



**FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA
COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA**

**Laísa Abdisa Isaías do Nascimento
Ligia Viana de Araujo
Marina Rodrigues Cotini**

**FORMULAÇÃO DE FILME COMESTÍVEL CONTENDO PILOCARPINA PARA
TRATAMENTO DE XEROSTOMIA**

**PARNAÍBA-PI
2021**



Laísa Abdisa Isaías do Nascimento

Ligia Viana de Araujo

Marina Rodrigues Cotini

**FORMULAÇÃO DE FILME COMESTÍVEL CONTENDO PILOCARPINA PARA
TRATAMENTO DE XEROSTOMIA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado na Faculdade de Medicina da
FAHESP/IESVAP, como requisito básico
para obtenção do Grau de Bacharelado em
Medicina.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª Leiz Maria Costa
Verás

PARNAÍBA-PI

2021



Laísa Abdisa Isaías do Nascimento

Ligia Viana de Araujo

Marina Rodrigues Cotini

**FORMULAÇÃO DE FILME COMESTÍVEL CONTENDO PILOCARPINA PARA
TRATAMENTO DE XEROSTOMIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Faculdade de Medicina da FAHESP/IESVAP, como requisito básico para obtenção do Grau de Bacharelado em Medicina.

Parnaíba, 24 de novembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Antonione Santos Bezerra Pinto

Leiz Maria Costa Verás

Paulo Sérgio de Araújo Sousa

RESUMO

Xerostomia é uma condição do ressecamento da boca provocado por diminuição ou ausência do fluxo salivar. Suas possíveis causas estão associadas a fármacos, irradiação em cabeça e pescoço, estilo de vida e doenças endócrinas. Dentre as terapias medicamentosas para a xerostomia, a mais utilizada é o cloridrato de pilocarpina em pastilha, bochecho ou sublingual. Dessa forma, essa pesquisa tem como objetivo, fabricar filme comestível contendo pilocarpina para o tratamento de xerostomia. Destaca-se que os filmes foram preparados pelo método casting a partir de soluções com goma guar, goma arábica, glicerol e pilocarpina, testados em diferentes concentrações, os quais foram colocados no agitador magnético e levados para estufa a 60°C. Após a produção dos filmes, foram avaliados seus parâmetros farmacocinéticos por simulação. Vale ressaltar que os resultados farmacocinéticos alcançados, realizados através do método *in silico* ADMET, identificam que o filme resultante da mistura dos polímeros demonstrou uma boa absorção intestinal, baixa permeabilidade, distribuição, metabolismo e excreção consideráveis e baixa toxicidade e carcinogenicidade, com mais de 90% de probabilidade de apresentarem boa solubilidade e permeabilidade. Diante das testagens do filme, o filme de 1,5g de goma arábica, 1,5g guar, 7,5 % de glicerol e 5 mg de pilocarpina apresentou uma boa homogeneidade, solubilidade e forma. Portanto, o presente estudo mostrou que o filme desenvolvido apresenta aspectos farmacológicos que, caso explorados, podem efetuar bom desempenho no objetivo pretendido.

Palavras-chave: xerostomia, pilocarpina, jaborandi e filme comestível.

ABSTRACT

Xerostomia is a dry mouth condition caused by decreased or absent salivary flow. Its possible causes are associated with drugs, head and neck irradiation, lifestyle and endocrine diseases. Among the drug therapies for xerostomia, the most widely used is pilocarpine hydrochloride in tablet, mouthwash or sublingual form. Thus, this research aims to manufacture edible film containing pilocarpine for the treatment of xerostomia. The films were prepared by the casting method from solutions with guar gum, gum arabic, glycerol and pilocarpine, tested in different concentrations, which were placed in the magnetic stirrer and taken to the oven at 60°C. After the films were produced, their pharmacokinetic parameters were evaluated by simulation. It is worth mentioning that the pharmacokinetic results achieved, carried out through the in silico ADMET method, identify that the film resulting from the mixture of the polymers showed good intestinal absorption, low permeability, considerable distribution, metabolism and excretion, and low toxicity and carcinogenicity, with more than 90% probability of presenting good solubility and permeability. In view of the film tests, the film of 1.5g gum arabic, 1.5g guar, 7.5 % glycerol and 5 mg pilocarpine showed good homogeneity, solubility and shape. Therefore, the present study showed that the developed film presents pharmacological aspects that, if explored, can perform well in the intended purpose.

