<i>C. guillemondii</i>	1 (1,09)	0,60	*	0 (0,00)	0,00	0,00	1 (1,09)	1	0,00	-
<i>C. tropicalis</i>	3 (3,26)	0,41	0,17	2 (2,17)	0,76	0,06	6 (6,52)	1	0,00	< 0,0001
<i>C. krusei</i>	0 (0,00)	0,00	0,00	0 (0,00)	0,00	0,00	1 (1,09)	1	0,00	-
Total	21 (22,83%)	0,55	0,09	27 (29,35%)	0,80	0,06	44 (9,6%)	1	0,00	-

Tabela 02- Atividade da enzima fosfolipase em isolados de candidúria

M- média; DP- desvio padrão; *não se aplica.

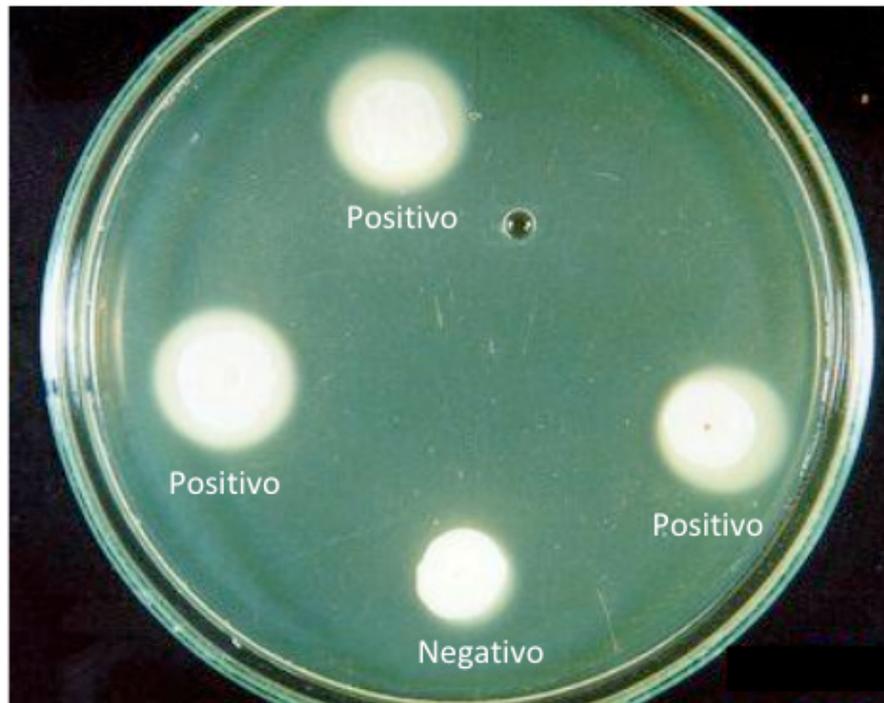


Figura 02- Determinação da atividade da enzima fosfolipase em isolados de candidúria.

