

Biomedicina e Farmácia: Aproximações

Fabício Loreni da Silva Cerutti

Cristiane Rickli Barbosa

Lais Daiene Cosmoski

(Organizadores)

 **Atena**
Editora

Ano 2018

Fabrcio Loreni da Silva Cerutti
Cristiane Rickli Barbosa
Lais Daiene Cosmoski
(Organizadores)

Biomedicina e Farmácia: Aproximações

**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 Internazionale 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)

B615	Biomedicina e farmácia: aproximações / Organizadores Fabrício Loreni da Silva Cerutti, Cristiane Rickli Barbosa, Lais Daiene Cosmoski. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2018. Inclui bibliografia ISBN 978-85-85107-20-8 DOI 10.22533/at.ed.208182808 1. Biomedicina. 2. Ciências médicas. 3. Farmácia. I. Cerutti, Fabrício Loreni da Silva. II. Barbosa, Cristiane Rickli. III. Cosmoski, Lais Daiene. CDD 610
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

Em ciências da saúde destacam-se as áreas de Farmácia e Biomedicina. Desta forma, torna-se imprescindível o conhecimento acerca de análise clínicas e biotecnologia de fármacos.

A Coletânea Nacional “A Biomedicina e Farmácia Aproximações” é um e-book composto por 21 artigos científicos que abordam assuntos atuais, como a análise de produtos naturais, biotecnologia de fármacos, processos de isolamento, purificação caracterização de elementos biotecnológicos de fontes naturais, avaliação da utilização de novas tecnologias para fins farmacêuticos, avanços em análises clínicas, entre outros.

Mediante a importância, necessidade de atualização e de acesso a informações de qualidade, os artigos elencados neste e-book contribuirão efetivamente para disseminação do conhecimento a respeito das diversas áreas da farmácia e da biomedicina, proporcionando uma visão ampla sobre esta área de conhecimento.

Desejo a todos uma excelente leitura!

Prof. MSc. Fabrício Loreni da Silva Cerutti

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO AÇAI (<i>EUTERPE OLERACEA</i>)	
<i>Maria Gabrielle de Oliveira Tabosa</i>	
<i>Jamicelly Rayanna Gomes da Silva</i>	
<i>Yasmim Dayane Leal Paixão</i>	
<i>Alane Alexandra da Silva Oliveira</i>	
<i>Maria Adriana Ferreira Farias</i>	
<i>Risonildo Pereira Cordeiro</i>	
<i>Arquimedes Fernandes Monteiro de Melo</i>	
CAPÍTULO 2	9
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE EXTRATOS DE <i>CYMBOPOGON CITRATUS</i> PARA PRODUÇÃO DE XAROPE COM ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	
<i>Marília Gomes dos Santos</i>	
<i>Maylldson Moreira de Andrade</i>	
<i>Cynthia Gisele de Oliveira Coimbra</i>	
<i>Risonildo Pereira Cordeiro</i>	
CAPÍTULO 3	19
EFEITOS TERAPÊUTICOS DO FRUTO DA ACEROLEIRA (<i>MALPIGHIA GLABRA L.</i>)	
<i>Brunna Larissa de Souza Melo Ferreira</i>	
<i>Maria Eduarda Silva Amorim</i>	
<i>Joice Luiza Pereira da Silva</i>	
<i>Maria Fernanda Ferreira de Lima</i>	
<i>Yago Eudvan Neves</i>	
<i>Vanessa Camylla Bernardo de Oliveira</i>	
<i>Risonildo Pereira Cordeiro</i>	
<i>Arquimedes Fernandes Monteiro de Melo</i>	
CAPÍTULO 4	27
ESTUDO DO EFEITO CITOTÓXICO DA CURCUMINA EM PRESENÇA DE ANTIOXIDANTES SOBRE LINHAGEM DE CÉLULAS TUMORAIS HRT-18	
<i>Daniel Brustolin Ludwig</i>	
<i>Thaysa Ksiaskiewicz Karam</i>	
<i>Katia Sabrina Paludo</i>	
<i>Rubiana Mara Mainardes</i>	
<i>Najeh Maissar Khalil</i>	
CAPÍTULO 5	38
NEUROTOXICIDADE INDUZIDA PELA CARAMBOLA (<i>AVERRHOA CARAMBOLA L.</i>) EM PACIENTES QUE APRESENTAM LESÃO RENAL	
<i>Yasmim Dayane Leal Paixão</i>	
<i>Jamicelly Rayanna Gomes da Silva</i>	
<i>Maria Eduarda Silva Amorim</i>	
<i>Joice Luiza Pereira da Silva</i>	
<i>Izabella Cinthia Tôrres de Vasconcelos</i>	
<i>Risonildo Pereira Cordeiro</i>	
<i>Arquimedes Fernandes Monteiro de Melo</i>	

CAPÍTULO 6	45
TOXICIDADE DE <i>ECHINACEA PURPUREA</i> FRENTE À <i>ARTEMIA SALINA</i>	
<i>Denise Michelle Indras</i>	
<i>Julio Cezar dos Santos</i>	
<i>Priscila da Caz</i>	
<i>Victor Mateus Prasniewski</i>	
<i>Fernanda Coleraus Silva</i>	
<i>Ana Maria Itinose</i>	
CAPÍTULO 7	53
CARACTERIZAÇÃO DE INFECÇÃO PULMONAR EXPERIMENTAL POR <i>PAECILOMYCES VARIOTII</i> EM ANIMAIS NORMAIS E IMUNOCOMPROMETIDOS	
<i>Isaac Loreiro Cabral</i>	
<i>Izabela Virgínia Staffen</i>	
<i>José Henrique Fermino Ferreira dos Santos</i>	
<i>Thiago Oliveira dos Santos</i>	
<i>Eduardo Alexandre Loth</i>	
<i>Rafael Andrade Menolli</i>	
CAPÍTULO 8	63
LECTINAS VEGETAIS COMO FERRAMENTAS TERAPÊUTICAS: UMA REVISÃO	
<i>Juliete Lira de Souza Lima</i>	
<i>Isabella Coimbra Vila Nova</i>	
<i>Welton Aaron de Almeida</i>	
<i>Jeine Emanuele Santos da Silva</i>	
<i>Emmanuel Viana Pontual</i>	
<i>Joaquim Evêncio Neto</i>	
CAPÍTULO 9	79
ABORDAGENS DAS DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS	
<i>Suelem Leite da Silva</i>	
<i>Dagoberto Riva</i>	
<i>Simona Renz Baldin</i>	
<i>Sônia de Lucena Mioranza</i>	
CAPÍTULO 10	90
AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE FERRITINA E COLESTEROL LDL EM PACIENTES ATENDIDOS PELO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO OESTE DO PARANÁ	
<i>Fernanda Weyand Banhuk</i>	
<i>Dayane Bassotto da Costa</i>	
<i>Taimara Brustolin</i>	
<i>Taise Regina Ficagna</i>	
<i>Thiago Luiz Fucuta de Moraes</i>	
CAPÍTULO 11	98
OTIMIZAÇÃO DO MÉTODO DE ELLMAN PARA A DETERMINAÇÃO DA ACETILCOLINESTERASE EM ERITRÓCITOS	
<i>Fabiana Sari Ferreira</i>	
<i>Fernanda Coleraus Silva</i>	
<i>Ana Maria Itinose</i>	
<i>Carla Brugin Marek</i>	

CAPÍTULO 12 104

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A STABILITY INDICATING HPLC METHOD FOR DETERMINATION OF DAPAGLIFLOZIN IN TABLETS

Rafaela Zielinski Carvalho de Meira

Larissa Sakis Bernardi

Paulo Renato de Oliveira

CAPÍTULO 13 105

O EMPREGO DA CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE) NA DETERMINAÇÃO DE AMINOÁCIDOS PARA RASTREAMENTO DE DOENÇAS

Irthylla Nayalle da Silva Muniz

Alane Alexandra da Silva Oliveira

Izabella Cinthia Tôrres Vasconcelos

Júlia Samara Ferreira da Silva

Layza Fernanda Gomes Bezerra

Raíssa Ferreira Soares

José Carlos Bernardo da Silva Filho

Carlos Eduardo Miranda de Sousa

CAPÍTULO 14 110

EFICIÊNCIA DA MICROENCAPSULAÇÃO DE PROBIÓTICOS ATRAVÉS DA TÉCNICA DE *SPRAY DRYING*

Rosane Vaniski

Cristiane Canan

Deisy Alessandra Drunkler

CAPÍTULO 15 123

ANÁLISE DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE AMOXICILINA, COMERCIALIZADAS NA CIDADE DE PALMARES –PE.

