

Alicerces da Saúde Pública no Brasil 2

Daniela Gaspardo Folquitto
(Organizadora)

 **Atena**
Editora

Ano 2018

Daniela Gaspardo Folquitto
(Organizadora)

Alicerces da Saúde Pública no Brasil

2

Atena Editora
2018

2018 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Geraldo Alves e Natália Sandrini

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
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. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

A398 Alicercers da saúde pública no Brasil 2 / Organizadora Daniela Gaspardo Folquitto. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2018. – (Alicercers da Saúde Pública no Brasil; v. 2)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-85107-19-2

DOI 10.22533/at.ed.192182708

1. Saúde pública – Brasil. I. Folquitto, Daniela Gaspardo. II.Série.
CDD 362.1

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo do livro e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2018

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.

www.atenaeditora.com.br

E-mail: contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Saúde é definida pela Organização Mundial da Saúde como “situação de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas ausência de enfermidade”. A Saúde Pública compreende um conjunto de medidas executadas pelo Estado para garantir o bem-estar físico, mental e social da população.

Neste contexto a busca pelo conhecimento nas diversas áreas da saúde como fisioterapia, psicologia, farmácia, enfermagem, nutrição, odontologia, meio ambiente são de grande importância para atingir o bem-estar físico, mental e social da população.

A Coletânea “Alicerces das Saúde Pública no Brasil” é um *e-book* composto por 44 artigos científicos que abordam assuntos atuais, como atenção básica, saúde mental, saúde do idoso, saúde bucal, saúde ambiental, cuidados com crianças e neonatos, atividade física, restabelecimento da movimento e capacidade funcional, nutrição, epidemiologia, cuidados de enfermagem, pesquisas com medicamentos entre outros.

Diante da importância, necessidade de atualização e de acesso a informações de qualidade, os artigos escolhidos neste *e-book* contribuirão de forma efetiva para disseminação do conhecimento a respeito das diversas áreas da Saúde Pública, proporcionando uma ampla visão sobre esta área de conhecimento.

Tenham todos uma ótima leitura!

Prof. MSc. Daniela Gaspardo Folquitto

SUMÁRIO

EIXO I - SAÚDE DO IDOSO

CAPÍTULO 1 1

ANÁLISE DA VARIÁVEL DEPENDENTE ASSOCIADA AO DIAGNOSTICADO POR DIABETES EM PACIENTES IDOSOS ENTREVISTADOS PELA PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE – PNS (2013) NO RIO GRANDE DO NORTE: UM ESTUDO QUANTITATIVO

Wenderly Pinto Córdula Dionísio de Andrade
Pedro Gilson da Silva
José Vilton Costa

CAPÍTULO 2 13

MANEJO DA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA EM IDOSO HOSPITALIZADO: UM RELATO DE CASO CLÍNICO

Ionara Raquel Alves Carvalho de Sousa
Eane Jucele Linhares Moraes da Silva
Rebeca de Souza Nogueira
Larissa Melo do Nascimento
Marylane Viana Veloso

CAPÍTULO 3 21

ATENÇÃO À SAÚDE DO IDOSO NA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA: ATUAÇÃO DO ENFERMEIRO

Ana Patrícia Fonseca Coelho Galvão
Marina Lobo Matias
Fernando Rodrigo Correia Garcia
Polyana Sousa dos Santos
Maxwell do Nascimento Silva
Wannessa Rhégia Viégas Cunha Duailibe

EIXO II - SAÚDE COLETIVA E EPIDEMIOLOGIA

CAPÍTULO 4 32

COBERTURA VACINAL DO HPV QUADRIVALENTE D1 E D2 NA REGIÃO NORDESTE NO PERÍODO DE 2012 A 2017

Naya Thays Tavares de Santana
Mara Monize Pinheiro Mendes
Terciane Maria Soares
Maysa Aguida Lima Silva
Bruna Furtado Sena de Queiroz
Taciany Alves Batista Lemos

CAPÍTULO 5 39

DENSIDADE DEMOGRÁFICA COMO DETERMINANTE EPIDÊMICO: O CASO DA DENGUE NO ESTADO DE GOIÁS DE 2000 A 2012

Gabriela Bassani Fahl
Juliana Ramalho Barros

CAPÍTULO 6 54

DIAGNÓSTICO DA SITUAÇÃO VACINAL DE TRABALHADORES DE EMPRESA PRESTADORA DE SERVIÇO EM DOURADOS/MS

Christiane Benites Pontes
Cassia Barbosa Reis
Arino Sales do Amaral

CAPÍTULO 7	62
DIFUSÃO DA DENGUE NO AMAZONAS	
<i>Renato Ferreira de Souza</i>	
CAPÍTULO 8	71
ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E AS POLÍTICAS SOCIAIS NO BRASIL	
<i>Tony José de Souza</i>	
<i>Juliana Fernandes Cabral</i>	
<i>Adila de Queiroz Neves</i>	
<i>José Olímpio dos Santos</i>	
CAPÍTULO 9	84
GEOGRAFIA E MEDICINA: PERSPECTIVAS DE INTERDISCIPLINARIDADES NA SAÚDE COLETIVA	
<i>Larissa Cristina Cardoso dos Anjos</i>	
<i>Adorea Rebello da Cunha Albuquerque</i>	
<i>Antonio de Padua Quirino Ramalho</i>	
<i>Rafael Esdras Brito Garganta da Silva</i>	
CAPÍTULO 10	101
PLANEJAMENTO EDUCATIVO EM SAÚDE COLETIVA: FUNDAMENTADO NO MÉTODO DIALÉTICO DE PAULO FREIRE	
<i>Andréa Kedima Diniz Cavalcanti Tenório</i>	
<i>Ladjane do Carmo de Albuquerque Araújo</i>	
CAPÍTULO 11	108
SAÚDE INDÍGENA E A INTERFACE COM AS POLÍTICAS DE ENFRENTAMENTO DA TUBERCULOSE	
<i>Tony José de Souza</i>	
<i>Marina Atanaka</i>	
<i>José Olímpio dos Santos</i>	
CAPÍTULO 12	118
SATISFAÇÃO DOS USUÁRIOS COM O ATENDIMENTO PRESTADO AO PORTADOR DE HIPERTENSÃO NAS UNIDADES DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM UM MUNICÍPIO DO AGRESTE PERNAMBUCANO	
<i>Rosalva Raimundo da Silva</i>	
<i>Wanessa da Silva Gomes</i>	
CAPÍTULO 13	132
SPATIAL DISTRIBUTION OF THE LUTZOMYIA (NYSSOMYIA) WHITMANI (DIPTERA: PSYCHODIDAE: PHLEBOTOMINAE) AND AMERICAN CUTANEOUS LEISHMANIASIS (ACL), IN VIEW OF ENVIRONMENTAL CHANGES IN THE STATES OF THE LEGAL AMAZON, BRAZIL	
<i>Simone Miranda da Costa</i>	
<i>Mônica Avelar Figueiredo Mafra Magalhães</i>	
<i>Elizabeth Ferreira Rangel</i>	
CAPÍTULO 14	146
ANTICOAGULAÇÃO ORAL E FIBRILAÇÃO ATRIAL: COMPLICAÇÕES RELACIONADAS À TERAPIA E O IMPACTO PARA A SAÚDE	
<i>Ariana Rodrigues da Silva Carvalho</i>	
<i>Alcirley de Almeida Luiz</i>	
<i>Gabriella França Pogorzelski</i>	
<i>Reginaldo dos Santos Passoni</i>	
<i>Letícia Katiane Martins</i>	
<i>Tomás Machado Lacerda</i>	