Keywords: Edible film, Jaborandi, pilocarpine, xerostomia.

SUMÁRIO

RESUMO	07
PALAVRAS-CHAVE	07
INTRODUÇÃO	08
MATERIAIS E MÉTODOS	09
RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
CONCLUSÃO	13
REFERENCIAS	13
TABELAS E FIGURAS	14
ABREVIACÕES	20
ANEXOS	21

Formulação de Filme Comestível Contendo Pilocarpina para Tratamento de Xerostomia

Laísa Abdisa Isaías do Nascimento¹, Ligia Viana de Araujo^{1*}, Marina Rodrigues Cotini¹, Paulo Sérgio de Araújo Sousa², Alyne Rodrigues Araújo³, Leiz Maria Costa Vêras⁴

¹ Estudantes de medicina do Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)/ Faculdade de ciências humanas, exatas e da saúde do Piauí (FAHESP)

² Mestrando em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPAr)

³ Biomédica da Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPAr)

⁴ Professora do Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)/ Faculdade de ciências humanas, exatas e da saúde do Piauí (FAHESP)

* Avenida Deputado Pinheiro Machado, Bairro Cristo Rei, Número: 2500,
Parnaíba, Piauí, Brasil, CEP: 64.211.150, E-mail – ligiaviana00@gmail.com

RESUMO

Xerostomia é uma condição do ressecamento da boca provocado por diminuição ou ausência do fluxo salivar. Suas possíveis causas estão associadas a fármacos, irradiação em cabeça e pescoço, estilo de vida e doenças endócrinas. Dentre as terapias medicamentosas para a xerostomia, a mais utilizada é o cloridrato de pilocarpina em pastilha, bochecho ou sublingual. O trabalho teve como objetivo sintetizar um filme comestível contendo pilocarpina para o tratamento de xerostomia. Os filmes foram preparados pelo método casting a partir de soluções com goma guar, goma arábica, glicerol e pilocarpina, testados em diferentes concentrações, os quais foram colocados no agitador magnético e levados para estufa a 60 °C. Após a produção dos filmes, foi avaliado seus parâmetros farmacocinéticos por simulação. Os resultados farmacocinéticos alcançados, realizados através do método in silico

ADMET, identificam que o filme resultante da mistura dos polímeros demonstrou uma boa absorção intestinal, baixa permeabilidade, distribuição, metabolismo e excreção consideráveis e baixa toxicidade e carcinogenicidade, com mais de 90% de probabilidade de apresentarem boa solubilidade e permeabilidade. Diante das testagens do filme, o filme de 1,5g de goma arábica, 1,5g guar, 7,5 % de glicerol e 5 mg de pilocarpina apresentou uma boa homogeneidade, solubilidade e forma. O presente estudo mostrou que o filme desenvolvido apresenta aspectos farmacológicos que, caso explorados, podem efetuar bom desempenho no objetivo pretendido.

Palavras-chave: Filme comestível, Jaborandi, pilocarpina, xerostomia.

INTRODUÇÃO

A saliva é um líquido produzido por três pares de glândulas salivares: as parótidas, as submandibulares e as sublinguais. A condição crônica e subjetiva de boca seca, caracterizada como xerostomia, pode interferir em diversas funções biológicas. As consequências decorrentes são muitas, dentre elas o aumento do índice de cáries, sensação de queimação na boca, mucosas desidratadas e susceptíveis a traumas. Pacientes com xerostomia podem apresentar dificuldade de engolir, mastigar e/ou falar. Quando essa queixa é secundária ao funcionamento anormal das glândulas salivares, denomina-se xerostomia “verdadeira”, quando há um funcionamento normal dessas glândulas trata-se da xerostomia “sintomática” ou “pseudo” xerostomia. Ademais, ela é mais comum em adultos, sendo mais prevalente no sexo feminino,^[1] isto devido a mudanças hormonais comuns na menopausa.^[2]