Letícia Emanuele de Farias Barros

Ádila Priscila Felix do Nascimento

Stephanny de Fátima Alves da Silva

Ana Catarina Simonetti

Risonildo Pereira Cordeiro

CAPÍTULO 16 132

ANÁLISE DA ROTULAGEM DE PRODUTOS NUTRACÊUTICOS CONTENDO ÔMEGA-3 COMERCIALIZADOS EM CELEIROS DA CIDADE DE CASCAVEL-PR

Simona Renz Baldin

Gabrielle Racoski Custódio

Jaqueline Franciele Caetano de Oliveira

Luciana Oliveira de Fariña

CAPÍTULO 17 143

INATIVAÇÃO DE CONSERVANTES DE CREMES COMERCIAIS CONTENDO PROBIÓTICOS PARA AVALIAÇÃO E DETERMINAÇÃO DE SUA VIABILIDADE

Ana Caroline da Costa

Luciana Oliveira de Fariña

Suzana Bender

Helena Teru Takahashi Mizuta

CAPÍTULO 18	148
FORMAÇÃO DE BIOFILMES POR LEVEDURAS PATOGÊNICAS	
<i>Izabel Almeida Alves</i>	
<i>Luciana Teresinha Adams Langer</i>	
<i>Raiza Lima do Carmo</i>	
<i>Keli Jaqueline Staudt</i>	
CAPÍTULO 19	169
BIOSSEGURANÇA NOS CENTROS DE EMBELEZAMENTO E ESTÉTICA DO MUNICÍPIO DE CASCAVEL- PR	
<i>Vanessa Bordin</i>	
<i>Débora Cristina Ignácio Alves</i>	
<i>Leda Aparecida Vanelli Nabuco de Gouvêa</i>	
<i>Maristela Salete Maraschin</i>	
CAPÍTULO 20	180
DESENVOLVIMENTO DE PLANO OPERATIVO PARA PROMOÇÃO DO USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS NA FARMÁCIA BÁSICA DE UM MUNICÍPIO DO MARANHÃO: RELATO DE EXPERIÊNCIA	
<i>Nágila Caroline Fialho Sousa</i>	
<i>Isabella Fernandes da Silva Figueiredo</i>	
<i>Mizael Calácio Araújo</i>	
<i>Saulo José Figueiredo Mendes</i>	
CAPÍTULO 21	190
AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE DESINFECÇÃO DE ARTIGOS SEMICRÍTICOS EM UM HOSPITAL ESCOLA	
<i>Jéssica Rosin</i>	
<i>Fabiana Gonçalves de Oliveira Azevedo Matos</i>	
<i>Debora Cristina Ignácio Alves</i>	
<i>Fabiana Severino Kupka</i>	
<i>Jéssica Martins Valter</i>	
<i>Adriana Souza</i>	
SOBRE OS ORGANIZADORES	201

FORMAÇÃO DE BIOFILMES POR LEVEDURAS PATOGENICAS

Izabel Almeida Alves

Farmacêutica (Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões- Santo Ângelo-RS). Doutora em Ciências Farmacêuticas (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS). Docente das disciplinas Farmacologia, Farmacocinética, Microbiologia e Toxicologia. Curso de Farmácia. Departamento de Ciências da Saúde. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões. Campus de Santo Ângelo. Santo Ângelo, RS. Brasil.
E-mail: izabelalmeidaa@hotmail.com

Luciana Teresinha Adams Langer

Farmacêutica. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI). Campus de Santo Ângelo. Santo Ângelo, RS. Brasil.

Raiza Lima do Carmo

Farmacêutica. Mestranda do Programa Pós-Graduação em Ciências Médicas (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS)

Keli Jaqueline Staudt

Farmacêutica. Mestranda do Programa Pós-Graduação em Ciências Médicas (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS).

RESUMO: Objetivo: Realizar uma revisão sistemática apresentando alguns resultados de pesquisas contemporâneas sobre a formação de biofilmes por fungos leveduriformes. **Materiais e Métodos:** O trabalho caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura. As etapas

de realização desta revisão integrativa foram: definição da questão norteadora; seleção dos artigos para o estudo; elaboração do quadro sinóptico com as principais informações de cada artigo; análise dos achados de acordo com os critérios estabelecidos; apresentação dos resultados e conclusões. A busca pelos artigos foi realizada nas seguintes bases: SciELO, LILACS, Pubmed, Science Direct, Web of Science e Google Acadêmico. **Conclusão:** Percebe-se que os biofilmes leveduriformes são um potencial mecanismo de virulência de extrema importância, dada a sua incidência e sua difícil erradicação, visto o pequeno arsenal de antifúngicos disponível e a elevada resistência desenvolvida por estes microrganismos, o que torna necessária a busca por novas alternativas para o controle destas infecções.

PALAVRAS CHAVE: *Biofilmes; Antifúngicos; Candida spp.; Histoplasma spp.; Tricosporum spp.; Cryptococcus spp.*

ABSTRACT: Objective: The aim of the study was a systematic review presenting some results of contemporary research on biofilm formation by yeast-like fungi. **Materials and Methods:** This study was characterized as a literature integrative review. The stages of realization of this integrative review were: defining the research question; selection of items for the study; preparing the summary table with key

information of each article; analysis of findings according to established criteria; presentation of results and conclusions. The search for articles was conducted in the following databases: SciELO, LILACS and Google Scholar. **Conclusion:** It is noticed that the yeast biofilms are a potential virulence mechanism of extreme importance, given its impact and it's difficult to eradicate, because the small antifungal arsenal available and high resistance developed by these microorganisms, which makes it necessary to search for new alternatives to control the infection.

KEYWORDS: *Biofilms. Antifungals. Candida spp.. Histoplasma spp.. Trichosporon spp.. Cryptococcus spp..*

1 | INTRODUÇÃO

Durante muito tempo acreditava-se que microrganismos vivessem apenas de maneira planctônica, crescendo e circulando isoladamente em meios ricos nutricionalmente⁽¹⁾. No entanto, na década de cinquenta, descobriu-se que elas poderiam crescer em colônias estruturadas denominadas biofilmes⁽²⁾. Contudo, somente em 1970 é que mais estudos preocupados em identificar e entender a formação de biofilmes começaram a surgir de maneira a compreender essa forma de crescimento microbiano⁽³⁾.

Em geral, biofilmes são descritos como sendo uma matriz polimérica, aderida a uma superfície sólida, envolta das colônias, quase sempre imersa em meio líquido que é, essencialmente, constituída por um aglomerado de células microbianas e pelos seus produtos de excreção, substâncias poliméricas extracelulares (*extracellular polymeric substances - EPS*)⁽⁴⁻⁵⁾

Apesar de possuírem emprego benéfico em diversas áreas, os biofilmes têm causado danos à saúde e, cada vez mais, seu desenvolvimento revela ser causa de contaminação e infecções persistentes, principalmente nos setores de assistência à saúde⁽⁶⁾. Sua formação nestes locais corrobora para infecções graves em pacientes hospitalizados, sobre tudo no setor da unidade de terapia intensiva (UTI). Este fato se deve ao elevado número de procedimentos invasivos realizados e pelo comprometimento do sistema imune dos pacientes internados nesta unidade hospitalar⁽³⁾. Outra situação crítica envolvendo biofilmes em hospitais é o seu desenvolvimento em dispositivos médicos, como tubos traqueais, próteses e cateteres, entre outros⁽⁷⁾.

A incidência de infecções hospitalares causadas por fungos formadores de biofilme tem aumentado substancialmente, acarretando altos índices de mortalidade de até 60%. O gênero *Candida* tem sido frequentemente relacionado a formação de biofilme, pois correspondem a 80% das infecções fúngicas de origem hospitalar⁽⁸⁾. Também se destaca as leveduras dos gêneros *Cryptococcus*, *Trichosporon* e *Histoplasma*, todos com alto potencial de formação de biofilmes. Há grande dificuldade no tratamento das infecções causadas por estes microrganismos nesta forma de agrupamento, sendo que as cepas envolvidas nesta comunidade de biofilmes já apresentam resistência a

muitos dos agentes antifúngicos⁽⁹⁾.

A incidência de infecções nasocomiais fúngicas vem aumentando significativamente nos últimos anos. Vale ressaltar que muitos destes microrganismos se agrupam em biofilmes, conferindo maior patogenicidade às leveduras. Desta maneira o objetivo deste estudo foi realizado uma revisão sistemática apresentando alguns resultados de pesquisas contemporâneas sobre a formação de biofilmes por fungos leveduriformes.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura incluindo a análise de artigos científicos mais relevantes publicados.

A busca pelos artigos foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: Scielo, Lilacs, Google acadêmico, Pubmed, Science Direct, Web of Science. A partir desta busca foram encontrados artigos científicos originais, artigos de revisão, dissertações de mestrado e tese de doutorado. Nas buscas, os seguintes descritores, em língua portuguesa e inglesa, foram considerados: *biofilmes*, *formação*, *revisão*, *leveduras*, *infecção*, *antifúngicos*, *Candida spp.*, *Histoplasma spp.*, *Tricosporum spp.*, *Cryptococcus spp.*.

Devido à grande quantidade de publicações relacionadas a biofilmes, mas não específicas da área da saúde, a busca foi preferida por estudos clínicos e pré-clínicos, dando prioridade àqueles publicados nos últimos dez anos. Referências dos primeiros artigos selecionados também foram utilizadas, nesse caso, não houve restrição quanto ao ano da publicação.

A seleção dos descritores utilizados no processo de revisão foi efetuada mediante consulta ao DECs (descritores de assunto em ciências da saúde da BIREME). Foram excluídos artigos com dados de publicação incompletos.