EIXO III - SAÚDE BUCAL

CAPÍTULO 15..... **159**

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE MEDIASTINITE DESCENDENTE NECROSANTE POR INFECÇÃO ODONTOGÊNICA: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE PAÍSES DE PREVALÊNCIA DIVERGENTES

Josfran da Silva Ferreira Filho
Caio Furlan Monteiro Moura
Adjair Jairo de Souza
Breno Souza Benevides
Mariana Canuto Melo de Souza Lopes
Mário Igor Pessoa Serpa Damasceno
Isadora Cristina Rameiro da Silva
Sormani Bento Fernandes de Queiroz
Fabrcio Bitu Sousa

EIXO IV - PESQUISA

CAPÍTULO 16..... **168**

GABAPENTINA REVERTE PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS NA COLITE INDUZIDA POR ÁCIDO ACÉTICO EM CAMUNDONGOS

José Victor do Nascimento Lima
Cynthia Maria Carvalho Pereira
Diva de Aguiar Magalhães
Stefany Guimarães Sousa
Tarcisio Vieira de Brito
Jalles Arruda Batista
André Luiz dos Reis Barbosa

CAPÍTULO 17..... **180**

ISOPULEGOL APRESENTA AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA EM ROEDORES

Deyna Francélica Andrade Próspero
Itamara Campelo dos Santos Miranda
Camila Leyelle Sousa Neves Rocha
Everton Moraes Lopes
Rômulo Barros dos Santos
Adriana Cunha Souza
Antônio Carlos dos Reis Filho
Aline Raquel de Sousa Ibiapina
Douglas Soares da Costa
Daniele Martins de Sousa Oliveira
Fernanda Regina de Castro Almeida

CAPÍTULO 18..... **192**

TOLERÂNCIA E ACEITAÇÃO DA PREPARAÇÃO ALCOÓLICA PARA HIGIENIZAÇÃO DAS MÃOS POR PROFISSIONAIS DA SAÚDE EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Mayara Aparecida Passaura da Luz
Debora Cristina Ignácio Alves
Raíssa Ottes Vasconcelos
Maria Aparecida Andriolo Richetti

EIXO V – PSICOLOGIA

CAPÍTULO 19..... **200**

GESTALT-TERAPIA E OBSTETRÍCIA: DIÁLOGOS POSSÍVEIS

Maysa Milena e Silva Almeida

*Jadir Machado Lessa
Bianca Galván Tokuo*

EIXO VI - NUTRIÇÃO ESPORTIVA

CAPÍTULO 20 218

ANÁLISE DE SÓDIO EM SUPLEMENTOS ALIMENTARES ISOLADO E COMBINADOS EM RELAÇÃO AO PERMITIDO PELA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

*Layane dos Santos Solano
Ana Paula Gomes da Cunha
Daniele Alves de Sousa
Raimundo Nonato Cardoso Miranda Junior*

EIXO VII - DIAGNÓSTICO CLÍNICO

CAPÍTULO 21 222

CISTO ÓSSEO SIMPLES: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

*Bruno da Silva Gaspar
Breno Souza Benevides
Rafael Linard Avelar*

SOBRE A ORGANIZADORA 227

ISOPULEGOL APRESENTA AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA EM ROEDORES

Deyna Francélia Andrade Próspero

Departamento de Enfermagem, Universidade Estadual do Piauí – UESPI - Teresina, PI.

Itamara Campelo dos Santos Miranda

Faculdade Santo Agostinho – FSA - Teresina, PI.

Camila Leyelle Sousa Neves Rocha

Faculdade Santo Agostinho – FSA - Teresina, PI.

Everton Moraes Lopes

Universidade de Federal do Piauí – UFPI - Teresina, PI.

Rômulo Barros dos Santos

Faculdade Santo Agostinho – FSA - Teresina, PI.

Adriana Cunha Souza

Universidade de Federal do Piauí – UFPI - Teresina, PI.

Antônio Carlos dos Reis Filho

Universidade de Federal do Piauí – UFPI - Teresina, PI.

Aline Raquel de Sousa Ibiapina

Departamento de Enfermagem da Universidade de Federal do Piauí – UFPI – Teresina, PI.

Douglas Soares da Costa

Departamento de Biofísica e Fisiologia da Universidade de Federal do Piauí – UFPI – Teresina, PI.

Daniele Martins de Sousa Oliveira

Professora do curso de enfermagem do Centro Universitário UNINOVAFAPI – Teresina – PI.

Fernanda Regina de Castro Almeida

Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais na Universidade Federal do Piauí - NPPM – UFPI - Teresina, PI.

RESUMO: O ISO–isopulegol, monoterpene álcool, pode ser encontrado em diversas plantas aromáticas, tais como *Corymbia citriodora* H.; *Zanthoxylum schinifolium* L. e *Melissa officinalis* L. Pesquisas revelaram que o ISO apresenta propriedades farmacológicas, tais como atividade ansiolítica, antioxidante, antiepilética, anti-tumoral e gastroprotetora em roedores. Avaliar o efeito anti-inflamatório do ISO e possíveis mecanismos envolvidos em roedores. Ratas Wistar fêmeas (n=5; 170-230 g) foram submetidas ao teste de bolsa de ar, sendo tratados com ISO (3,12; 6,25 e 12,5 mg/kg, via oral), veículo (5% Tween 80 in 0.9% NaCl) ou indometacina - INDO (10 mg/kg). Após 60min, receberam 100 μ L de carragenina 1% em cada bolsa. Após 4 h, os animais foram eutanasiados e cada bolsa foi lavada com 10 mL de tampão fosfato, o conteúdo foi colhido para contagem total dos leucócitos e quantificação da atividade da mieloperoxidase - MPO. Todos os experimentos foram previamente aprovados pelo Comitê de Ética e experimentação Animal (CEEA/UFPI nº 82/14). As análises estatísticas foram realizadas utilizando ANOVA (uma via) seguido de teste de Tukey, $p < 0,05$. O ISO 6.25 e 12.5 mg/kg inibiu significativamente ($430 \pm 83,06$ e $330 \pm 33,91$, respectivamente; $***p < 0.001$) a migração de leucócitos totais induzida por carragenina em comparação ao controle ($970 \pm 51,48$). A atividade da enzima

MPO também foi reduzida significativamente pelo ISO (12,5 mg/kg; *** $p < 0,001$) no exsudado da bolsa de ar induzida pela carragenina ($13,58 \pm 0,30$) em comparação com o grupo de controle ($33,85 \pm 3,15$). A ação anti-inflamatória do ISO está relacionada com a inibição da migração leucocitária.