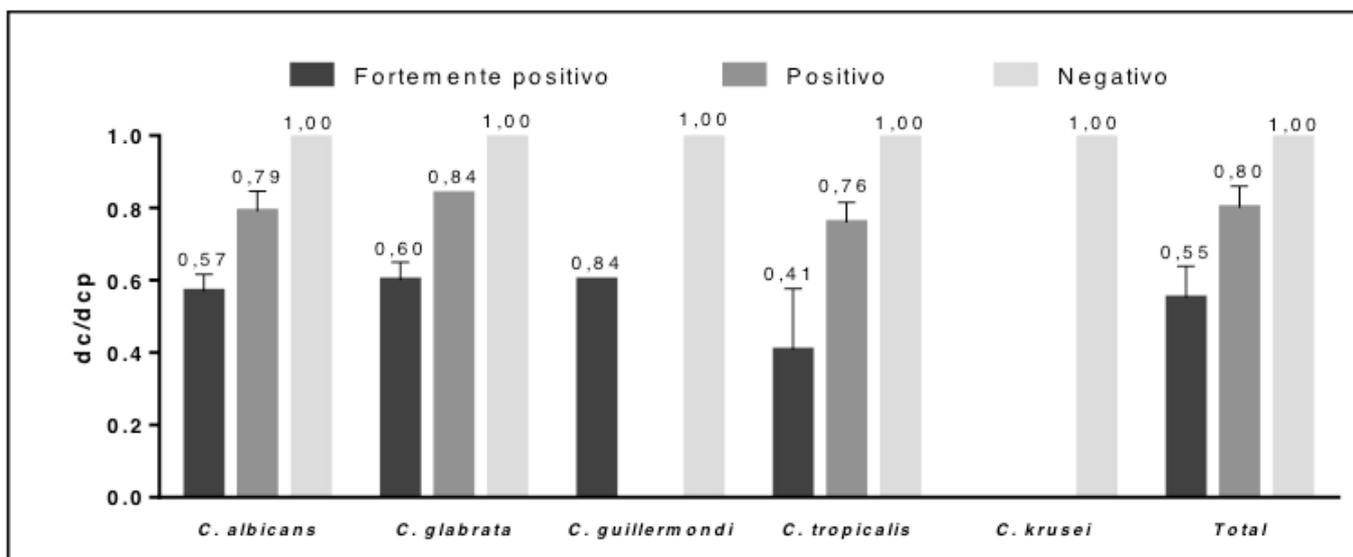


Figura 03- Valor médio de PZ entre as espécies de *Candida* sp. isoladas de pacientes com candidúria.

4 | DISCUSSÃO

A importância clínica das infecções causadas por fungos aumentou de modo substancial nas últimas décadas, com destaque para as infecções nosocomiais, sendo o trato urinário uma das regiões mais afetadas (SINGLA et al., 2012; HE et al., 2019). Além disso, casos de candidúria tem sido cada vez mais observados, embora a significado da presença da *Candida* na urina ainda seja bastante discutido e controverso (CARVALHO et al., 2001; BUKHARY, 2008; ACHKAR; FRIES, 2010).

A candidúria é uma infecção bastante preocupante principalmente em pacientes

hospitalizados, imunocomprometidos, com uso de cateteres vesicais, em UTIs, tratamento prolongado com antibióticos de amplo espectro e diabéticos nos quais se tem observado incidência crescente, daí a necessidade de compreender seus mecanismos de patogenicidade (YASHAVANTH et al. 2013; GARDNER et al., 2014; SOHAIL et al., 2015; ALFOUZAN; DHAR, 2017).

Um dos fatores de virulência que apresenta destaque na patogenicidade da *Candida* é a fosfolipase uma enzima hidrolítica capaz de degradar fosfolípidos dos tecidos do hospedeiro (NIEWERTH; KORTING, 2001; SCHALLER et al., 2005).

Em nosso trabalho avaliamos 92 isolados de casos de candidúria isolados de pacientes internados no hospital. Nossos resultados mostraram que *C. albicans* foi a espécie que apresentou a maior frequência 56,53%, seguida de 28,26% (n=26) *C. glabrata*; 11,96% (n=11) *C. tropicalis*; 2,17% (n=2) *C. guilliermondii* e 1,08% (n=1) *C. krusei*, o que corrobora com os resultados encontrados no estudo de Silva e colaboradores (2007) em que *C. albicans* esteve presente em 56% dos isolados de urina do Hospital Público de São Paulo.

Resultados semelhantes foram encontrados no trabalho de Zarei-Mahmoudabadi e colaboradores (2012) em dois hospitais de Ahvaz no Irã. Dos 744 pacientes hospitalizados 16,5% tiveram cultura positiva para fungos. *C. albicans* esteve presente em 53,3% dos isolados, enquanto que isolados não-*albicans* foram; *C. glabrata* (24,4%), *C. tropicalis* (3,7%), *C. krusei* (2,2%) e *Candida sp* (15,6%). Também no estudo multicêntrico realizado por Sutcu e colaboradores (2016) em crianças com infecções hospitalares na Turquia casos de candidúria representaram 33,6% das infecções enquanto que candidemia foi a infecção mais frequente (50,7%). No entanto, *C. albicans* foi a espécie mais isolada em todos os tipos de infecção, estando presente em 47% dos isolados.

Em estudo prospectivo realizado por Mythreyi e Jyoti (2015) em um hospital em Bengaluru das 100 amostras de infecções do trato urinário, *Candida sp* foi isolada somente em 26% dos casos, entretanto a maioria espécies isoladas foram espécies não-*albicans* 61,53%.

No presente estudo a produção da enzima fosfolipase esteve presente em 52,18% das cepas isoladas, sendo 79% em *C. albicans* e 21% não-*albicans*. A atividade fortemente positiva e positiva foi maior em *C. albicans* sendo 15,22% e 26,09% respectivamente, enquanto que a atividade negativa foi mais frequente em *C. glabrata* 23,91% (Tabela 2).