A análise dos artigos foi desenvolvida através de leitura e elaboração de um quadro sinóptico incluindo as seguintes informações: título, periódico, objetivo, metodologia, amostra, resultados e conclusão. A análise das informações encontradas foi realizada através de leitura comparativa entre os artigos e o resultado da análise deu origem ao texto apresentado neste trabalho de revisão.

3 | REVISÃO DA LITERATURA

Fungos frequentemente transitam entre o estilo de vida planctônica e o de biofilme⁽¹⁰⁾. Fenotipicamente, as células em um biofilme são distintas de células de flutuação livre. Sua alta tolerância a antifúngicos e capacidade de suportar as defesas do hospedeiro são duas características que promovem grande resiliência⁽⁹⁾. Infecções causadas por biofilme são particularmente difíceis de erradicar e a maioria dos antifúngicos disponíveis tem atividade mínima sobre os mesmos⁽¹⁰⁾.

3.1 Formação do biofilme

Estudos mostram a existência de quatro principais estágios de formação do biofilme: adesão primária, adesão irreversível, maturação e dispersão. A formação desta comunidade envolve a adesão primária dos microrganismos à qualquer superfície não esterilizada, que pode ser celular (bióticas) ou inanimada (abióticas)⁽¹¹⁾.

A fase inicial, também chamada de adesão reversível, necessita de mediação da interação entre as moléculas por ligações específicas do tipo ligante-receptor, já em superfícies inanimadas, a fixação é mediada por interações físico-químicas não específicas⁽¹²⁾.

Forças hidrodinâmicas, interações eletrostáticas, forças de Van der Waals e interações hidrofóbicas são as interações físico-químicas que garantem a fixação dos microrganismos às superfícies abióticas. Há ocorrência do transporte de células microbianas do meio aquoso até à superfície sólida por simples força gravitacional ou pelo direcionamento por motilidade e por quimiotaxia⁽¹¹⁾.

Existe a possibilidade das propriedades de uma superfície serem modificadas pela adsorção de um filme condicionante, sobre tudo, no caso de materiais biomédicos de propriedades plásticas, como próteses, tubos endotraqueais, cateteres venosos e arteriais, sondas e drenos. Este filme, geralmente, se constitui de proteínas, principalmente albumina, imunoglobulina e fibrinogênio. Com a superfície original alterada por esse condicionamento há possibilidade de maiores dificuldades no controle a adesão bacteriana em superfícies abióticas⁽¹¹⁾.

Quando é formada a primeira camada de microrganismos, a adesão de outros microrganismos é favorecida. A partir daí, ocorre o processo de adesão secundária, considerado irreversível, essa adesão ocorre por estruturas (hifas) e pela produção EPS⁽¹²⁾.

Posteriormente, se dá a multiplicação e a agregação de novos microrganismos, uns aos outros, em microcolônias, formando um biofilme maduro. Conforme a densidade aumenta, moléculas auto indutoras podem ser produzidas e induzir a transcrição de genes específicos que regulam várias funções como motilidade, virulência, produção de EPS e a formação de biofilmes⁽¹¹⁻¹³⁾.

Havendo condições favoráveis o desenvolvimento de um biofilme continua por um período relativamente longo de tempo. Porém, em situações desfavoráveis, o biofilme começa a sofrer o processo de desprendimento, onde ocorre a perda contínua de partes de biofilme, resultando na sua disseminação⁽¹²⁾.

3.2 Organização das colônias

A organização de um biofilme depende da natureza dos microrganismos presentes, da concentração de nutrientes, das propriedades hidrodinâmicas e presença de alguma força mecânica⁽¹⁴⁾.

Considera-se os EPS como responsáveis pela morfologia, estrutura, coesão

e integridade funcional do biofilme e sua composição determina a maioria das propriedades físico-químicas⁽¹²⁾.

Pode-se considerar essa matriz polimérica extracelular (EPS), como a principal responsável pela persistência das infecções relacionadas ao biofilme. Uma vez que, o torna mais resistente ao ataque de antimicrobianos e desinfetantes. Resistência acrescida à radiação UV, a desidratação e ao ataque de predadores como protozoários, também, são benefícios que essa matriz possibilita às leveduras⁽¹⁵⁾.

Um biofilme é considerado uma estrutura adsorvente e porosa por ser constituído essencialmente por água (cerca de 80 a 95%). Os microrganismos representam somente uma parte da massa de biofilme que, frequentemente, é menor que 10%. O emaranhado polimérico que envolve todas as células microbianas representa cerca de 70 a 95% da matéria orgânica da massa seca do biofilme⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

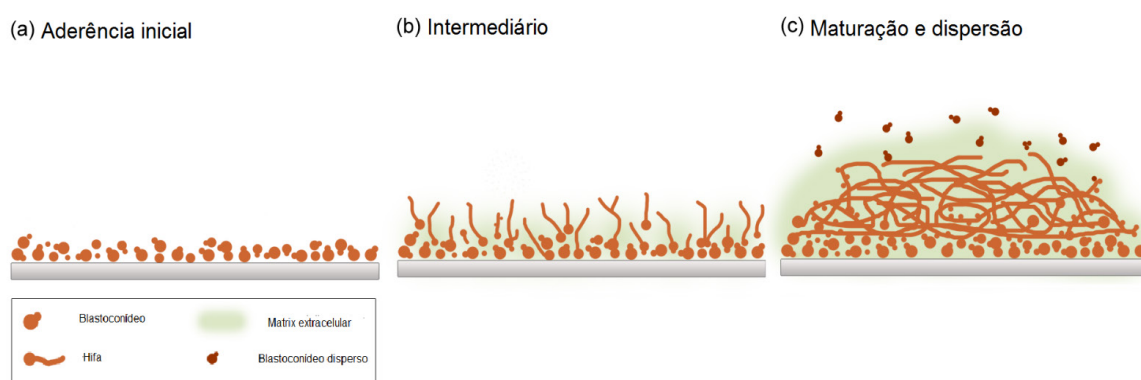


Figura 1: Modelo de desenvolvimento do biofilme de *Candida*: (a) fase inicial de aderência, em que a levedura em suspensão (células planctônicas) adere à superfície; (b) fase intermediária, explica o crescimento das colônias e a secreção inicial da matriz extracelular; (c) fase de maturação, em que a matriz extracelular absorve completamente todas as camadas de células aderidas à superfície em uma estrutura tridimensional. Após a maturação, os eventos de dispersão, quando as células mais superficiais deixam o biofilme e colonizar áreas que rodeiam a superfície, podem ocorrer. Adaptado de Vila e Rozental, 2016.

3.3 Infecções relacionadas a biofilmes

Biofilmes têm importância em várias atividades humanas. São empregados em numerosos bioprocessos, como tratamento de efluentes, por biorremediação, e até na produção de alguns alimentos⁽¹⁴⁾. Contudo, o crescimento não desejado dos biofilmes vem causando um impacto negativo em diversas situações⁽¹⁵⁾.

De acordo com Jesus (2013) isolados clínicos de levedura, apresentam capacidade maior de formar biofilme em comparação a isolados ambientais. Em vista disso, atualmente têm se dado destaque aos prejuízos que esses biofilmes podem causar em ambientes hospitalares. Estima-se que 80% das infecções humanas estejam associadas a biofilmes, especialmente aquelas que envolvem sistemas biomédicos, como cateteres, sondas, tubos endotraqueais e intraperitoneais, implantes cirúrgicos e próteses, entre outros⁽¹⁾. Anualmente mais de um milhão de casos de infecções nosocomiais estão associados ao uso destes tipos de sistemas⁽¹⁸⁾. Dentre os mais

propensos a infecções relacionadas à biofilmes estão os cateteres, implantes, próteses e válvulas cardíacas artificiais⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Uma das características que distinguem as comunidades de biofilme é a sua capacidade para aderir à uma superfície. No ambiente médico, sistemas biomédicos de longa permanência, proporcionam um nicho ideal para a formação de biofilme⁽¹⁰⁾.

As células microbianas podem invadir os tecidos em contato com o dispositivo ou disseminar-se para a corrente sanguínea, ocasionando infecções sistêmicas. O desenvolvimento do biofilme depende do tipo e número de células que aderem ao dispositivo, do tipo de superfície que constitui o dispositivo e do meio ou fluído em que os microrganismos estão expostos. A aderência microbiana nesses materiais é a combinação de um meio líquido altamente nutrido e o material de que são fabricados⁽⁷⁻⁹⁾.

A relevância clínica de biofilmes em superfícies bióticas tornou-se cada vez mais estudada, visto que, estas infecções possuem elevada gravidade, resultando tanto na inefetividade do dispositivo, como aumento da morbimortalidade⁽¹⁰⁾.

Dentre todos os setores hospitalares a UTI é mais suscetível a infecções deste tipo, principalmente pela realização constante de procedimentos invasivos, concomitante uso destes materiais implantados e condições imunológicas comprometida dos pacientes⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Nas UTIs dos Estados Unidos são utilizados aproximadamente 15 milhões de cateteres venosos centrais (CVCs) por ano. As leveduras foram a segunda maior causa de colonização de CVC e a terceira maior causa de infecção sanguínea relacionada a seu uso⁽⁸⁾. As infecções de corrente sanguínea (ICSS) apresentam impacto significativo na morbidade e na mortalidade, sendo responsáveis por 10% a 20% das infecções hospitalares⁽¹⁹⁾.