PALAVRAS-CHAVE: Isopulegol; Anti-inflamatório; monoterpeneo.

ABSTRACT: ISO-isopulegol, monoterpene alcohol, can be found in several aromatic plants, such as *Corymbia citriodora* H.; *Zanthoxylum schinifolium* L. and *Melissa officinalis* L. Research has revealed that ISO has pharmacological properties, such as anxiolytic activity, antioxidant, antiepileptic, antitumor and gastroprotective activity in rodents. However, there is no report of studies proving its anti-inflammatory activity, since, having gastroprotective action, it would be a strong candidate to present such activity. To evaluate the anti-inflammatory effect of ISO and possible mechanisms involved in rodents. **METHODS:** Female Wistar rats ($n = 5$; 170-230 g) were submitted to the air bag test, being treated with ISO (3.12, 6.25 and 12.5 mg / kg, oral), vehicle (5% Tween 80 in 0.9% NaCl) or indomethacin-INDO (10 mg / kg). After 60min, they received 100 μ L of 1% Carrageenan in each bag. After 4 h, the animals were euthanized and each bag was washed with 10 ml of phosphate buffer, the contents were collected for total leukocyte count and myeloperoxidase-MPO activity quantification. All experiments were previously approved by the Animal Ethics and Experimentation Committee (CEEA / UFPI n ° 82/14). Statistical analyzes were performed using ANOVA (one way) followed by Tukey test, $p < 0.05$. The carrageenan-induced total migration of leukocytes was significantly inhibited by ISO 6.25 and 12.5 mg / kg (430 ± 83.06 and 330 ± 33.91 , respectively; *** $p < 0.001$) compared to control ($970 \pm 51, 48$). The activity of the MPO enzyme was also significantly reduced by ISO (12.5 mg / kg; *** $p < 0.001$) in the carrageenan-induced air pocket exudate (13.58 ± 0.30) compared to the group of control (33.85 ± 3.15). The anti-inflammatory action of ISO is related to the inhibition of leukocyte migration.

KEYWORDS: Isopulegol; Anti-inflammatory; monoterpene.

1 | INTRODUÇÃO

Muitas substâncias farmacologicamente ativas são encontradas nas plantas aromáticas, tornando-as importantes pela grande multiplicidade de espécies e principalmente pela produção de uma variedade de metabólitos secundários de natureza química diversa (PATRA et al., 2013; TULP; BOHLIN, 2004). Os óleos essenciais são misturas complexas de substâncias de baixo peso molecular extraídos de plantas aromáticas por destilação a vapor, arraste a vapor de água entre outros métodos (NGUEFACK et al., 2009). Interações complexas entre vários os componentes de óleos essenciais muitas vezes contribuem para o efeito farmacológico e os resultados terapêuticos (GUIMARÃES et al., 2010; GONÇALVES, 2012; PATRA et al., 2013).

Os monoterpenos são os principais constituintes químicos dos óleos essenciais

de plantas e estes encontram-se na forma de misturas de componentes odoríferos que podem ser obtidos por destilação com vapor ou por extração por solvente em uma grande variedade de plantas (MARTINO et al., 2015). Trabalhos recentes demonstraram que os monoterpenos podem apresentar propriedades farmacológicas e biológicas importantes, incluindo atividades antibacteriana, antifúngica, anticancerígena, antimutagênica, antidiabética, antiviral, anti-inflamatória, antioxidantes, e analgésicas (MARTINO et al., 2015; RAUT; KARUPPAYIL, 2014; NERIO, et al., 2010; GUIMARÃES et al., 2015).

Assim, o isopulegol (ISO) (p-Menth-8-en-3-ol) é um monoterpene álcool, presente em óleos essenciais de várias plantas balsâmicas, como *Eucalyptus citriodora* H. ou *Corymbia citriodora* H. (VERNIN et al. 2004); *Zanthoxylum schinifolium* L. e *Melissa officinalis* L. (PAIK et al., 2005). Estudos mostraram que o ISO apresenta efeito antioxidante e ansiolítico (SILVA et al.; 2007, **a**), anticonvulsivo e atividade sedativa em camundongos (SILVA et al., 2007, **b**), e atividade gastroprotetora (SILVA et al., 2009), que o autor sugere ser mediadas, pelo menos em parte, por prostaglandinas endógenas, envolvimento de canais K^+_{ATP} e propriedades antioxidantes. O presente trabalho objetiva Avaliar o efeito anti-inflamatório do ISO e possíveis mecanismos envolvidos em roedores.

2 | METODOLOGIA

A substância isopulegol foi adquirida da Sigma, USA e fornecida pelo Prof. Dr. Damião Pergentino de Sousa, membro do Departamento de Ciências Farmacêuticas/ UFPB. Nos experimentos foram utilizadas ratas Wistar fêmeas (170-230 g) provenientes do biotério setorial do Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais (NPPM) da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Acondicionados em caixas de polipropileno a temperatura de 22 ± 1 ° C e ciclo claro/escuro de 12 h com água e ração *ad libitum*.

Para a execução dos protocolos experimentais, os animais foram colocados em jejum de 12 h e permaneceram no laboratório para adaptação por um período de 1h antes dos experimentos. Os procedimentos experimentais foram conduzidos de acordo com as orientações para cuidados com animais de laboratório e considerações éticas para investigação de dor experimental em animais conscientes (ZIMMERMANN, 1986). Os estímulos utilizados foram os mínimos necessários para demonstrar efeitos consistentes dos procedimentos empregados e dos tratamentos com drogas.

Os animais foram eutanasiados com superdosagem de tiopental sódico (100 mg/kg, i.p.) de acordo com o estabelecido pela Resolução N° 1.000 de 11 de maio de 2012 do Conselho Federal de Medicina Veterinária – CFMV, tendo como responsável técnico a Médica Veterinária, Camila Ernanda Sousa de Carvalho, CRMV N°. 1173. Os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPI (CEEA/UFPI N° 82/2014).