Resultados semelhantes em que *C. albicans* representou a espécie com maior capacidade fosfolípica foram encontrados no estudo de Silva e colaboradores (2007), onde 53,23% dos isolados produziram a enzima, sendo 42,39% *C. albicans* e 10,87% não-*albicans*.

No estudo de Udayalaxmi e D'Souza (2014) com 3001 amostras de urina em um hospital na Índia, 1,3% foram positivas para *Candida sp*, destas 22% tiveram atividade positiva para a fosfolipase, sendo 52,5% em *C.albicans*, 15,8% em *C.*

tropicalis e 22,2% em *C. krusei*. *C. glabrata* apresentou atividade negativa nesse estudo, este fato pode estar associado às suas características fenotípicas negativa de filamentação. Este fato também foi observado por Theiss e colaboradores (2006) caracterizaram um grupo de genes de PLB (fosfolipase B) e revelaram que o aumento da filamentação e alterações nos estímulos fisiológicos ambientais estão associados com o aumento da expressão da fosfolipase B. No trabalho realizado por Alenzi (2016) em pacientes com e sem obstrução uropatogênica em um centro de atenção primária da Arábia Saudita, das 100 amostras de urina avaliadas, 27 foram positivas para candidúria, destas 44% produziram fosfolipase sendo em 50% das *C. albicans* e 41% das não-*albicans*.

No estudo de Ying e Chunyang (2011), observaram a correlação entre a expressão da enzima fosfolipase em cepas resistentes ao fluconazol. Nestes isolados a atividade positiva de fosfolipase esteve presente em 80% dos cepas com valor médio de Pz entre $0,78 \pm 0,055$. Valor semelhante encontrados em nosso estudo onde o valor médio de Pz com atividade positiva para fosfolipase foi de $0,80 \pm 0,06$ (Figura 04).

Em nosso trabalho observamos que a espécie *C. albicans* apresentou a maior incidência entre os isolados de candidúria. Verificamos também que *C. albicans* foi a espécie que apresentou a maior atividade enzimática para a fosfolipase, sugerindo que essa capacidade de virulência pode estar associada a sua maior incidência.

Considerando o aumento da patogenicidade e conseqüentemente a mortalidade associada as infecções invasivas o estudo dos fatores de virulência vêm sendo analisados como possíveis alvos farmacológicos. Kumar e Shukla (2009) observaram a correlação entre resistência e aumento de fator de virulência quando induziram cepas a resistência para anfotericina B e avaliaram a atividade das enzimas como fosfolipase e proteinase onde observaram aumento da atividade enzimática.

5 | CONCLUSÃO

A partir deste estudo, pode-se concluir que os fatores de virulência estão intimamente relacionados à patogenicidade das infecções urinárias por *Candida*. Observamos que *C. albicans* foi a espécie mais frequente e também a com maior atividade para enzima fosfolipase. Dessa forma avaliar a expressão destes fatores poderá auxiliar a compreensão dessas infecções.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Fundação Araucária pelo suporte financeiro e a colaboração do Hospital São Vicente de Guarapuava/PR.