A elucidação dos mecanismos de resistência em biofilmes é o primeiro passo para a otimização das terapias, ora pelo uso de terapias antifúngicas clássicas como, por exemplo, o bloqueio do dispositivo com antimicrobianos/antissépticos e o uso de dispositivos impregnados com antibióticos, ou pelo emprego de terapias com combinação de fármacos, biocidas ou fitofármacos⁽²⁰⁾.

3.4 Principais fungos leveduriformes formadores de biofilmes

As leveduras podem ser caracterizadas como fungos oportunistas responsáveis pela maior parte das infecções fúngicas nos seres humanos. A incidência de infecções causadas por leveduras, na última década, sofreu um grande aumento, especialmente em paciente imunocomprometidos⁽²¹⁾. Pode-se destacar os seguintes gêneros altamente relacionados a infecções nasocomiais decorrentes de biofilmes:

3.4.1 *Candida spp.*

Recentes levantamentos demonstram que a formação de biofilmes está associada a 90% das infecções de *Candida* relacionadas com o uso de cateteres por pacientes

hospitalizados⁽²²⁾.

A *Candida albicans* é considerada uma das leveduras mais patogênicas para o ser humano, causando um grande número de infecções oportunistas, que em imunocomprometidos podem ser fatais. Estes pacientes apresentam com frequência infecções nas mucosas, principalmente candidíases vaginais e orais, podendo evoluir para infecções sistêmicas⁽⁹⁾.

Este gênero é responsável por cerca de 60% das infecções fúngicas de origem hospitalar, sendo a quarta causa de infecção de corrente sanguínea, precedida apenas pela *Staphylococcus* coagulase-negativa, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus*, levando a óbito em torno de 35% dos pacientes que desenvolvem candidemia⁽⁹⁻²³⁻²⁴⁾.

A *Candida glabrata* é a segunda levedura mais frequentemente isolada da microbiota dos seres humanos. Esta levedura tem uma importância particular pois possui resistência intrínseca a agentes antifúngicos, principalmente os azólicos, como fluconazol, voriconazol, itraconazol. Fatores como o uso de antibióticos de amplo espectro, cateter venoso central, problemas renais, nutrição parenterais e pacientes em unidades de terapia intensiva são relatados como importantes fatores para infecção por *C. glabrata*⁽²⁵⁾.

A terceira espécie de maior importância, *Candida tropicalis*, é considerada como espécie mais comumente envolvida em candidemia, especialmente em pacientes oncológicos. Além disso, o crescimento da incidência de *C. tropicalis* como agente causador de infecções hospitalares no trato urinário e infecções neonatais vem sendo amplamente reportado⁽²⁵⁻²⁶⁾. *C. tropicalis* é tão virulenta e patogênica quanto *C. albicans*, além disso, resistência ao fluconazol, voriconazol, itraconazol e fluocitosina está relacionada ao biofilme desta espécie⁽²⁵⁾.

Os processos infecciosos causados por este gênero são favorecidos pela ruptura do equilíbrio entre o parasita-hospedeiro. Contudo, aderência, polimorfismo, variabilidade fenotípica, produção de enzimas extracelulares e toxinas constituem os principais fatores que conferem, ao fungo, a habilidade de formar biofilme e posteriormente infecções⁽²⁷⁾.

As células de leveduras do gênero *Candida* podem se aderir em diversos tipos de células do hospedeiro, como epiteliais, endoteliais e fagocíticas. Logo, um dos principais mecanismos de virulência é a sua versatilidade de adaptação, e capacidade de adesão em sítios variados⁽²³⁻²⁴⁾. A adesão a superfície celular do hospedeiro é influenciada pela disponibilidade de carboidratos, pH, temperatura, produção das enzimas extracelulares⁽⁸⁾.

Com isto, a habilidade em formar biofilme sobre as células do hospedeiro é uma característica marcante deste patógeno. O mecanismo de aderência envolve glicoproteínas, proteínas do tipo lectinas que apresentam a capacidade de identificar vários tipos de açúcares e receptores para a fração C3b do sistema complemento. Por parte do hospedeiro, receptores celulares para as adesinas de *Candida* como: fibrina, fibronectina e laminina, que favorecem a colonização da matriz extracelular⁽²⁷⁾.

Experimentos realizados no Instituto de Pesquisas Energéticas Nucleares Associadas de São Paulo, demonstraram que a formação de um biofilme de *Candida* pode se dar em aproximadamente 24 a 48 horas. Na fase inicial, a célula planctônica na forma de levedura adere na superfície do substrato, de forma aleatória ou atraída por uma quimiotaxia. Após a aproximação das células, existe uma interação destas com a superfície sendo hidrofóbica e eletrostática⁽¹⁰⁻²⁴⁾. Na fase secundária, as células proliferam formando microcolônias, e começam a produzir a matriz extracelular. Neste momento ocorre comunicação intercelular que leva a uma expressão diferencial de genes. Esses genes são responsáveis na transição de leveduras para hifas, na arquitetura da parede celular e na coesividade do biofilme dada pela matriz⁽²³⁻²⁴⁾.

Ao final, quando as células começam a se confluírem, a rede formada começa a ser constituída de uma transição de células diferenciadas em pseudohifas, hifas e leveduras, envolvidas na matriz extracelular polimérica, resultando em um crescimento tridimensional⁽²⁴⁾. A maioria das infecções causadas por *Candida* na forma de biofilme evoluem para um quadro de disseminação na corrente sanguínea (candemia), podendo ocasionar a morte do paciente.

3.4.2 *Cryptococcus spp.*

A importância do gênero *Cryptococcus spp.* aumentou drasticamente na década de 80, em consequência da epidemia acarretada pelo HIV - *Human Immunodeficiency Virus*. Estimativas sugerem que, por ano, cerca de 1 milhão de indivíduos portadores do HIV desenvolvem criptococose, dos quais 600 mil casos são fatais⁽²³⁾.

O desenvolvimento do biofilme de *C. neoformans* no hospedeiro pode ocorrer inicialmente, pela inalação de propágulos que atingem os alvéolos pulmonares onde são capazes de se proliferar. Caso o fungo não seja erradicado pelo sistema imune do hospedeiro, a infecção pode tornar-se latente pela contenção do patógeno em granulomas, podendo ser reativada ou evoluir para a forma aguda da doença⁽²¹⁾.

C. neoformans, pode, ainda, sobreviver e multiplicar-se no interior de macrófagos. A persistência deste fungo no interior de células fagocíticas facilita sua disseminação, uma vez que macrófagos alveolares contendo leveduras em seu interior podem translocar-se do pulmão para outros órgãos. Podendo resultar na forma mais grave da infecção por *C. neoformans*, que ocorre quando as leveduras atingem o sistema nervoso central (SNC) ocasionando a meningoencefalite⁽²³⁾.

O *C. gatti* (sorotipos B e C) é uma levedura também patogênica relacionada com infecções em pacientes imunocompetentes, que se difere do *C. neoformans* por esta característica e por ocorrer primariamente em regiões subtropicais. É considerado o agente etiológico de pneumonia fúngica e algumas formas de meningite basal e criptococose⁽²³⁾.

A patogenicidade dos isolados de *Cryptococcus* é baseada na expressão de fatores de virulência, que são componentes estruturais e moleculares diretamente

envolvidos no estabelecimento e manutenção da infecção, e que possibilitam a invasão e permanência do fungo nos tecidos e células, bem como a modulação do sistema imune do hospedeiro⁽²¹⁾.

Um experimento demonstrou que as melhores condições para a formação de biofilme criptocócico ocorre entre 25-37° C, pH neutro e tensão de CO₂ ambiente. De maneira geral, isolados de *C. gatti* tem capacidade de produzir biofilme de maneira mais intensa quando comparados aos isolados de *C. neoformans*. Outros estudos reforçam que o biofilme criptocócico são menos suscetíveis à antifúngicos como anfotericina B, caspofungina, fluconazol e voriconazol⁽²⁸⁾.

Muitos autores têm demonstrado a capacidade de *Cryptococcus* produzir biofilme em materiais sintéticos como placas de poliestireno e itens prostéticos invasivos, além de cateteres de derivação ventriculoatrial⁽²¹⁾.

Martinez (2006) constatou que biofilmes de *Cryptococcus* spp. podem estar associados a válvulas cerebrais e tubos de derivação (shunts) utilizados para drenar o excesso de líquido.

3.4.3 *Trichosporun* spp.

As infecções causadas por fungos do gênero *Trichosporon* geralmente representam micoses superficiais, consideradas benignas e acomete, preferencialmente, o couro cabeludo, a axila e a região pubiana⁽²⁹⁾.