Outrossim, ela tem como possíveis etiologias doenças sistêmicas endócrinas (Diabetes Mellitus, doenças autoimunes da tireóide, menopausa), autoimunes (Síndrome de Sjogren, artrite reumatoide), infecciosas (actinomicose, HIV, hepatite C) e granulomatosas (tuberculose, sarcoidose). Além disso, suas possíveis causas incluem fatores locais como medicações (agentes sedativos, anti-histamínicos, antiparkinsonianos, anti-hipertensivos e antidepressivos), radioterapia de cabeça e pescoço (geralmente com exposições iguais ou acima de 60 Gy) e estilo de vida (tabagismo, alcoolismo, desidratação, fatores psicológicos e jejum frequente).^[1,3]

As plantas medicinais são muito utilizadas pela população no tratamento de várias enfermidades, o jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*) é uma planta arbustiva da flora brasileira. Ela encontra-se em todo o território brasileiro desde o Pará até o Rio Grande do Sul, sendo o Maranhão o estado com maior extração no país (cerca de 95%). Através das folhas dessa planta é possível extrair uma substância chamada pilocarpina, empregada principalmente no tratamento da xerostomia e do glaucoma. Ademais, seu mecanismo de ação consiste no agonismo total ou parcial pelo receptor muscarínico M3, que é um receptor colinérgico. A partir da estimulação do receptor Gq, o receptor M3 pode estimular a fosfolipase C, criando um segundo mensageiro de trifosfato de inositol,

diacilglicerol, cálcio e proteína quinase. Isso resulta na hiper-regulação de cálcio e, por fim, na excitação de glândulas gástricas, glândulas salivares e células do músculo liso (como as do esfíncter pupilar e corpos ciliares).^[4-6]

Dentre as terapias medicamentosas para a xerostomia, a mais utilizada é o cloridrato de pilocarpina, inicialmente 5 mg, três vezes ao dia em pastilha, bochecho ou sublingual. Vale salientar que sua dosagem máxima é 30 mg/dia. No entanto, suas formulações no mercado para o uso referente a xerostomia são de 10, 20 e 40 mg para 1 mL de solução, com isso tendo respectivamente 1%, 2% e 4% de pilocarpina no composto. Soma-se a isso, os efeitos adversos incluem hipersalivação, vômitos, bradicardia, broncoespasmo, diarreia e sudorese (mais comum na forma oral).^[4,5]

O tratamento da xerostomia, uma vez que o paciente com esta condição está submetido a muitas mudanças nos aspectos funcionais e estéticos em decorrência da localização da boca, no exercício de funções básicas como a respiração, audição, fala e deglutição, reflete diretamente no desenvolvimento de atividades e no convívio.^[7] Muitos avanços para gerenciar a hipofunção da glândula salivar e a xerostomia induzida pela radioterapia ainda oferecem apenas proteção parcial, pois muitas vezes são de curta duração, não têm os efeitos protetores da saliva ou potencialmente têm efeitos adversos significativos.^[8]

A pilocarpina é um agonista colinérgico que aumenta o fluxo salivar e tem sido usado para tratar xerostomia. A ingestão oral é a via mais frequente da administração. Os efeitos adversos são dependentes de dose e incluem sudorese, coração facial e aumento da frequência urinária.^[9] Se administrada por via tópica, a pilocarpina poderá ter um efeito sialogogo superior à administração sistêmica, além de efeitos colaterais reduzidos quando utilizados em concentrações maiores do fármaco, conforme mostrado em estudos pré-clínicos e clínicos.^[10] A pilocarpina associada ao filme comestível de menta consiste em um método que estimule as glândulas salivares, devido aos estudos com ensaios clínicos no controle de pacientes com xerostomia por radiação,^[11] porém a formulação ideal da quantidade de pilocarpina no filme continua sendo o ponto chave para maior sucesso do desenvolvimento de produtos eficazes.