REFERÊNCIAS

- ACHKAR, J. M.; FRIES, B.C. **Candida infections of the genitourinary tract.** Clin Microbiol Rev. Washington, v. 23, n. 2, p. 253-273, 2010.
- ALENZI, F. Q. **Virulence factors of Candida species isolated from patients with urinary tract infection and obstructive uropathy.** Pakistan Journal of Medical Sciences, v. 32, n.1, p. 143-146, 2016.
- ALFOUZAN, W. A.; DHAR, R. **Candiduria: Evidence-based approach to management, are we there yet?** Journal Mycologie Medicale, v. 27, n. 3, p. 293-302, 2017.
- BROWN, G. D.; DENNING, D. W.; GOW, N. A.; LEVITZ, S. M.; NETEA, M.G.; WHITE, T.C. **Hidden killers: human fungal infections.** Science Translational Medicine, v. 4, n. 165, p. 165rv13-165rv13, 2012.
- BUKHARY, Z. A. **Candiduria: a review of clinical significance and management.** Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, v. 19, n. 3, p. 350-360, 2008.
- CARVALHO, M.; GUIMARAES, C. M.; MAYER JR.; BORDIGNON, G. P; QUEIROZ-TELLES, F. **Hospital-associated funguria: analysis of risk factors, clinical presentation and outcome.** Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 5, n. 6, p. 313-318, 2001.
- COLOMBO, A. L.; GUIMARAES, T. **Candiduria: a clinical and therapeutic approach.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 40, n. 3, p. 332-337, 2007.
- DA SILVA, E. H.; RUIZ, L. D. A.; MATSUMOTO, F. E.; AULER, M. E.; GIUDICE, M.C.; MOREIRA, D.; SZESZS, W.; PAULA, C.R. **Candiduria in a public hospital of Sao Paulo (1999-2004): characteristics of the yeast isolates.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 49, n. 6, p. 349-353, 2007.
- DABIRI, S.; SHAMS-GHAHFAROKHI, M.; RAZZAGHI-ABYANEH, M. **Comparative analysis of proteinase, phospholipase, hydrophobicity and biofilm forming ability in Candida species isolated from clinical specimens.** Journal de Mycologie Médicale, v. 28, n. 3, p. 437-442, 2018.
- FATAHINIA, M.; HALVAEEZADEH, M.; REZAEI-MATEHKOLAEI, A. **Comparison of enzymatic activities in different Candida species isolated from women with vulvovaginitis.** Journal de Mycologie Medicale, v. 27, n. 2, p. 188-194, 2017.
- FREYDIERE, A. M.; GUINET, R. **Rapid methods for identification of the most frequent clinical yeasts.** Revista Iberoamericana de Micologia, v. 14, n. 3, p. 85-89, 1997.
- GARBEE, D. D.; PIERCE, S. S.; MANNING, J. **Opportunistic Fungal Infections in Critical Care Units.** Critical Care Nursing Clinics, v. 29, n. 1, p. 67-79, 2017.
- GARDNER, A.; MITCHELL, B.; BECKINGHAM, W.; FASUGBA, O. **A point prevalence cross-sectional study of healthcare-associated urinary tract infections in six Australian hospitals.** BMJ Open, v. 4, n. 7, p. e005099, 2014.
- GHANNOUM, M. A. **Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis.** Clinical Microbiology Reviews, v. 13, n. 1, p. 122-143, 2000.
- GROLL, A. H.; LUMB, J. **New developments in invasive fungal disease.** Future Microbiology, v. 7, n. 2, p. 179-184, 2012.
- HAVLICKOVA, B.; CZAIKA, V. A.; FRIEDRICH, M. **Epidemiological trends in skin mycoses worldwide.** Mycoses, v. 51, p. 2-15, 2008.

- HE, Z.; LIU, Y.; WANG, T.; CHENG, Y.; CHEN, J.; WANG, F. **Candiduria in hospitalized patients: an investigation with the Sysmex UF-1000i urine analyzer.** PeerJ, v. 7, p. e6935, 2019.
- IRFAN, M.; ALAM, S.; MANZOOR, N.; ABID, M. **Effect of quinoline based 1,2,3-triazole and its structural analogues on growth and virulence attributes of Candida albicans.** PLoS One, v. 12, n. 4, p. e0175710, 2017.
- KAUFFMAN, C. A.; VAZQUEZ, J. A.; SOBEL, J. D.; GALLIS, H. A.; MCKINSEY, D. S.; KARCHMER, A. W.; SUGAR, A. M.; SHARKEY, P. K.; WISE, G. J.; MANGI, R.; MOSHER, A.; LEE, J. Y.; DISMUKES, W. E. **Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients.** Clinical Infectious Diseases, v. 30, n. 1, p. 14-18, 2000.
- KSYCKI, M. F.; NAMIAS, N. **Nosocomial urinary tract infection.** Surgical Clinics of North America, Miami, v. 89, n. 2, p. 475-481, 2009.
- KUMAR, R.; SHUKLA, P. K. **Amphotericin B resistance leads to enhanced proteinase and phospholipase activity and reduced germ tube formation in Candida albicans.** Fungal Biology, v. 114, n. 2-3, p. 189-197, 2010.
- KURTZMAN, C. P.; FELL, J. W.; BOEKHOUT, T. **The Yeasts: A Taxonomic Study.** 5ed. Elsevier Science, 2011.
- MACKENZIE, D. W. **Serum tube identification of Candida albicans.** Journal of Clinical Pathology, v. 15, n. 6, p. 563-565, 1962.
- MCNEIL, M. M.; NASH, S. L.; HAJJEH, R. A.; PHELAN, M. A.; CONN, L. A.; PLIKAYTIS, B. D.; WARNOCK, D. W. **Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997.** Clinical Infectious Diseases, v. 33, n. 5, p. 641-647, 2001.
- NIEWERTH, M.; KORTING, H. C. **Phospholipases of Candida albicans.** Mycoses, v. 44, n. 9-10, p. 361-367, 2001.
- PRICE, M. F.; WILKINSON, I. D.; GENTRY, L. O. **Plate method for detection of phospholipase activity in Candida albicans.** Sabouraudia, v. 20, n. 1, p. 7-14, 1982.
- RISHPANA, M. S.; KABBIN, J. S. **Candiduria in catheter associated urinary tract infection with special reference to biofilm production.** Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, Bangalore, v. 9, n. 10, p.11-13, 2015.
- SANGUINETTI, M.; POSTERARO, B.; AUBRY, C. B.; LAMOTH, F.; DUNET, V.; SLAVIN, M.; RICHARDSON, M. D. **Diagnosis and treatment of invasive fungal infections: looking ahead.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Manchester, v. 74, n. Supplement_2, p. ii27-ii37, 2019.
- SCHALLER, M.; BORELLI, C.; KORTING, H. C.; HUBE, B. **Hydrolytic enzymes as virulence factors of Candida albicans.** Mycoses, Tuebingen v. 48, n. 6, p. 365-377, 2005.
- SINGLA, N.; GULATI, N.; KAISTHA, N.; CHANDER, J. **Candida colonization in urine samples of ICU patients: determination of etiology, antifungal susceptibility testing and evaluation of associated risk factors.** Mycopathologia, Chandigarh, v. 174, n. 2, p. 149-155, 2012.
- SOBEL, J. D.; LUNDSTROM, T. **Management of candiduria.** Current urology reports, Detroit, v. 2, n. 4, p. 321-325, 2001.
- SOHAIL, M.; KURSHID, M.; SALEEM, H. G. M.; JAVED, H.; KHAN, A. A. **Characteristics and antibiotic resistance of urinary tract pathogens isolated from Punjab, Pakistan.** Jundishapur journal of microbiology, Pakistan, v. 8, n. 7, p.1-5, 2015.
- SUTCU, M.; SALMAN, N.; AKTURK, H.; DALGIC, N.; TUREL, O.; KUZDAN, C.; KADAYIFICI, E. K.;