Trichosporon é caracterizado pela formação de artroconídios, blastoconídios, hifas e pseudo-hifas. Morfologicamente, as espécies patogênicas são muito semelhantes. A diferenciação, ainda hoje, é realizada em muitas instituições médicas com o emprego das técnicas convencionais de diagnóstico que, apesar do baixo custo, necessitam de tempo para serem realizadas⁽³⁰⁾

São muitos os fatores de virulência associados a este microrganismo, destacam-se: DNAses (que causa degradação do DNA celular), lipases, fosfolipases, proteases, urease e a capacidade de formar biofilme⁽³⁰⁻³¹⁻³²⁾. As espécies com maior capacidade de formar biofilme são *T. asahii* e *T. mucoides*, ressaltando-se a predominância de *T. asahii*⁽³³⁾.

Xavier et al., (2015) isolaram um total de 9 leveduras do gênero *Trichosporon*, obtidas somente de uroculturas, e constataram que 66,6% dos isolados foram capazes de produzir biofilmes em superfície de poliestireno, sendo fator importante na determinação de persistência da infecção em sistemas biomédicos.

3.4.4 *Histoplasma* spp.

A principal espécie representante do gênero *Histoplasma* é a espécie *H. capsulatum*. Esta apresenta três variações: *H. capsulatum* var. *capsulatum*, *H. capsulatum* var. *duboisii* e *H. capsulatum* var. *farcinosum*, sendo que somente as

variedades capsulatum e duboisii patogênicas humanas⁽³⁴⁾.

Rosinha (2013), através de um estudo epidemiológico, observou que, em pacientes com HIV no Ceará, a micose foi considerada a primeira manifestação da SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida), correspondendo a 38,9% dos casos. Em 85,8% dos pacientes, o patógeno isolado foi do gênero *Histoplasma*, todas as cepas analisadas demonstraram potencial em formar biofilme.

H. capsulatum é um fungo dimórfico e seu habitat natural é o solo, sobretudo solo enriquecido com fezes de pássaros e morcegos. Sua patogênese baseia-se no modo de transição para levedura, internalização nos fagócitos do hospedeiro, sobrevivência intracelular e proliferação durante a infecção clínica assintomática⁽³⁶⁾. A capacidade de crescer com morfologias distintas, também, proporciona a este microrganismo capacidade de se adaptar a diferentes condições de vida por expressar genes específicos⁽³⁴⁻³⁵⁾. Este é inicialmente adquirido pela inalação de microconídios ou fragmentos de hifas. Caso sobreviva e consiga se replicar nos macrófagos alveolares ocasiona infecção pulmonar, na qual pode disseminar para outros órgãos do sistema fagocítico mononuclear, principalmente baço e fígado. Também pode ocorrer migração para SNC, com a disseminação hematogênica para as meninges ou para o cérebro, resultando em uma meningite crônica⁽³⁶⁾.

Até o momento poucos fatores de virulência deste gênero, porém o que contribuem para a formação de biofilme são α (1-3 glucano), proteínas de choque térmico (HSPGO) e um polissacarídeo de parede celular⁽³⁴⁾.

3.5 Mecanismos gerais de resistência do biofilme aos antimicrobianos

Dentro de um biofilme os microrganismos necessitam de diferentes doses de antimicrobianos para sua inibição. Este fato acaba por conferir diferentes índices de resistência à ação dos fármacos dentro de uma mesma comunidade, assim, patógenos oportunistas conseguem permanecer como agentes infectantes por longo tempo⁽³⁾.

O biofilme constitui um local ideal para a troca de material genético facilitando a transferência horizontal de genes de resistência, bem como de transcrição de determinadas proteínas e enzimas que induzem ineficácia aos antimicrobianos usados na clínica⁽¹¹⁾.

Em culturas livres o transporte de solutos do meio líquido para as células, geralmente, é um processo rápido, quando, em agregados, esse fluxo é dificultado, dando-se por difusão pelos poros presentes no filme⁽¹⁵⁾. Outra limitação, dentro do biofilme, é a oferta de oxigênio, escassa em sua base⁽¹¹⁾. Essas dificuldades acabam fazendo com que a taxa metabólica e, conseqüentemente, o crescimento da população bacteriana sejam mais lentos. Dessa forma, muitos antimicrobianos tornam-se ineficientes, visto que geralmente estes agem na fase de crescimento exponencial do microrganismo, bem como síntese proteica, síntese de ácidos nucleicos e parede celular que os mesmos atuam⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

A dificuldade de muitos agentes antimicrobianos infiltrar no biofilme tem se mostrado uma das principais causas de seu insucesso na tentativa de erradicar células bacterianas⁽³⁷⁾

Quando o biofilme é atacado por antimicrobianos, a maior parte da população é erradicada, mas uma fração de células latentes não é afetada, podendo ser, além de núcleo para reinfecção após o término da terapia caminho para desenvolvimento de células mais resistentes⁽¹¹⁾.

O principal responsável pela baixa penetração no meio é o EPS. Ele pode atuar como barreira física para difusão, retendo grande parte dos agentes antimicrobianos e, assim, reduzir a quantidade do mesmo para agir sobre as células ou interagir, quimicamente, com esses agentes, capturando antimicrobianos que são hidrofílicos e carregados positivamente⁽¹¹⁾.

As falhas no reconhecimento dos biofilmes pelo sistema imunológico também se fazem importantes na tentativa de erradicação dos microrganismos envolvidos no mesmo. Tendo em vista que as células sésseis estimulam produção de anticorpos pela liberação de antígeno, as leveduras sob forma de biofilmes impedirão reações imunológicas, celular e humoral⁽³⁸⁾. O que promove a ineficiência do sistema imune em combater os biofilmes também é o EPS, pois as células sinalizadoras não conseguem reconhecer os potenciais patógenos, assim, as células do interior do biofilme ficam protegidas contra a ação de anticorpos, radicais livres e outros compostos do sistema imunológico⁽¹¹⁾.

Estudos apontam que as células mononucleares do hospedeiro podem ficar aprisionadas no biofilme, não conseguindo fagocitar. Pode ocorrer até a incorporação de células do sistema imunológico no biofilme, inclusive aumentar o crescimento do mesmo⁽¹⁰⁾.

3.6 Eficácia e resistência dos antifúngicos frente a leveduras formadoras de biofilmes

Os antifúngicos disponíveis são menos eficazes contra biofilmes, tendo em vista que as suas concentrações devem ser até 1000 vezes superiores para inibir biofilme, em relação às células planctônicas⁽¹⁰⁾.

Desde 1970, a resistência antimicrobiana aumentou significativamente, em associação com várias mudanças na prática médica tais como a utilização de terapias que deprimem o sistema imunológico, emprego frequente e muitas vezes indiscriminado de agentes antimicrobianos, o uso comum de dispositivos intravenosos, e o surgimento de doenças crônicas imunossupressoras, levaram ao consequente aumento de infecções fúngicas⁽³⁹⁾. A seguir, estão relatadas as principais classes de antifúngicos disponíveis na atualidade e sua ação frente a infecções ocasionadas por biofilmes de leveduras.

3.6.1 Poliênicos

Os poliênicos são a primeira classe de antifúngicos descrita, cuja estrutura é macrocíclica e caracterizada por átomos de carbono divalentes dispostos em série, o que lhe confere a característica hidrofílica⁽⁴⁰⁾.

Fungos em fase estacionária do crescimento são os alvos desta classe, pois se unem por interações hidrofóbicas ao ergosterol, o esteroide predominante encontrado na membrana citoplasmática dos fungos. Com essa ligação são formadas estruturas que albergam no seu interior poros que modificam a permeabilidade da membrana e causando a morte celular por perda de nutrientes e íons essenciais. Os poliênicos também têm atividade oxidante sobre o metabolismo celular e certa capacidade imunoestimulante sobre o hospedeiro, por promover a liberação de citocinas pró-inflamatórias⁽²⁰⁾.

O representante desta classe com maior atividade sobre biofilmes é a anfotericina B que possui amplo espectro com eficácia demonstrada contra a maioria dos agentes de micoses sistêmicas (*Paracoccidioides*, *Histoplasma* e *Sporothrix*) e oportunistas (*Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* e *Penicillium*), não possuindo atividade frente a *Trichosporon* spp⁽⁴¹⁾.

Emprega-se, normalmente, até 1 mg/kg/dia, quando em sua forma convencional, já as doses das formulações lipídicas podem variar de 3 a 6 mg/kg/dia para obtenção da mesma eficácia terapêutica, porém, a forma lipossomal, causa menor nefrotoxicidade, principal consequência da administração do fármaco⁽²⁰⁾. É um dos poucos fármacos que pode ser prescrito na gravidez⁽⁴²⁾.

Este valor pode variar quando se trata de células sésseis. Em uma análise, a terapia contínua com 4 µg/ml de anfotericina B resultou em mais de 50% de inibição das células do biofilme de *Candida albicans*⁽⁴³⁾. Contudo, Carvalho (2013), em seus experimentos precisou usar uma concentração de 16 a 256 vezes maior de anfotericina B para conseguir erradicar a colônia do biofilme. Já outro experimento realizado pela Universidade Federal do Espírito Santo verificou que este fármaco inibiu a formação de biofilme apenas na concentração de 128 µg/ml para *Candida albicans*⁽⁴³⁾.