Essa pesquisa busca avaliar os parâmetros farmacocinéticos de um filme comestível a base de goma guar, goma arábica, glicerol e pilocarpina por simulação e produzi-lo para auxílio no tratamento de xerostomia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais

Foram utilizados a goma guar, goma arábica, glicerol, água destilada e pilocarpina provenientes e equipamentos do Núcleo de Pesquisa em Biodiversidade e Biotecnologia (BIOTEC) da Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPAR).

Previsões de toxicidade e de drogadição ADME/tox (Fase 1)

Os parâmetros farmacocinéticos relacionados à absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADME/Tox) da goma guar, goma arábica, pilocarpina, glicerol e do filme polimérico (simulado) com esta composição foram obtidos usando o servidor online Pre-ADMET versão 2.0.^[12,13] Nestas análises, o potencial de absorção intestinal humana (HIA), a capacidade de absorção de drogas (PCaco2), a permeabilidade da pele (PSkin), o potencial do coeficiente de atravessar a barreira hemato-encefálica (Cbrain/Cblood) e a possível reação com P-Glycoprotein foram considerados. A eficiência da inibição com as subfamílias CYP450 foi usada como parâmetro do metabolismo da droga e a avaliação da permeabilidade das células Mandin-Darby Canine Kidney (MDCK) como parâmetros de excreção de drogas. Além disso, avaliação toxicológica sobre a mutagenicidade pelo teste Ames, carcinogenicidade em ratos e camundongos, inibição de hERG, Minnow, Medaka, Daphnia sp. e algas foram usados como parâmetros referentes à toxicidade do composto.^[14-16]

Preparação do filme (Fase 2)

A fase 2 dos experimentos, na qual foi realizada a preparação do filme por método casting, é composta por 3 testes, o teste 1 realizado com a goma arábica e goma guar a 1% e o teste 2 e 3 com a goma arábica e goma guar a 1,5%, a fim de escolher o melhor polímero para o filme. Este será utilizado nas próximas fases do experimento.

O teste 1 foi realizado utilizando 1g de goma arábica em pó e 1g de goma guar, a qual cada uma foi dissolvida em 50ml de água destilada em beakers diferentes e levadas ao agitador magnético. Em seguida, as substâncias foram misturadas em um único becker e foram colocadas no agitador magnético com aquecimento de 75°C e com auxílio de uma pequena barra magnética por aproximadamente 24 horas. Após a dissolução das gomas, foi adicionado o glicerol, nas concentrações de 10%, 15% e 20%, os quais foram misturados com auxílio do agitador magnético e das barras magnéticas por 30 minutos. Por fim, foi despejada a mistura em placas acrílicas, para cada concentração, preenchendo toda a placa, de forma que deixe o filme fino, e por fim foi levado para estufa a 60°C, durante 24 horas.

Já no teste 2, foi utilizada 1,5g de goma guar em pó, 1,5g de goma arábica, as quais foram dissolvidas em 50 ml de água destilada em beakers diferentes e levadas ao agitador magnético. Em seguida, as substâncias foram misturadas em um único becker e foram colocadas no agitador magnético com aquecimento de 75°C e com auxílio

de uma pequena barra magnética por aproximadamente 24 horas. Após a dissolução das gomas, foi adicionado o glicerol, nas concentrações de 10%, 7,5% e 5%, os quais foram misturados com auxílio do agitador magnético e das barras magnéticas por 30 minutos. Por fim, foi despejada a mistura em placas acrílicas, para cada concentração, preenchendo toda a placa, de forma que deixe o filme fino, e por fim foi levado para estufa a 60°C, durante 24 horas.

Ademais o teste 3, foi testado a produção de filme com a mesma solução polimérica do teste 2, porém sem a adição de glicerol com a mesma temperatura e tempo na estufa. Contudo, a amostra foi descartada devido ter formado um filme quebradiço, com plasticidade inferior à desejada pelo experimento.

Dissolução do filme (Fase 3)

A fase 3, testagem dos filmes, é composta pelo teste de dissolução em 10 ml de água destilada . Este utilizou os filmes formulados no teste 2 do experimento, com massa aproximada de 1g, misturados com 10 ml de água destilada com auxílio do agitador magnético em rotação velocidade 3 até 59:30 e velocidade 4 no tempo restante até a homogeneização da mistura.