2.1 Efeito do ISO na migração de leucócitos induzida por carragenina na bolsa de ar em ratas

Para saber se o ISO interfere na migração leucocitária ratas Wistar foram distribuídas em grupos (n=5-8) e tricotomizadas no dorso, na área escapular. No 1º dia, os animais receberam uma injeção subcutânea intra-escapular de 20 mL de ar estéril colhidos em capela de fluxo laminar, para a formação da bolsa de ar. Os animais retornaram ao biotério, com água e alimento *ad libitum*. No 3º dia, as bolsas foram reinfladas com 10 mL de ar estéril. No 6º dia, os animais foram pré-tratados por via oral com veículo, isopulegol (3,12; 6,25 e 12,5 mg/kg) e indometacina (10 mg/kg). Uma hora após, 100 μ L de carragenina 1% foi administrada em cada bolsa. Após 4 h, os animais foram eutanasiados e cada bolsa foi lavada com 10 mL de tampão PBS, e o conteúdo colhido (MULLER, 1999). Em seguida, foi realizada uma diluição 1:20 do lavado com líquido de Turk, procedendo-se à contagem total dos leucócitos na câmara de Neubauer ao microscópio. Os resultados foram expressos em percentual (%) de leucócitos totais (MULLER, 2001). Alíquota adicional do exsudato foi armazenada em *ependorfs* a -20°C para posterior análise da atividade de mieloperoxidase (MPO).

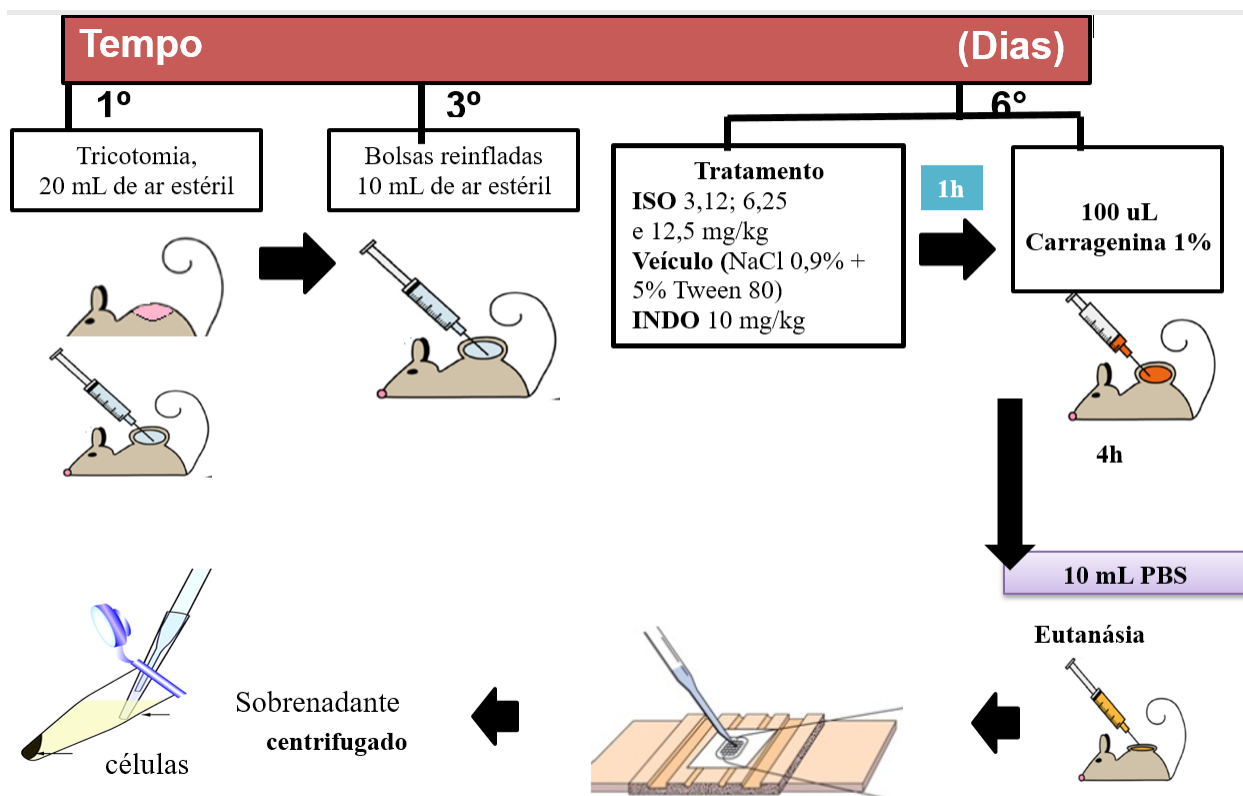


Figura 1: Efeito do ISO na migração de leucócitos induzida por carragenina na bolsa de ar em ratas

2.2 Efeito do ISO sobre a atividade da Mieloperoxidase (MPO) no exsudado de bolsa de ar subcutânea

A quantificação da atividade de mieloperoxidase foi baseada no método descrito por (BRADLEY; CHRISTENSEN; ROTHSTEIN, 1982). Assim, 400 μ L do exsudato da

bolsa de ar foram centrifugados a 4000 g por 7 minutos a 4°C. Foram retirados 100 µl do sobrenadante e adicionados a 1 mL de tampão HTAB 0,5% e pH 6,0 (brometo de hexadeciltrimetilamônio) seguida de centrifugação a 4500 g durante 10 minutos a 4°C. 10 µL do sobrenadante foram retirados e adicionados a placa de 96 poços com posterior acréscimo de 200 µL da solução de leitura (H₂O destilada, tampão fosfato pH 6,0, H₂O₂ a 1% e o-dianisidina 0,167 mg/mL). A atividade de MPO foi determinada por medição da alteração da absorbância a 450 nm em leitor de placa durante 5 minutos. A concentração de MPO está expressa em unidades de MPO por microlitro (UMPO/µL) segundo curva padrão obtida para mieloperoxidase.

2.3 Análise estatística

Os valores foram expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.). Foi empregada a análise de variância (ANOVA uma via), seguida pelo Teste de Tukey. Quando necessário os dados receberam outro tipo de tratamento estatístico complementar. A análise de significância foi considerada quando $p < 0,05$. Foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prism versão 5.0. Dados não paramétricos foram expressos como mediana, valores máximos e mínimos.

3 | RESULTADOS

3.1 Efeito do isopulegol na migração de leucócitos totais induzida por carragenina na bolsa de ar em ratas

O grupo que recebeu tratamento com ISO (6,25 e 12,5 mg/kg, v.o.) mostrou redução significativa ($*** < 0,001$), sem diferença significativa entre as doses, da migração de leucócitos totais para bolsa de ar em ratas induzida por carragenina 1%, comparado ao grupo controle (Figura 1). A Indometacina (10 mg/kg, v.o.) também reduziu ($*** < 0,001$), a migração leucocitária comparada ao controle. O grupo tratado com ISO 3,12 mg/kg não conseguiu reduzir a migração de leucócitos totais induzido por carragenina 1%.