Segundo um estudo que testou CIM (concentração inibitória mínima), em células sésseis e planctônicas do gênero *Candida*, existe um pequeno número de células responsáveis pela resistência a este fármaco, chamadas células persisters⁽²²⁾. Estas células ocupam entre 0,1 a 1% da população do biofilme e continuam células viáveis mesmo na presença de altas concentrações de antifúngicos⁽⁴⁵⁾.

Como a anfotericina B é eficaz contra este gênero, esperaria-se que quanto maior a concentração do fármaco, menor seria a quantidade de células viáveis no biofilme. Entretanto, em *C. albicans* existem alguns relatos em que não ocorre redução de células. Isto pode ocorrer pelo aumento da produção de ergosterol sob condições de estresse. Pode-se concluir que a Anfotericina B é eficaz em biofilmes, embora dependa da concentração e da espécie, não podendo ser definido um valor de CIM

para erradicar a levedura em biofilmes⁽⁴⁵⁾.

3.6.2 Azólicos

Os azólicos são compostos sintéticos heterocíclicos, difundem-se facilmente tecidos infectados devido a sua apolaridade, são subdivididos em imidazóis e triazóis com base no número de nitrogênios presentes no anel azol, resultando, esta diferença, em diferentes afinidades de ligação do fármaco ao sistema enzimático citocromo P-450 fúngico⁽⁴²⁾.

Os azóis, atuam, inibindo, de forma não competitiva e reversível, enzimas que participam das etapas finais da biossíntese do ergosterol, levando a um acúmulo de precursores que substituem o ergosterol na membrana celular gerando modificações na permeabilidade da membrana fúngica, o que inibe o crescimento fúngico, exercendo efeito fungistático⁽⁴⁰⁾. Essa é uma classe que atua na maioria dos fungos que causam micoses superficiais, cutâneas, subcutâneas, profundas e oportunistas como: *Malassezia*, dermatófitos, *Paracoccidioides*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces*, *Candida* e *Cryptococcus*⁽⁴²⁾.

A alta incidência de infecções fúngicas, em sua maioria na forma de biofilme, em pacientes imunocomprometidos gerou o uso indiscriminado de azóis por via sistêmica, de forma profilática ou terapêutica, que vem aumentando a resistência dos fungos a estes agentes⁽⁴⁶⁾. Os antifúngicos mais usados para o tratamento de biofilmes desta classe são, fluconazol, voriconazol, posaconazol e ravuconazol.

O fluconazol por ser hidrossolúvel tem absorção oral independente do pH, se liga pouco a proteínas plasmáticas (11%), é excretada quase que totalmente por via renal e tem boa penetração tecidual, inclusive do sistema nervoso central. Logo, é um triazol de primeira escolha para o tratamento de biofilmes de leveduras causadoras neurocriptococose e Candidíase oral, esofágica e vaginal⁽⁴⁶⁾.

O voriconazol possui potente ação e largo espectro *in vitro*, inibe a enzima 14 alfa-desmetilase, essencial para a síntese do ergosterol, segundo Nobre et al; (2002), este é ativo *in vitro* contra *Aspergillus* sp e *Candida* sp⁽⁴⁰⁾. Em um estudo, que avaliou o papel da matriz de biofilmes de *Candida glabrata* na sua resistência ao voriconazol, observou-se substancial resistência ao fármaco por parte dos biofilmes, o que não foi verificado em células plantônicas. Houve o aumento da produção de polissacarídeos e ergosterol. O que pode ser uma das respostas para o aumento da resistência a este fármaco⁽²²⁾.

Já, resultados de uma análise da viabilidade celular dos biofilmes de *Candida* ssp. mostraram que concentrações mais baixas de voriconazol (até 100 µg/ml) não tiveram efeito na viabilidade celular em comparação com a biofilmes do controle positivo. As concentrações mais altas (≥200 µg/ml) provocaram diminuição significativa da viabilidade celular dos biofilmes. Contudo, em nenhum caso foi verificada a ausência total de biofilme⁽²²⁾.

Ravuconazol e posaconazol são derivados triazóis de última geração apresentam *in vitro* um largo espectro de atividade, particularmente contra biofilmes das espécies de *Candida*⁽⁴⁷⁾.

O gênero *Trichosporon* spp. apresenta sensibilidade limitada a diferentes antifúngicos, sendo a classe dos azólicos, a primeira linha de escolha para o tratamento dessas infecções⁽⁴⁶⁾. As células planctônicas apresentam sensibilidade ao fluconazol e ao voriconazol, sendo este último o que apresenta uma melhor atividade *in vitro*, já em células formadoras de biofilme o voriconazol pode ser até 1000 vezes menos eficaz⁽³¹⁾.

De maneira geral os azólicos demonstram-se eficazes na inibição do biofilme. Cabe ressaltar, que a efetividade do tratamento é maior nas primeiras fases de formação do biofilme, que ocorre antes de 48 horas. Gonçalves (2013) mostrou que após a maturação, não se observa células sésseis sensíveis a esta classe de antifúngicos.

3.6.3 Equinocandinas

A partir de 2001, com os avanços na terapia antifúngica e na tentativa de diminuir seus efeitos adversos, novos representantes foram colocados no mercado, como as equinocandinas, classe mais recente de antifúngicos aprovados pela FDA (Food and Drug Administration). Atualmente, as equinocandinas representam um importante grupo de fármacos na terapia intravenosa de candidíase superficial e invasiva, provocada por biofilme. As mais utilizadas são caspofugina, micafugina e anidulafungina⁽⁴⁷⁾.

Equinocandinas inibem de forma não competitiva e irreversível a enzima (1,3)- β -D-glicano sintase, necessária à síntese do (1,3)- β -D-glucano. A produção insuficiente desse polissacarídeo resulta em danos na estrutura e integridade da parede celular, impedindo o crescimento das células fúngicas e, conseqüentemente, provocando a morte do microrganismo⁽²⁰⁾. Todos os fármacos do grupo das equinocandinas, de modo geral, apresentam espectro de ação semelhante, o que se aplica também para biofilmes⁽⁴⁸⁾.

Por apresentarem este mecanismo de ação, as equinocandinas demonstram um amplo espectro de ação e alta potência. Embora não se tenha total padronização, estes fármacos se mostram *in vitro*, fungicidas para a maioria das espécies de *Candida*, incluindo aquelas resistentes a classe dos azólicos⁽⁴⁹⁾.

As equinocandinas, não são indicadas para o tratamento de infecções causadas por *C. neoformans*, *Trichosporon* spp., e *H. capsulatum*, devido principalmente ao baixo teor de glucano na parede celular dessas espécies⁽⁴⁷⁾. A suscetibilidade de cepas do gênero *Candida* foram estudadas em 117 isolados, observou-se que as células planctônicas possuem alta sensibilidade a caspofungina de 8 $\mu\text{g/mL}$, contudo, em biofilmes houve aumento de 200 vezes do CIM para este fármaco (LIMA, 2014). Já, Peman *et al.* (2008) observaram a CIM para biofilmes de *Candida* ssp. de 1,18 $\mu\text{g/ml}$ frente a anidulafungina.

3.7 Importância clínica da resistência e novas alternativas

Suzuki (2009) constatou que pode haver até 80 % da redução da efetividade de agentes antimicrobianos no combate as leveduras, devido, principalmente, a difícil penetração e difusão dos mesmos no biofilme, relatando ser este um dos fatores de resistência. Bombas de efluxo, também, são um importante mecanismo de resistência, pois permite o efluxo de antifúngico da célula, sendo um mecanismo muito mais eficiente em células sésseis que em planctônicas⁽²²⁾.

Em 2010, um estudo que examinou os efeitos da taxa de crescimento e limitação de nutrientes em relação à resistência a antifúngicos em biofilmes de *Candida spp.*, indicou que a resistência aos fármacos coincide com a maturação do biofilme. Pois, a expressão dos genes que codificam as bombas de efluxo foi encontrada durante diferentes fases de desenvolvimento de biofilme. Adicionalmente, análises revelaram que os níveis de ergosterol, são significativamente diminuídos nas fases intermediárias e maduras de crescimento de biofilme em comparação com as fases iniciais de desenvolvimento⁽⁵⁰⁾.

Adensidade celular é apontada como um fator de resistência antifúngica importante em biofilmes, particularmente para os azóis, tornando-se cada vez mais resistentes com o aumento da densidade⁽²²⁾. Andes *et al.* (2015) observaram a existência de moléculas de Quorum Sensing (QS) em leveduras do gênero *candida* semelhantes às descritas nos biofilmes bacterianos. O papel principal do QS é coordenar a expressão de determinados genes para regulação da densidade populacional, levando à coordenação de atividades biológicas na população, tais como simbiose, motilidade, esporulação, acasalamento, entre outras⁽²³⁾.