Adição de pilocarpina no filme (Fase 4)

Após as testagens dos filmes, foi adicionado 5 mg de pilocarpina em 30 ml da solução de goma guar 1,5%, goma arábica 1,5% e glicerol 7,5%, os quais foram misturados no agitador magnético por 10 min. Em seguida, foi despejada a mistura em placas de acrílico, sendo 15ml em cada. Por fim, as placas foram colocadas na estufa a 60°C por 24 horas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O método ADMET foi utilizado como um recurso para reduzir gastos preliminares e economizar tempo e investimentos, com isso a previsão teórica da farmacocinética no sílico foi a abordagem escolhida para o estudo inicial.

A tabela I mostra as características de absorção da goma guar (figura 2), goma arábica (figura 3), pilocarpina (figura 4), glicerol (figura 5) e um filme polimérico (figura 6). Os valores do HIA foram 0.099542% para goma guar, 0.576851% para goma arábica, 97.435948% para a pilocarpina, 63.5185605 % para glicerol e 0% para filme polimérico. Na análise do PCaco2, foram obtidos 2.2369nm.s-1 para goma guar, 2.11863nm.s-1 para goma arábica, 30.8278nm.s-1 para pilocarpina, 0.503894nm.s-1 para glicerol e 5.05146nm.s-1 para o filme polimérico. Em

relação ao PSkin, o valores apresentados foram -5.15464 para goma guar, -5.13519 para goma arábica, -2.93309 para pilocarpina, -4.0361 para glicerol e -2.44082 para filme polimérico. Com isso, podemos comprovar que a pilocarpina teve uma maior absorção intestinal em relação aos outros componentes, entretanto apresentou absorção média em permeabilidade das células. O filme polimérico foi o segundo com a melhor capacidade de ser absorvido. Também é possível interpretar que a absorção pela pele não é boa em nenhum dos compostos, contudo não altera a eficácia do produto final. ^[15]

Na tabela II, são evidenciadas as características de distribuição da goma guar, goma arábica, pilocarpina, glicerol e do filme polimérico. Nela é possível observar a ligação de proteínas plasmáticas, o Cbrain/Cblood e se ocorre inibição pela glicoproteína-P. Em relação a ligação de proteínas foi possível observar que o filme polimérico não apresenta ligação, enquanto a goma guar apresenta 5.527043%, a goma arábica 5.680343%, a pilocarpina 46.186455% e o glicerol 77.535712%. Em relação ao Cbrain/Cblood, foi possível observar que a goma guar apresentou 0.0273854, goma arábica 0.0276128, a pilocarpina 1.15966, o glicerol 0.179607 e o filme polimérico 0.0270139. Em relação com a glicoproteína-P, nenhum composto sofreu inibição, o que nos revela ser um resultado positivo. Dessa forma, é evidenciado que os compostos não são tóxicos e apresentam baixa probabilidade de atravessarem a barreira hematoencefálica, ocasionando futuros efeitos adversos. ^[15]

Na tabela III, onde são observadas as características metabólicas dos polímeros, é possível identificar que a goma guar e a goma arábica apresentam os mesmos resultados em inibição aos citocromos. Já a pilocarpina e o glicerol divergem em resultados nos citocromos CYP3A4 (inibição) e CYP3A4 (substrato). Por sua vez, o filme polimérico apresenta os resultados inibidor em CYP2C19, CYP2C9 (inibição) e CYP3A4 (inibição), não apresenta inibição em CYP2D6 (inibição) e apresenta fraqueza em CYP2D6 (substrato) e CYP3A4 (substrato). Diante disso, podemos identificar que quando ocorre a inibição dos citocromos, melhora a performance do composto final e a distribuição do mesmo, intensificando o efeito final. ^[15]