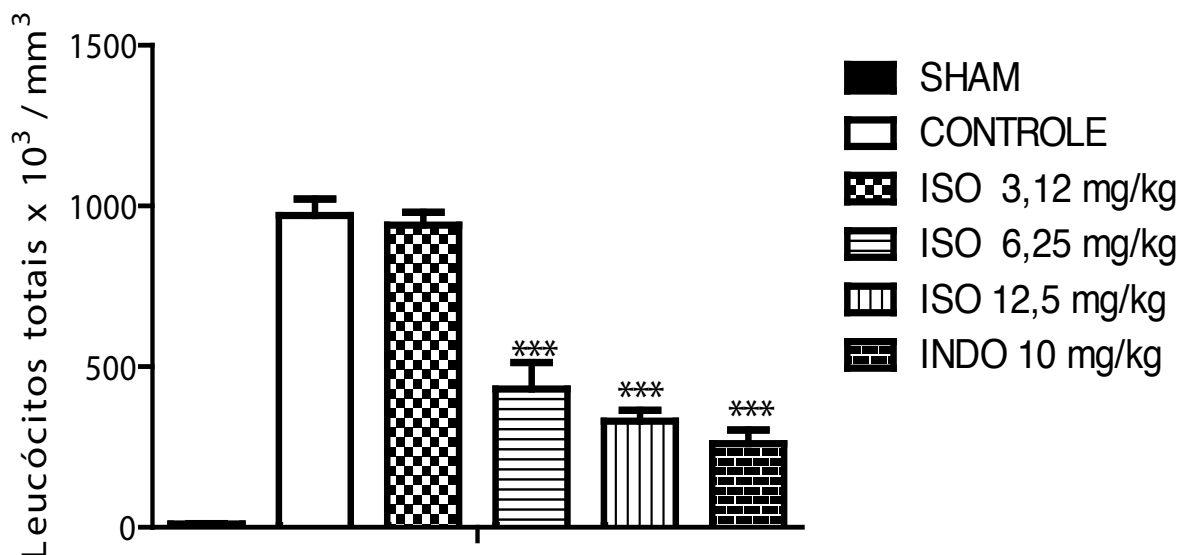


Figura 1: Efeito da administração aguda do ISO sobre migração de leucócitos totais induzida por 100 μ L de carragenina 1% na bolsa de ar em ratas (n=5-10). Cada grupo representa a média \pm E.P.M. (**p<0,001 comparado com grupo controle; ANOVA uma via, teste de Tukey).

3.2 Efeito do ISO sobre a atividade da Mieloperoxidase (MPO) no exsudado de bolsa de ar subcutânea

A figura 2 mostra que o ISO (12,5 mg/kg, v.o.) administrado 1 hora antes da carragenina, inibiu de forma significativa a atividade de MPO quando comparado com o grupo veículo (veículo: 33,85 \pm 3,15 e ISO 12,5 mg/kg: 13,58 \pm 0,30 ***p< 0,001). Nas mesmas condições experimentais a indometacina (10 mg/kg) também reduziu a atividade da MPO (13,60 \pm 0,44) (**p< 0,001).

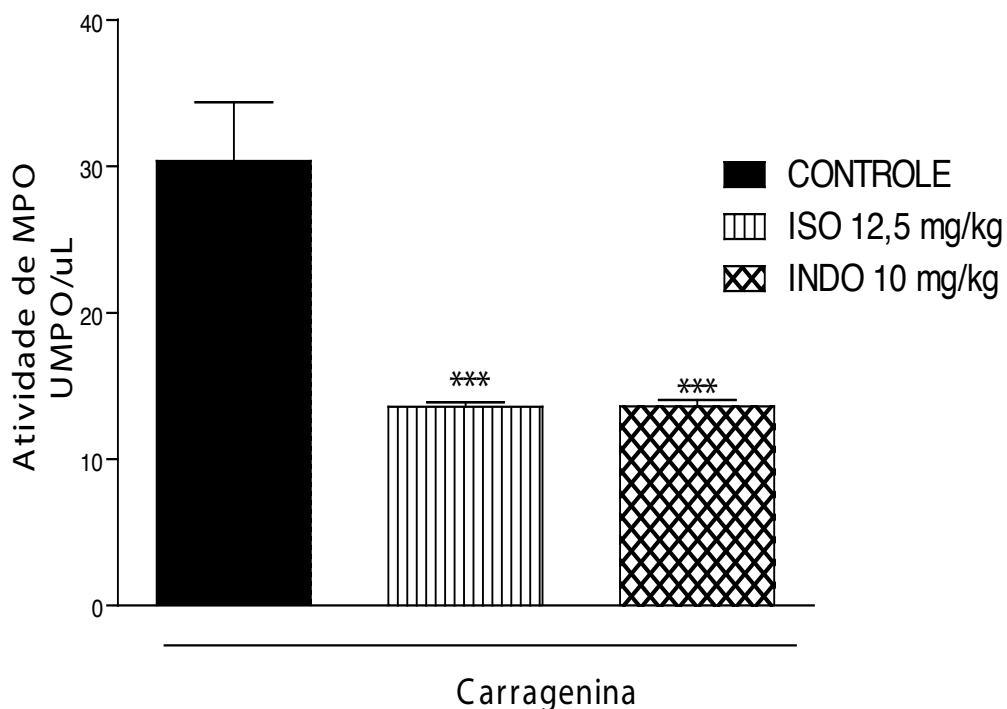


Figura 2: Efeito da administração aguda do isopulegol sobre a atividade da Mieloperoxidase (MPO) no exsudado de bolsa de ar subcutânea induzida por 100 μ L de carragenina 1% em camundongos (n=5) Cada grupo representa a média \pm E.P.M. (**p<0,001 comparado com grupo controle; ANOVA uma via, teste de Tukey).

4 | DISCUSSÃO

Como relatado anteriormente, o isopulegol-(ISO), é um monoterpene álcool monocíclico presente nos óleos essenciais de várias plantas, tais como *Corymbia* ou *Eucalyptus citriodora* H. (eucalipto-cidrô, eucalipto-limão ou eucalipto-cheiroso), da família Myrtaceae, é uma espécie caracterizada por produzir árvores de médio e grande porte, com distribuição natural nas regiões de clima temperado e subtropical do nordeste da Austrália. O epíteto específico *citriodora* deriva do latim *citriodorus*, que significa odor de limão (VERNIN et al., 2004), encontrado na *Zanthoxylum schinifolium* L., da família Rutaceae formada por cerca de 250 espécies de árvores e arbustos, nativas de zonas temperadas e subtropicais de todo o planeta (PAIK et al., 2005). A *Melissa officinalis* L. pertence à família Lamiaceae e também apresenta ISO em sua composição.