Tomadas em conjunto, todas estas observações reforçam a ideia de que a resistência do biofilme é um fenômeno complexo e multifatorial⁽⁵⁰⁾. Em relação aos biofilmes, de modo geral, estudos clínicos, demonstram maior resistência aos azólicos, enquanto as equinocandinas e anfotericina B, são mais eficazes. ⁽¹⁰⁻⁴²⁾

As alilaminas e as formulações poliênicas não vêm apresentando atividade totalmente satisfatória contra biofilmes fúngicos. Para superar a ineficácia dessas drogas, alguns pesquisadores têm se dedicado em avaliar o efeito sinérgico entre várias classes de medicamentos, como antifúngicos, antibacterianos, analgésicos, imunossupressores, entre outros⁽⁵¹⁾ (COSTA 2009). Temos como exemplos dessas combinações: associação entre fluconazol e doxiciclina, combinação entre anfotericina B e aspirina, combinação de caspofungina e o diclofenaco e a sensibilidade de biofilmes de *C. albicans* a diferentes antifúngicos e o medicamento imunossupressor ciclosporina⁽⁴⁷⁾.

Outros estudos mostram a eficácia da combinação de inibidores de calcineurina e fluconazol para tratamento de biofilmes de *C. albicans* e *Trichosporon spp.*. Inibidores da calcineurina potencializam também a atividade de outros agentes antifúngicos, incluindo as equinocandinas e anfotericina B. O sucesso desta combinação se dá pela redução

da capacidade da matriz (EPS) em sequestrar o antifúngico⁽²⁰⁾.

Mourão (2012) verificou que concentrações subinibitórias de antibióticos como Sulfametoxazol-Trimetoprim e Sulfadiazina-Pirimetamina foram capazes de reduzir a capacidade de formação e manutenção de biofilme de cepas de *C. neoformans*.

A interação entre anfotericina B e fármacos antibacterianos, como a rifampicina e a tetraciclina também vem sendo estudada em testes *in vitro*. A avaliação atividade *in vitro* de anfotericina B combinada à rifampicina e à doxiciclina contra biofilmes de espécies de *Candida*, demonstrando a redução dos valores de CIM do antifúngico. Provavelmente este resultado foi dado pela ligação da anfotericina B e esteróis da membrana celular fúngica, aumentando sua permeabilidade, permitindo a entrada das drogas com a subsequente interferência da síntese do RNA pela rifampicina e a síntese proteica pela doxiciclina⁽²⁰⁾.

O uso de biocidas, também, tem se mostrado método efetivo para evitar a formação dos biofilmes. Resultados encorajadores foram observados *in vitro* com o uso de etanol e ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA)⁽⁴⁸⁾.

A resistência dos biofilmes é preocupante e requer não somente a pesquisa para o desenvolvimento de novas substâncias, mas também o desenvolvimento de novas abordagens para o tratamento dessas infecções. Pode-se observar que é pequeno o número de agentes farmacológicos para tratamentos antifúngicos quando comparado ao de antibióticos, caminha-se para a descoberta de antifúngicos que apresentem maior espectro de ação, baixo custo e menor índice de resistência antifúngica⁽³¹⁻⁵²⁾.

A abordagem utilizada para descobrimento de novas alternativas é a de determinar os mecanismos que conduzem a resistência à droga e identificar ou desenvolver um agente anti-infeccioso, que interrompa o processo espécie⁽¹⁰⁾.

Cada vez mais, produtos naturais vêm atraindo interesses científicos, devido a suas propriedades antifúngicas. Essas pesquisas podem conduzir ao desenvolvimento de drogas efetivas contra muitos fungos patogênicos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) mais de 80% da população mundial usa medicamentos tradicionais para tratar suas doenças, sendo a maioria oriundos de plantas e/ou seus produtos. Os compostos como alcalóides, taninos, flavonóides, proteína, peptídeos, glicoproteínas, ácidos fenólicos e os óleos essenciais apresentam atividade considerada contra fungos⁽³⁹⁾.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente artigo de revisão traz uma abordagem atual sobre biofilmes produzidos por leveduras, bem como apresenta as principais espécies que o compõem, destacando-se o gênero *Candida*, sobre o qual se baseiam a maioria dos estudos, precedida dos gêneros *Cryptococcus*, *Tricosporun* e *Histoplasma*, respectivamente.

Constatou-se a capacidade dos biofilmes em causar infecções de difícil tratamento,

seja pelas vantagens e resistência que a forma de agrupamento lhes proporciona, seja pelo pequeno e muitas vezes ineficaz arsenal farmacológico disponível para combatê-los.

Há promissoras combinações e novas abordagens para o tratamento dos biofilmes leveduriformes. Contudo, percebe-se a necessidade de muito mais empenho no desenvolvimento de tratamentos, devido sua problemática. Espera-se que através da compreensão dos mecanismos de seu desenvolvimento, resistência, microrganismos envolvidos e tratamentos, relatados nesta revisão, tenha-se colaborado para tanto.

REFERENCIAL

1. Magalhães JNMP. **Importância da formação de biofilmes nas infecções associadas a próteses ortopédicas**. Dissertação [Mestrado em Ciências Farmacêuticas]. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2011.
2. Winkelströter LK. **Análise da expressão gênica, formação de biofilmes e adesão/invasão a célula Caco-2 por *Listeria monocytogenes* em diferentes condições encontradas no trato gastrointestinal, em alimentos e em presença de bacteriocinas**. Tese [Doutorado em Ciências]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto; 2012.
3. Culler HF. **Formação de biofilme por *Escherichia coli* enteropatógena atípica**. Dissertação [Mestrado em Biotecnologia]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2010.
4. BARROS MFL. Avaliação da formação de biofilme e resistência antimicrobiana por cepas de ***Staphylococcus epidermidis*** isolados de hemoculturas em hospitais públicos da cidade do Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Microbiologia e Parasitologia]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2009.
5. Sutherland IW. Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework. **Microbiology**, 2001 jan.; 147(1):3-9.
6. PADOVEZE, M.C. **Biofilme: o inimigo invisível**, Parte I. 2013.
7. Negri M, Regini JRR, Silva HR. Biofilme: ameaça invisível em ambientes cirúrgicos. **BJSCR**. 2013 nov.; 4(1):43-8.
8. Doria ACOC, Santos TB, Figueira FR, Sorge CPC, Bernardes RC, Batista ACS, Khouri S. Estudo comparativo de hemoculturas e cateteres positivos para leveduras do gênero *Candida* de origem hospitalar. **Revista Univap**. 2015 dez.; 21(38):46-55.
9. Cardoso BC. **Efeito de antifúngicos em suspensões e biofilmes de *Candida albicans* e *Candida dubliniensis***. Dissertação [Mestrado em Engenharia de Bioprocessos]. Braga: Universidade do Minho; 2004.
10. Janiel EN, Andes D. Fungal Biofilms: In vivo models for discovery of anti-biofilm drugs. **Rev. Microbiol Spectr**. 2015 jun.; 3(5):1-25.

11. Giordani RB, Macedo AJ, Trentin DS. Biofilmes bacterianos patogênicos: aspectos gerais, importância clínica e estratégias de combate. *Revista Liberato*. 2013 dez.; 14(22):113-238.
12. Araújo NT, Bisson MR, Freitas BVL. “Biofilmes bacterianos e sua atuação na infecção hospitalar”. Monografia [Conclusão do curso de Biomedicina]. Ribeirão Preto: Centro Universitário Barão de Mauá; 2013.
13. Conrado IM. **Bactérias e as suas redes sociais**. Dissertação [Mestrado em Ciências Farmacêuticas]. Porto: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa; 2013.
14. Peres BM. **Bactérias indicadoras e patogênicas em biofilmes de sistemas de tratamento de água, sistemas contaminados e esgoto**. Dissertação [Mestrado em Ciências]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2011.
15. Xavier JB, Picioleanu C, Almeida JS, Loosdrecht MCM. Monitorização e modelação da estrutura de biofilme. **Boletim de Biotecnologia**. 2015 Nov; [s.v]([s.n]):2-13.
16. Machado SMO. **Avaliação do efeito antimicrobiano do surfactante cloreto de benzalcônio no controlo da formação de biofilmes indesejáveis**. Dissertação [Mestrado em Tecnologia do Ambiente]. Braga: Escola de Engenharia da Universidade do Minho; 2005.
17. Jesus R. **Avaliação da formação de biofilme de fungos emergente sua suscetibilidade a antifúngicos na forma livre e nanoencapsulada**. Dissertação [Mestrado em Microbiologia do Ambiente]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2013.
18. Andrade D, Santos APA, Watanabe E. Biofilme em marca-passo artificial: ficção ou realidade? *Arq. Bras. Cardiol*. 2011 nov.; 97(5):113-120.
19. Corrêa KLG, Almeida GMD, Almeida JNJ, Rossi F. Diferença de tempo de positividade: método útil no diagnóstico de infecção de corrente sanguínea relacionada com cateter. **J Bras Patol Med Lab**. 2012 jun.; 48(3):195-202.
20. Marques FJ. **Efeito inibitório de drogas antituberculose frente à *histoplasma capsulatum var. capsulatum e cryptococcus spp.*: síntese de análogos químicos, atividade antifúngica in vitro e mecanismo de ação**. Dissertação [Doutorado em Microbiologia Médica]. Fortaleza: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará; 2013.
21. Mourão CI. **Effect of folate on growth inhibitors, antifungal sensitivity and virulence factors of strains of *Cryptococcus neoformans***. Dissertação [Pós-graduação em Ciências Médicas]. Ceará: Universidade Federal do Ceará Faculdade de Medicina; 2010.
22. Gonçalves BF. **Avaliação do papel da matriz de biofilmes de *Candida glabrata* na sua resistência ao voriconazol**. Dissertação [Mestrado em Engenharia Biológica]. Braga: Universidade do Minho; 2013.
23. Derengowski LS. **Caracterização da resposta de fungos patogênicos a diferentes condições de interação intra e inter-reinos**. Tese [Doutorado em Biologia Molecular]. Brasília: Universidade de Brasília; 2011.
24. Suzuki LC. **Desenvolvimento de biofilme formado por *Candida albicans* in vitro para estudo da terapia fotodinâmica**. Dissertação [Mestrado em Ciências na área de Tecnologia Nuclear]. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas Nucleares Associada à Universidade

de São Paulo; 2009.