Na tabela IV, é observado as características de excreção pelo método MDCK. Os resultados dos componentes foram, goma guar 0.512862 nm.s⁻¹, goma arábica 0.48798 nm.s⁻¹, pilocarpina 18.8824nm.s⁻¹, glicerol 0.797756 nm.s⁻¹ e filme polimérico 0.518548nm.s⁻¹. Desse modo, pode-se constatar que a pilocarpina é bem excretada pelo organismo e as gomas guar e arábica são açúcares que durante o processo serão transformadas em ATP, gerando energia. ^[17]

Na tabela V, que aborda o estudo realizado através da análise em espécies como *Minnow*, *Medaka oryzias*, *Daphnia*, *Algae*, ratos e camundongos e descreve as características toxicológicas, é possível identificar que os compostos não apresentaram carcinogenicidade. Por conseguinte, revela que a pilocarpina não é tóxica, sendo uma droga segura para ser administrada. ^[15]

A realização dos filmes com a goma guar e arábica, foram analisados de forma subjetiva, considerando aspectos como homogeneidade, continuidade da matriz polimérica, facilidade de desprendimento do suporte, manuseio e

fragilidade. Com isso, o teste 1 foi reprovado por não apresentar os aspectos desejados e por isso, o teste 2, que apresentou boa performance, foi o escolhido e utilizado nas fases subsequentes da pesquisa.

Quanto à dissolução dos filmes com concentrações diferentes de glicerol, podemos concluir que no quesito homogeneidade, solubilidade e tempo, o filme de concentração 7,5% de glicerol obteve o melhor resultado. Na Tabela VI, estão descritas as concentrações diferentes de glicerol que foram utilizadas, conforme o tempo da sua dissolução e quantidade.

De acordo com o estudo Aframian et al., no qual mostrou a eficácia de uma única dose de 5 mg de pilocarpina para aumentar fluxo salivar não-estimulado e estimulado em cinco pacientes portadores de câncer de tireóide submetidos à iodoterapia adjuvante há pelo menos 3 meses antes da realização do estudo, que apresentou em seus resultados o significativo aumento do fluxo salivar não-estimulado e estimulado em quatro pacientes, não apresentando alterações significativas das pressões sistólica e diastólica, pulso e temperatura corporal,^[17] com isso, foi escolhido utilizar 5mg de pilocarpina, entretanto a forma de aplicação foi alterada para ser administrado dois filmes por vez, cada um contendo 2,5mg de pilocarpina, um em cada mucosa jugal, de 8 em 8 horas.

CONCLUSÃO

O presente trabalho relata a formação do filme criado com goma guar e goma arábica nas porcentagens de 1,5%, misturados a 7,5% de glicerol e 5 mg de pilocarpina e como apresentaram boa formação na sua estrutura. Os resultados alcançados, realizados através do método in silico ADMET, identificam que o filme resultante da mistura dos polímeros demonstrou uma boa absorção intestinal, baixa permeabilidade, distribuição, metabolismo e excreção consideráveis e baixa toxicidade e carcinogenicidade, com mais de 90% de probabilidade de apresentarem boa solubilidade e permeabilidade. Portanto, o presente estudo mostrou que o filme desenvolvido apresenta aspectos farmacológicos que, caso explorados, podem efetuar bom desempenho no objetivo pretendido.

REFERENCES

1. Millsop JW, Wang EA, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. Clin Dermatol. 2017 Sep-Oct;35(5):468-476. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.010. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28916028.
2. Do Carmo Guimarães, Amanda Cristiane; Maia, Brisa D.'Louar Costa; Peixoto, Breno Chérif. Xerostomia em idosos decorrente de medicamentos de uso contínuo. Anais do Congresso de Pesquisa e Extensão do UNIPTAN. 2021; 228-240.
3. Turner MD. Hyposalivation and Xerostomia: Etiology, Complications, and Medical Management. Dent Clin North Am. 2016 Apr;60(2):435-43. doi: 10.1016/j.cden.2015.11.003. PMID: 27040294.
4. Panarese V, Moshirfar M. Pilocarpine. 2020 Dec 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32310588.
5. Santana HAL. Efeito de duas formulações de pilocarpina, enxaguante bucal e solução sublingual, no tratamento da xerostomia induzida por radiação. Fortaleza: Faculdade de Medicina, Universidade Federal