SENER, D.; KARBUZ, A.; ERTURAN, Z.; SOMER, A. **Epidemiologic and microbiologic evaluation of nosocomial infections associated with *Candida* spp in children: A multicenter study from Istanbul, Turkey**. American journal of infection control, Istanbul, v. 44, n. 10, p. 1139-1143, 2016.

THEISS, S.; GANCHIMEG, I.; BRENOT, A.; KRETSCHMAR, M.; LAN, C. Y.; NICTERLEIN, T.; HACKER, J.; NIGAM, S.; AGABIAN, N.; KÖHLER, G. A.; **Inactivation of the phospholipase B gene PLB5 in wild-type *Candida albicans* reduces cell-associated phospholipase A2 activity and attenuates virulence**. International Journal of Medical Microbiology, Germany, v. 296, n. 6, p. 405-420, 2006.

UDAYALAXMI, S.; JACOB, S.; D'SOUZA, D. **Comparison between virulence factors of *Candida albicans* and non-albicans species of *Candida* isolated from genitourinary tract**. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, Mangalore, v. 8, n. 11, p. 15-17, 2014.

WÄCHTLER, B.; CITIULO, F.; JABLONOWSKI, N.; FÖRSTER, S.; DALLE, F.; SCHALLER, M.; WILSON, D.; HUBE, B. ***Candida albicans*-epithelial interactions: dissecting the roles of active penetration, induced endocytosis and host factors on the infection process**. PloS one, Minnesota, v. 7, n. 5, p. 1-9, 2012.

WILLIAMSON, M. I.; SAMARANAYAKE, L. P.; MACFARLANE, T. W. **Phospholipase activity as a criterion for biotyping *Candida albicans***. Journal of medical and veterinary mycology, Glasgow, v. 24, n. 5, p. 415-417, 1986.

YASHAVANTH, R.; SHIJU, M. P.; BHASKAR, U. A.; RONALD, R. ANITA, K. B. **Candiduria: prevalence and trends in antifungal susceptibility in a tertiary care hospital of mangalore**. Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR, Mangalore, v. 7, n. 11, p. 2459-2461, 2013.

YING, S.; CHUNYANG, L. **Correlation between phospholipase of *Candida albicans* and resistance to fluconazole**. Mycoses, Jinan, v. 55, n. 1, p. 50-55, 2012.