25. Teodoro GR. **Avaliação da atividade antifúngica dos extratos de buchenavia tomentosa sobre *Cândida***. Dissertação [Mestrado em Biopatologia bucal]. São José dos Campos: Faculdade de Odontologia de São José dos Campos da Universidade Estadual Paulista; 2011.
26. Mohammed AA, Douglas LJ. Biofilm matrix of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*: chemical composition and role in drug resistance. **Journal of Medical Microbiology**. 2013; [s. e.](55):999–1008.
27. Menezes ACS, Ribeiro EL, Santana DP, Naves PLF. Novas abordagens sobre os fatores de virulência de *Candida albicans*. **Rev. de Ciências Médicas e Biológicas**. 2013 ago.; 12(2):229-233.
28. Gomes FS, Pessoa CCB, Silva SHM. Production of virulence factors *in vitro* by isolates of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* of clinical origin in Belém, Pará State, Brazil. **Rev Pan-Amaz Saude**. 2012 jun.; 3(2):59-65.
29. Santin R. **Isolation, identification and in vitro susceptibility test of yeasts from oral cavity of female canine**. Dissertação [Mestrado em Veterinária]. Pelotas: Universidade Federal de Pelotas; 2009.
30. Bentubo HD, Gambale HD, Fischman O. Caracterização laboratorial e comportamento cromogênico de leveduras do gênero *Trichosporon*. **Rev. Bras. Pesq. Saúde**. 2013; 1(15):69-74.
31. Iturrieta-gonzalez I. Evaluation of the biofilm production of *Trichosporon* spp. clinical isolates and its susceptibility against triazoles. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci**. 2013. [s.v] ([s.n.):125.
32. Mattei AS, Madrid IM, Santin R, Schuch LFD. Antifungal effect of chemical agents in yeasts with pathogenic potential isolated from veterinary hospital environment. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci**. 2013; 50(4):294-299.
33. Bentubo HD. **Leveduras do gênero *trichosporon*: aspectos ecológicos, caracterização laboratorial, fatores associados á virulência e suscetibilidade a antifúngicos**. Dissertação [Mestrado em Microbiologia]. São Paulo: Faculdade de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2008.
34. Pitangui NS. **Análise proteômica diferencial do biofilme de *histoplasma capsulatum* e implicações na interação fungo-hospedeiro**. Dissertação [Mestrado em Biociências e Biotecnologia]. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista; 2012.
35. Rosinha MY. **Desenvolvimento de protótipos antifúngicos contra biofilmes de *Histoplasma capsulatum***. Monografia [Conclusão do curso em Farmácia-Bioquímica]. Araraquara: Universidade Estadual Paulista; 2013.
36. Ribeiro JF. ***Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*: taxa de conversão in vitro, detecção de gene *ryp1* e estudo da diversidade genética de cepas brasileiras**. Tese [Doutorado em Microbiologia Médica]. Fortaleza: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará; 2012.

37. Melo PC. **Estudo fenotípico e genotípico da produção de biofilmes por estirpes de *Staphylococcus aureus* isoladas dos casos de mastite subclínica bovina.** Dissertação [Mestrado em Medicina Veterinária]. Jaboticabal Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2008.
38. Bierhals CG. **Análise da formação de biofilme por isolados clínicos e caracterização genotípica do gene *wspR* de *Acinetobacter* spp.** Monografia [Conclusão de Curso de Farmácia]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.
39. Silva AR. **Avaliação in vitro da berberina frente às cepas de *Candida* spp. e *Cryptococcus neoformans* resistentes ao fluconazol e sua atividade em isolados formadores de biofilme.** Dissertação [Mestrado em Microbiologia Médica]. Fortaleza: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará; 2015.
40. Nobre MO. Drogas antifúngicas para pequenos e grandes animais. **Ciência Rural.** 2002; 32(1):175-184.
41. Filippin FB, Souza LC. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.** 2006 abr./jun.; 42(2):167-194.
42. Giacobino J. **Caracterização fenotípica e molecular das espécies fúngicas causadoras de peritonites em pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial contínua do Hospital das Clínicas da UNESP, Botucatu.** Dissertação [Mestrado em Biologia Geral e Aplicada, área de concentração Biologia de Parasitas e Micro-organismos Instituto de Biociências]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2013.
43. Ribeiro AD. **Ocorrência de infecção nosocomial por *Candida* spp. no Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes e avaliação das drogas anfotericina b e voriconazol na inibição de formação de biofilme pelas espécies isoladas.** Dissertação [Mestrado em Doenças Infecciosas]. Vitória: Universidade Federal do Espírito Santo; 2013.
44. Carvalho RR. **Biofilmes e suspensões celulares de *Candida* spp. isoladas de ambiente hospitalar: efeitos de antifúngicos sintéticos e bioativos vegetais.** Dissertação [Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas]. Minas Gerais: Universidade Federal de Alfenas; 2013.
45. Ferraz DM. **Resistência da *Candida glabrata* a diferentes concentrações de antifúngico.** Dissertação [Mestrado Integrado em Engenharia Biológica Ramo Tecnologia Química e Alimentar]. Braga: Universidade do Minho; 2013.
46. Viani PRC. ***Candida* provenientes de infecção hospitalar isoladas de pacientes internados em hospital infantil do estado de São Paulo e avaliadas por marcadores fenotípicos.** Dissertação [Mestrado em Ciências]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2007.
47. Margotto PR. **Novos Antifúngicos. Prof. Do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS) /SES/DF.** Brasília, fev. 2012.
48. Martinez R. Susceptibility of *Cryptococcus neoformans* biofilms to antifungal agents in vitro. **Rev. American Society for Microbiology.** 2006 ago.; 2(4):1021-1033.

49. Magalhães VM. **Utilização de equinocandinas na terapia antifúngica em neonatos.** Monografia [Pós-graduação em Farmácia Hospitalar e Clínica]. Recife: Faculdade Santa Emília; 2012.
50. Pires RH. **Formação de biofilmes e resistência a antifúngico e biocidas em *Candida parapsilosis* e *C. orthopsilosis* isoladas de águas usadas para hemodiálise.** Tese [Doutorado em Biociências e Biotecnologia]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista; 2010.
51. Costa CR. **Molecular characterization of *Candida albicans* resistant and susceptible to fluconazole.** Tese [Doutorado em Ciências da Saúde]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2009.
52. Gueti GGM. **Caracterização de leveduras do gênero *trichosporon* isoladas de três regiões costeiras do estado de São Paulo.** Dissertação [Doutorado em Microbiologia]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.

SOBRE OS ORGANIZADORES

Fabício Loreni da Silva Cerutti Coordenador de Curso do Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais (CESCAGE). Professor adjunto do Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico (ILAPEO). Tecnólogo em Radiologia pela Universidade Tecnologia Federal do Paraná (UTFPR). Mestre e doutorando em Engenharia Biomédica pelo programa de Pós Graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial (CPGEI) da UTFPR. Possui experiência com o desenvolvimento de pesquisas na área de diagnóstico por imagem, física nuclear, controle de qualidade e simulação computacional.

Cristiane Rickli Barbosa Professora adjunta do Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais (CESCAGE), nos cursos de Tecnologia em Radiologia e Bacharelado em Fisioterapia. Professora adjunta da Unicesumar (Unidade Ponta Grossa), no curso de Bacharelado em Biomedicina. Bacharel em Biomedicina pela Unicesumar (Unidade Maringá). Mestre e Doutoranda em Ciências Farmacêuticas pelo programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa. Possui experiência no desenvolvimento de pesquisas na área de análises clínicas e avaliação de processos fisiopatológicos.

Lais Daiene Cosmoski Professora adjunta do Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais (CESCAGE), nos cursos de Tecnologia em Radiologia e Bacharelado em Farmácia. Analista clínica no Laboratório do Hospital Geral da Unimed (HGU). Bacharel em Biomedicina pelas Universidades Integradas do Brasil (UniBrasil). Especialista em Circulação Extracorpórea pelo Centro Brasileiro de Ensinos Médicos (Cebramed) Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da UEPG. Possui experiência com o desenvolvimento de pesquisas na área de avaliação clínico/laboratorial de processos fisiopatológicos.

Agência Brasileira do ISBN

ISBN 978-85-85107-20-8



9 788585 107208