- do Ceará, 2009. Dissertação de mestrado em farmacologia.
6. Barnabé EC. Extração de pilocarpina e epiisopiloturina de Jaborandi usando processos envolvendo solventes supercríticos. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química, 2008. Dissertação de mestrado em engenharia química.
 7. Pereira RMS. Efeito da formulação farmacêutica de pilocarpina em pacientes com xerostomia: um estudo randomizado, controlado, duplo-cego, cruzado. Ribeirão Preto: Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2017. Tese de doutorado em reabilitação oral. DOI:10.11606/T.58.2018.tde-04092017-081856.
 8. Jensen SB, Vissink A, Limesand KH, Reyland ME. Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019 Aug 1;2019(53):lgz016. doi: 10.1093/jncimonographs/lgz016. PMID: 31425600.
 9. Bernardi R, Perin C, Becker FL, Ramos Z, Gheno GZ, Lopes LR et al. Efeito do enxágue bucal com pilocarpina no fluxo salivar. *Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas.* 2002; 35(1): 105–110.
 10. Tanigawa T, Yamashita J-i, Sato T, Shinohara A, Shibata R, Ueda H et al. Efficacy and safety of pilocarpine mouthwash in elderly patients with xerostomia. *Spec Care Dentist.* 2015; 35: 164-169.
 11. Roesink JM, Schipper M, Busschers W, Raaijmakers CP, Terhaard CH. A comparison of mean parotid gland dose with measures of parotid gland function after radiotherapy for head-and-neck cancer: Implications for future trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63:1006–1009. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.04.023.
 12. Lee SK, Lee IH, Kim HJ, Chang GS, Chung JE, No KT. The PreADME Approach: Web-Based Program for Rapid Prediction of Physico-Chemical, Drug Absorption and Drug-Like Properties. Blackwell Publishing, Massachusetts, 2003; 418-420.
 13. Lee SK, Chang GS, Lee IH, Chung JE, Sung KY, No KT. The PreADME: Pc-based program for batch prediction of adme properties. *EuroQSAR, Istanbul, Turkey,* 2004; 9.5-10.
 14. Khan MF, Bari MA, Islam MK, Islam MS, Kayser MS, Nahar N, et al. The natural anti-tubercular agents: In silico study of physicochemical, pharmacokinetic and toxicological properties. *J. Appl. Pharm. Sci.* 2017; 7(5): 034-038.
 15. Rocha JA, Rego NCS, Carvalho BTS, Silva FI, Sousa JA, Ramos RM, et al. Computational quantum chemistry, molecular docking, and ADMET predictions of imidazole alkaloids of *Pilocarpus microphyllus* with schistosomicidal properties. *PloS One.* 2018; 13(6): e0198476.
 16. Araújo JL, Sousa LA, Sousa AO, Bastos RS, Santos GT, Lage MR. DFT, molecular docking, and ADME/Tox screening investigations of market-available drugs against SARS-CoV-2. *Journal of the Brazilian Chemical Society.* 2021; 00(00): 1-14.
 17. Almeida JP, Kowalski LP. Pilocarpine used to treat xerostomia in patients submitted to radioactive iodine therapy: a pilot study. *Brazilian journal of otorhinolaryngology.* 2010; 76(5): 659-662.

TABELAS E FIGURAS

TABELAS

Tabela I: Características de absorção da goma guar, goma arábica, pilocarpina, glicerol e um filme polimérico (simulado) com esta composição.

Componentes	Característica de composição		
	HIA/%	P _{Caco-2} /(nm.s ⁻¹)	P _{Skin}
Goma Guar	0.099542	2.2369	-5.15464
Goma Arábica	0.576851	2.11863	-5.13519
Pilocarpina	97.435948	30.8278	-2.93309
Glicerol	63.518560	0.503894	-4.0361
Filme Polimérico	0	5.05146	-2.44082*

HIA: Potencial de absorção intestinal humana; P_{Caco-2}: permeabilidade das células Caco-2; P_{Skin}: permeabilidade da pele.