O ISO intermediário na preparação de (-) – mentol, tem sido usado na fabricação de composições de fragrâncias com flores, como condimento alimentar desde muito tempo sendo aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para uso alimentar (21 CFR 121,1164), e incluído pelo Conselho da Europa (1974) na lista de substâncias aromatizantes artificiais que podem ser adicionados temporariamente aos géneros alimentícios sem perigo para a saúde pública, além disso o Food Chemicals Codex (1972) tem uma monografia sobre isopulegol (OPDYKE, 2013; LYNCH, 1971). Estudos descritos por Paik et al., (2005), demonstraram que o óleo essencial de *Z. schinifolium* L., que contém isopulegol como composto majoritário, mostra-se capaz de induzir apoptose de células de hepatoma humano HepG2, o que sugere uma utilização plausível deste óleo como um agente anti-tumor na terapia do carcinoma hepatocelular. Além disso, o ISO apresenta-se capaz de interromper o ciclo celular de células cancerosas nas fases G0/G1, reforçando sua ação anti-tumor (JAAFARI et al., 2012).

Pesquisas também mostraram que o ISO apresentou efeito antioxidante e ansiolítico (SILVA et al.; 2007, **a**), anticonvulsivo e atividade sedativa em camundongos (SILVA et al., 2007, **b**), e atividade gastroprotetora (SILVA et al., 2009), que o autor sugere ser mediadas, pelo menos em parte, por prostaglandinas endógenas, envolvimento de canais K^+_{ATP} e propriedades antioxidantes.

Sabendo do potencial farmacológico do ISO, buscamos investigar se ele interfere sobre a migração de leucócitos para o local da injúria, evento importante para a instalação no processo inflamatório (MEDZHITOV, 2010). Para avaliar tais parâmetros utilizamos os modelos experimentais de bolsa de ar em ratas induzidas pela carragenina.

As carrageninas são extraídas de algas vermelhas (*Gigartinales*, Rhodophyta) e são altamente utilizadas nas industriais como espessantes, gelificantes, suspensores, estabilizantes ou agentes de texturização (STANLEY, 1987). A carragenina produz

inflamação e é caracterizada por um comportamento bifásico relacionado a edema. A primeira fase (0 -1 h) tem sido atribuída à liberação de histamina, 5-HT e bradicinina. Na segunda fase (1- 6 h), ocorre alta produção de PGs e espécies reativas de oxigênio (HILÁRIO; TERRERI; LEN, 2006).

A fagocitose e eliminação de agentes agressores durante a inflamação é realizada principalmente pelos leucócitos. Eles são recrutados da circulação para o local da lesão através de interações com o endotélio microvascular, onde ocorre a transmigração dessas células através da parede dos vasos e extravasamento atingindo o tecido extravascular (CAMPBELL et al., 2014; MITROULIS et al., 2015; ULBRICH; YONEKAWA; HARLAN, 2003). Com o reconhecimento do papel dos leucócitos nos processos inflamatórios agudos, muita atenção tem sido conferida a modelos animais de inflamação aguda que permitam avaliar a migração desses leucócitos. Os modelos animais envolvendo cavidades como a pleural, peritoneal, e também o modelo de inflamação na bolsa de ar, permitem a mensuração quantitativa da migração celular, mediadores inflamatórios e extravasamento plasmático após a indução de um processo inflamatório agudo desencadeado por diferentes agentes irritantes (SEDGWICK; LEES, 1986).

Uma característica de inflamação aguda é a ativação de neutrófilos e a migração através das células endoteliais vasculares para os locais de inflamação. A injeção de carragenina em cavidades induz a inflamação determinada por um acúmulo de exsudato (extravasamento de fluido e proteínas do espaço intravascular para a cavidade) e migração de leucócitos para a cavidade quatro horas após o estímulo (EDWARDS; SEDGWICK; WILLOUGHBY, 1981; NAKAMURA; FERREIRA, 1987; POSADAS et al., 2004). Quando a carragenina induz o processo inflamatório agudo, os leucócitos polimorfonucleares (PMN) migram em grande quantidade para as áreas de tecido danificado. Eles são as primeiras células a serem recrutadas para o local da agressão e podem ser altamente ativados por uma grande variedade de ligandos (LI et al., 2014).

Nossos resultados mostram que o ISO reduziu de forma significativa a migração de leucócitos em modelos de bolsa de ar (figura 1). Esses resultados sugerem que o ISO pode estar impedindo o aumento da permeabilidade capilar e consequentemente a infiltração celular induzida pela carragenina (MALECH; GALLIN, 1987). Outra possibilidade seria que o ISO poderia estar interferindo nos agentes quimiotáticos, principalmente citocinas e quimiocinas, que recrutam os leucócitos para o local da lesão (BROOKS; DAY, 1991). Pesquisas mostraram que leucócitos ativados podem sintetizar e libertar um arsenal de moléculas, tais como citocinas TNF- α , IL-1 β e IL-6, os quais podem subsequentemente ativar novos leucócitos. Podem ativar as células endoteliais que conduzem a interação de neutrófilos culminando nos eventos sequenciais de rolamento, a adesão, transmigração (FUJISHIMA et al., 1993; HALLETT et al., 2008; SILVA et al., 2015).

O recrutamento de neutrófilos é favorecido pela atividade da enzima MPO que

participa da defesa imunitária inata e modifica o padrão eletrostático do endotélio, o que facilita a interação dos mesmos com quimiocinas e moléculas de adesão, além de atividade microbicida formando oxidantes reativos e radicais difusíveis (KLEIKERS et al., 2012; NAJAFI; MOHAMMADI, 2015; NUSSBAUM et al., 2012). A infiltração excessiva de PMN e desgranulação gera um acúmulo de grande quantidade de MPO nos tecidos e contribui significativamente para o dano tecidual e disfunção na inflamação (DAVIES, 2011; DAVIES et al., 2008). Os neutrófilos representam os transportadores primários de MPO, essa enzima é estocada nos grânulos primários de neutrófilos ativados (ARNHOLD; FLEMMIG, 2010; LO; ALMEIDA; BEAVEN, 1982). Assim, a MPO pode ser usada como um marcador bioquímico do conteúdo de neutrófilos no exsudato (SZALAI et al., 2014). A análise da sua atividade é uma forma indireta de demonstrar a presença ou não dessas células no exsudato inflamatório.