ZAREI-MAHMOUDABADI, A.; ZARRIN, M.; GHANATIR, F.; VAZIRIANZADEH B. **Candiduria in hospitalized patients in teaching hospitals of Ahvaz**. Iranian journal of microbiology, Ahvaz, v. 4, n. 4, p. 198-203, 2012.

SOBRE A ORGANIZADORA

AMANDA NATALINA DE FARIA - Possui Doutorado em Bioquímica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), Mestrado em Biociências Aplicadas à Farmácia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), Farmacêutica Generalista formada pela UNIFAL-MG. Atualmente é professora dos cursos de Farmácia, Ciências Biológicas, Engenharia Civil, Engenharia Agrônoma e Engenharia de Produção do Centro Universitário de Itajubá (FEPI) e coordenadora da Pós-Graduação em Farmácia Clínica do Centro Universitário de Itajubá – FEPI. Possui experiência em desenvolvimento, caracterização e análise *in vitro* de Biomateriais; Culturas de células primárias e imortalizadas; Bioensaios celulares com ênfase em osteoblastos; Desenvolvimento e caracterização de produtos naturais à base de taninos e flavonoides; Desenvolvimento de metodologias de baixo custo em Farmácia e Engenharias. Contato: amandabioquimica@gmail.com

ÍNDICE REMISSIVO

A

Ácidos graxos 14, 19, 96, 97, 99, 100, 101, 105, 106

Agentes organofosforados 128, 129, 135

Alcaloides 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9

Amazônia legal 95, 96, 98, 99, 106

Amostras ambientais 111

Automedicação 156, 157, 158, 159

C

Câncer 34, 35, 36, 37, 43, 45

Candidúria 46, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54

Cápsulas 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94

Choque 121

Contaminantes emergentes 111

Controle de qualidade 14, 16, 23, 28, 31, 58, 59, 60, 66, 86, 87, 88, 94, 144

Cromatografia líquida 111

D

Dermatite atópica 68, 69, 70, 80, 81

Diabetes mellitus 34, 35, 45

Diclofenaco sódico 111

Droga vegetal 58, 59, 60, 61, 63, 65, 66

E

Emoliente 68, 70, 103

Ensaio físico-químico 21, 58, 59, 60

Entrega de fármacos 160, 161, 165, 167

Enxaqueca 176, 177, 178, 180, 181

Equivalência farmacêutica 85, 88, 89, 92, 93

Extração 60, 63, 66, 98, 99, 101, 107, 111, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154

F

Fabaceae 1, 2, 10, 11, 12

Farmacêutico 23, 29, 70, 87, 104, 137, 155, 156, 157, 158, 159

Farmacoterapia 121, 122, 128, 135

Formulação 16, 18, 19, 20, 21, 26, 27, 29, 32, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 78, 80, 85, 92, 160, 166, 168

Fornecedores 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146

Fosfolipase 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54

Fosfolipídios 48, 102, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 171

I

Indústria farmacêutica 29, 93, 96, 98, 136, 138, 140, 144, 145, 166

L

Lipossomos 160, 169

M

Manipulação magistral 85

Manteigas vegetais 96

Metodologias ativas 121, 129

Morus nigra 58, 59, 66, 67

N

Nitrofurantoína 85, 87, 88, 89, 90, 91

O

Óleo de girassol 68, 70

Óleos essenciais 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154

Óleo vegetal 68, 69, 70

P

Parâmetros físico-químicos 14, 21, 23, 27, 30, 31

Parâmetros organolépticos 14, 21

Potencial biológico 1, 9

Q

Qualificação de fornecedores 136, 137, 138, 139, 140, 143, 144, 145

R

Radiofármaco 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44

Rinite 155, 156, 157, 158

S

Sabonete íntimo 14, 16

Senna 1, 2, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 12

Septicemia 121, 122, 128, 135

Simulação realística 121, 122, 124, 128, 129, 130, 131, 133, 135

Sistemas de qualidade 136, 138

T

Toxicologia 129

Toxina botulínica 176, 177, 178, 180, 181

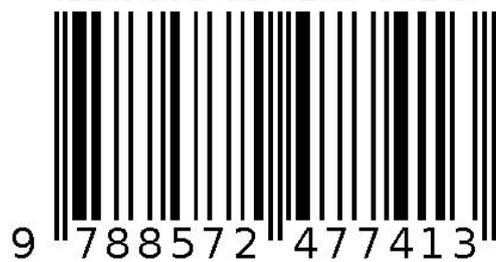
V

Validação analítica 111

Vesículas 39, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170

Virulência 46, 47, 48, 53, 54

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-741-3



9 788572 477413