O teste mostrou que o ISO (12,5 mg/kg) e indometacina, reduziram de forma significativa a atividade da enzima MPO. O provável motivo desse efeito reside no fato que o ISO foi capaz de reduzir a migração de células inflamatórias para o sítio da lesão. Assim a atividade anti-inflamatória do ISO pode ser resultado da redução da presença de neutrófilos ativados na cavidade inflamada, em função da diminuição da atividade da MPO (SZALAI et al., 2014). Outros monoterpenos também mostram inibição semelhante, como a verificada nos experimentos realizados por LI e colaboradores (2014), onde foi demonstrado que o linalol inibiu a migração de leucócitos e essa inibição se deu principalmente pela sua capacidade em inibir a migração de neutrófilos para a cavidade peritoneal, no modelo de peritonite induzida pelo LPS (LI; ZHANG; HUANG, 2014).

5 | CONCLUSÃO

Neste contexto, os resultados obtidos com o ISO confirmam sua ação anti-inflamatória está relacionada com a inibição da migração leucocitária. Esses resultados apresentam boas perspectivas de aplicabilidade clínica por ser uma substância com baixo risco de toxicidade e já utilizada por humanos com outras finalidades. Assim, mais estudos são necessários para que esse monoterpeno possa estar disponível como analgésico para a população.

REFERÊNCIAS

ARNHOLD, J.; FLEMMIG, J. **Human myeloperoxidase in innate and acquired immunity.** Archives of Biochemistry and Biophysics, 2010.

BRADLEY, P. P.; CHRISTENSEN, R. D.; ROTHSTEIN, G. **Cellular and extracellular myeloperoxidase in pyogenic inflammation.** Blood, v. 60, p. 618–622, 1982.

BROOKS, P.M., DAY, R.O. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs differences and similarities.** N Engl J Med. 324(24):1716-25, 1991.

- CAMPBELL, E. L. et al. **Transmigrating neutrophils shape the mucosal microenvironment through localized oxygen depletion to influence resolution of inflammation.** *Immunity*, v. 40, p. 66–77, 2014.
- DAVIES, M. J. **Myeloperoxidase-derived oxidation: mechanisms of biological damage and its prevention.** *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, v. 48, p. 8–19, 2011.
- DAVIES, M. J., HAWKINS C. L., PATTISON D. I., REES M. D. Mammalian heme peroxidases: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxidants & redox signaling*, v. 10, p. 1199–1234, 2008.
- EDWARDS, J. C.; SEDGWICK, A. D.; WILLOUGHBY, D. A. **The formation of a structure with the features of synovial lining by subcutaneous injection of air: an in vivo tissue culture system.** *The Journal of pathology*, v. 134, p. 147–156, 1981.
- FUJISHIMA, S. et al. **Regulation of neutrophil interleukin 8 gene expression and protein secretion by LPS, TNF-alpha, and IL-1 beta.** *Journal of cellular physiology*, v. 154, p. 478–485, 1993.
- GONÇALVES, M. J.; CRUZ, M. T.; TAVARES, Ana C.; CAVALEIRO C.; LOPES, M.C.; CANHOTO, J.; SALGUEIRO, L. **Composition and biological activity of the essential oil from Thapsia minor, a new source of geranyl acetate.** *Industrial Crops and Products* 35, 166– 171, 2012.
- GUIMARÃES, A. G. et al. **Encapsulation of carvacrol, a monoterpene present in the essential oil of oregano, with β -cyclodextrin, improves the pharmacological response on cancer pain experimental protocols.** *Chemico-Biological Interactions*, v. 227, p. 69–76, 2015.
- GUIMARÃES, A.G.; OLIVEIRA, G.F.; MELO, M.S.; CAVALCANTI, S.C.; ANTONIOLLI, A.R.; BONJARDIM, L.R.; SILVA, F.A.; SANTOS, J.P.; ROCHA, R.F.; MOREIRA, J. C.; ARAÚJO, A. A.; GELAIN, D. P.; QUINTANS-JÚNIOR, L. **Bioassay-guided evaluation of antioxidant and antinociceptive activities of carvacrol.** *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 107, p. 949-957, 2010.
- HALLETT, J. M. et al. **Novel pharmacological strategies for driving inflammatory cell apoptosis and enhancing the resolution of inflammation.** *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 29, p. 250–257, 2008.
- HILÁRIO, M. O. E.; TERRERI, M. T.; LEN, C. A. **Antiinflamatórios não-hormonais: inibidores da ciclooxigenase 2.** *Jornal de Pediatria*. v. 82, n. 5 (supl), p. 206-212, 2006.
- JAAFARI, A.; TILAOU, M.; MOUSE, H. A., M'BARK, L. A, ABOUFATIMA, R.; CHAIT, A.; LEPOIVRE, .; ZYAD, A. **Comparative study of the antitumor effect of natural monoterpenes: relationship to cell cycle analysis.** *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 22(3): 534-540, May/Jun. 2012.
- KLEIKERS, P. W. M., WINGLER K., HERMANS J. J., DIEBOLD I., ALTENHÖFER S., RADERMACHER K. A., JANSSEN B., GÖRLACH A., SCHMIDT H. H. **NADPH oxidases as a source of oxidative stress and molecular target in ischemia/reperfusion injury.** *Journal of Molecular Medicine*, 2012.
- LI, J.; ZHANG, X.; HUANG, H. **Protective effect of linalool against lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced liver injury in mice.** *International Immunopharmacology*, v. 23, n. 2, p. 523–529, 2014.
- LI, Z. et al. **Osthole attenuates the development of carrageenan-induced lung inflammation in rats.** *International Immunopharmacology*, v. 20, n. 1, p. 33–36, 2014.
- LO, T. N.; ALMEIDA, A. P.; BEAVEN, M. A. **Dextran and carrageenan evoke different inflammatory responses in rat with respect to composition of infiltrates and effect of indomethacin.** *The*

Journal of pharmacology and experimental therapeutics, v. 221, p. 261–267, 1982.

LYNCH, T. A. (1971). Report to **RIFM**, 21 June. 1971.

MALECH, H.L., GALLIN, J.I. **Current concepts: immunology. Neutrophils in human diseases.** N Engl J Med. 317(11):687-94, 1987.

MARTINO, L. **Essential Oils from Mediterranean Aromatic Plants** in. The Mediterranean Diet, p. 649–661, 2015.

MEDZHITOV, R. **Inflammation 2010: New Adventures of an Old.** FlameCell, 2010.

MITROULIS, I. et al. Leukocyte integrins: **Role in leukocyte recruitment and as therapeutic targets in inflammatory disease.** Pharmacology & Therapeutics, v. 147, p. 123–135, 2015.

MÜLLER, A. A. et al. **Plant-derived acetophenones with antiasthmatic and anti-inflammatory properties: Inhibitory effects on chemotaxis, right angle light scatter and actin polymerization of polymorphonuclear granulocytes.** Planta Medica, v. 65, p. 590–594, 1999.

NAJAFI, M.; MOHAMMADI, P. **System study of MPO promoter high-frequency polymorphic variants on transcription factor network.** Gene, v.45, p. 45-54, 2015.

NAKAMURA, M.; FERREIRA, S. H. **A peripheral sympathetic component in inflammatory hyperalgesia.** European journal of pharmacology, v. 135, p. 145–153, 1987.

NERIO, L. S.; OLIVERO-VERBEL J.; STASHENKO, E. **“Repellent activity of essential oils: a review,”** Bioresource Technology, v. 101, p. 372–378, 2010.

NGUEFACK, J.; DONGMO, J. B. L.; DAKOLE, C. D. et al., “Food preservative potential of essential oils and fractions from *Cymbopogon citratus*, *Ocimum gratissimum* and *Thymus vulgaris* against mycotoxigenic fungi”, **International Journal of Food Microbiology**, v. 131, p. 151–156, 2009.

OPDYKE, D. L. J. **Monographs on Fragrance Raw Materials.** A Collection of Monographs Originally Appearing in Food and Cosmetics Toxicology. v. 1979, p. 750, 2013.

PAIK, S.Y.; KOK, K. H.; BICO, S.M. **Os óleos essenciais de *Zanthoxylum schinifolium* pericarpo induzem a apoptose de células de hepatoma humano HepG2 através do aumento da produção de espécies reativas de oxigênio.** Biol Pharm Touro, v. 28, p. 802-807, 2005.

PATRA, B. SCHLUTTENHOFER, C., WU, Y., PATTANAIK, S., YUAN, L. **Transcriptional regulation of secondary metabolite biosynthesis in plants.** Biochimica et biophysica acta, v. 1829, p. 1236–47, 2013.

POSADAS, I. et al. **Carrageenan-induced mouse paw oedema is biphasic, age-weight dependent and displays differential nitric oxide cyclooxygenase-2 expression.** British journal of pharmacology, v. 142, p. 331–338, 2004.

RAUT, J. S.; KARUPPAYIL, S. M. **A status review on the medicinal properties of essential oils.** **Industrial Crops & Products**, v. 62, p. 250–264, 2014.

SEDGWICK, A. D.; LEES, P. **A comparison of air pouch, sponge and pleurisy models of acute carrageenan inflammation in the rat.** Agents Actions, v. 18, n. 3, p. 439–46, 1986.

SILVA F.V., GUIMARÃES A. G., SILVA E. R., SOUSA-NETO B. P., MACHADO F.D., QUINTANS-JÚNIOR L.J., ARCANJO D. D., OLIVEIRA F. A., OLIVEIRA R. C. **Anti-inflammatory and anti-ulcer activities of carvacrol, a monoterpene present in the essential oil of oregano.** J Med Food, v.15,

n. 11, p. 984-91, 2012.

SILVA, M. I. G.; AQUINO NETO, M. R. de; TEIXEIRA NETO, P. F. et al. **A atividade do sistema nervoso central da administração aguda do isopulegol em camundongos.** Pharmacology Biochem Behav 88 (2):141-147, 2007. (a)

SILVA, M. I. G.; MOURA, B. A.; AQUINO NETO, M. R.; TOMÉ, A. R.; ROCHA, N. F. M.; CARVALHO, A. M. R.; MACÊDO, D. S.; VASCONCELOS, S. M. M.; SOUSA, D. P.; VIANA, G. S. de B.; SOUSA, F. C. F. **Gastroprotective activity of isopulegol on experimentally induced gastric lesions in mice: investigation of possible mechanisms of action.** Naunyn-Schmied Arch Pharmacol, v. 380, p. 233–245, 2009.

SILVA, M. I. G.; SILVA, M. A. G.; AQUINO NETO, M. R. de; MOURA, B. A.; SOUSA, H. L. de ; LAVOR, E. P. H. de; VASCONCELOS, P. F. de; MACÊDO, D. S.; SOUSA, D. P. de; VASCONCELOS, M. S. M.; SOUSA, F. C. F. de. **Efeitos do isopulegol sobre as convulsões induzidas por pentilenotetrazol em ratos: possível envolvimento do sistema GABAérgico e atividade antioxidante.** Fitoterapia, v. 80, p. 506-513, 2007. (b)

SILVA, R. O. DAMASCENO, S. R., SILVA, I. S., SILVA, V. G., BRITO, C. F., TEXEIRA, A. E., NUNES, G. B., CAMARA, C. A., FILHO, J. M., GUTIERREZ, S. J., RIBEIRO, R. A., SOUZA, M. H. BARBOSA, A. L., FREITAS, R. M., MEDEIROS, J.V. **Riparin A, a compound from Aniba riparia, attenuate the inflammatory response by modulation of neutrophil migration.** Chemico-Biological Interactions, v. 229, n. February, p. 55–63, 2015.

STANLEY, N. **Production, properties and uses of carrageenan.** Food and Agriculture Organization of United Nations (FAO). Paper N° 288: 116 – 46, 1987.

SZALAI, Z. SZÁSZ, A., NAGY, I., PUSKÁS, L. G., KUPAI, K., KIRÁLY, A. et al., **Anti-inflammatory effect of recreational exercise in TNBS-Induced colitis in rats: Role of NOS/HO/MPO system.** Oxidative Medicine and Cellular Longevity, v. 2014, p.102-112, 2014.

TULP, M.; BOHLIN, L. **Unconventional natural sources for future drug discovery.** Drug Discovery Today, v. 9, p. 450–458, 2004.

ULBRICH, H.; ERIKSSON, E. E.; LINDBOM, L. **Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules as targets for therapeutic interventions in inflammatory disease.** Trends in Pharmacological Sciences, v. 24, p. 640–647, 2003.

VERNIN G. A.; PARKANYI, C.; COZZOLINO, F. et al. **GC / MS analysis of volatile constituents of Corymbia citriodora Hook on Réunion.** J Essential oil Res, v.16, p. 560-565, 2004.

ZIMMERMANN, M. **Pathobiology of neuropathic pain.** European Journal of Pharmacology, v. 429, n. 1-3, p. 23-37, 2001.

ZIMMERMANN, M. **Pathobiology of neuropathic pain.** European Journal of Pharmacology, v. 429, n. 1-3, p. 23-37, 2001.

SOBRE A ORGANIZADORA

DANIELA GASPARDO FOLQUITTO

Coordenadora do curso de farmácia das Faculdades Integradas dos Campos Gerais – CESCAGE. Docente no curso de farmácia nas disciplinas de Botânica, Farmacognosia e Estágio Supervisionado em Análises Clínicas, Bacharel em Farmácia-Bioquímica pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), Especialista em Farmácia Hospitalar (IPH-SP) e Especialista em Microbiologia Clínica (PUC-PR) Mestre e Doutoranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Possui experiência com o desenvolvimento de pesquisas na área de fitoquímica.

Agência Brasileira do ISBN

ISBN 978-85-85107-19-2



9 788585 107192