Tabela II: Características de distribuição da goma guar, goma arábica, pilocarpina, glicerol e um filme polimérico (simulado) com esta composição.

Componentes	Características da distribuição		
	PPB/%	$C_{\text{brain}}/C_{\text{blood}}$	P-Glycoprotein Inibidor
Goma Guar	5.527043	0.0273854*	Não
Gomara Arábica	5.680343	0.0276128*	Não
Pilocarpina	46.186455	1.15966	Não
Glicerol	77.535712	0.179607	Não
Filme Polimérico	0	0.0270139*	Não

PPB: ligação de proteínas plasmáticas; $C_{\text{brain}}/C_{\text{blood}}$: coeficiente de participação do cérebro e do sangue.

Tabela III: Características metabólicas da goma guar, goma arábica, pilocarpina, glicerol e um filme polimérico (simulado) com esta composição.

Componentes	Características do metabolismo					
	CYP2C19 (inibição)	CYP2C9 (inibição)	CYP2D6 (inibição)	CYP2D6 (substrato)	CYP3A4 (inibição)	CYP3A4 (substrato)
Goma Guar	Inibidor	Inibidor	Não	Não	Inibidor	Fraco
Goma Arábica	Inibidor	Inibidor	Não	Não	Inibidor	Fraco
Pilocarpina	Inibidor	Inibidor	Não	Não	Inibidor	Substrato
Glicerol	Inibidor	Inibidor	Não	Não	Não	Fraco
Filme Polimérico	Inibidor	Inibidor	Não	Fraco	Inibidor	Fraco

CYP: citocromo.

Tabela IV: Características de excreção da goma guar, goma arábica, pilocarpina, glicerol e um filme polimérico (simulado) com esta composição.

Componentes	Características de excreção
	MDCK permeabilidade celular(nm.s^{-1})
Goma Guar	0.512862*
Goma Arábica	0.48798*
Pilocarpina	18.8824
Glicerol	0.797756
Filme Polimérico	0.518548*

MDCK: Mandin Darby Canine Kidney, in vitro, permeabilidade celular.

Tabela V: Características toxicológicas da goma guar, goma arábica, pilocarpina, glicerol e um filme polimérico (simulado) com esta composição.

Compon entes	Características toxicológicas											
	Carcinogenic idade		Mutag ênica (Ames test)	Ames TA10	Ames TA10	Ame s TA1	Ames TA15	hERG inibiçã o	Minno w (<i>Pimep hales promel as</i>) (mg/L)	Medaka (<i>Oryzias latipes</i>) (mg/L)	Daph nia <i>sp.</i> (unid ade) (mg/ L)	Algae (mg/L)
	Mous e	Rat		0 (+S9)	0 (-S9)	535 (+S9)	35 (- S9)					
Goma Guar	Nega tivo	Nega tivo	Mutag em	Nega tivo	Nega tivo	Posit ivo	Nega tivo	Ambig uous	64758	483875	732.4	0.136 109
Goma Árábica	Nega tivo	Nega tivo	Mutag em	Nega tivo	Positi vo	Posit ivo	Nega tivo	Ambig uous	15071. 9	110087	344.1 83	0.104 451
Pilocarp ina	Nega tivo	Nega tivo	Mutag em	Positi vo	Nega tivo	Posit ivo	Positi vo	Médio risco	0.9084 35	1.45377	1.141 57	0.145 157
Glicerol	Nega tivo	Nega tivo	Mutag em	Positi vo	Nega tivo	Posit ivo	Positi vo	Baixo risco	60.931 2	137.508	13.06 11	0.214 458
Filme Poliméri co	Nega tivo	Nega tivo	Mutag em	Nega tivo	Positi vo	Posit ivo	Positi vo	Alto risco	1.6853 4	2.16394 e+009	3653 7.7	3.400 22e- 054

Tabela VI: Dissolução do filme em 10ml de água

FILME	QUANTIDADE	TEMPO
10% glicerol	1,090g	1 hora and 05 min
7,5% glicerol	1,077g	1 hora and 20 min
5% glicerol	1,079g	1 hora and 10 min

g: gramas; min: minutos;

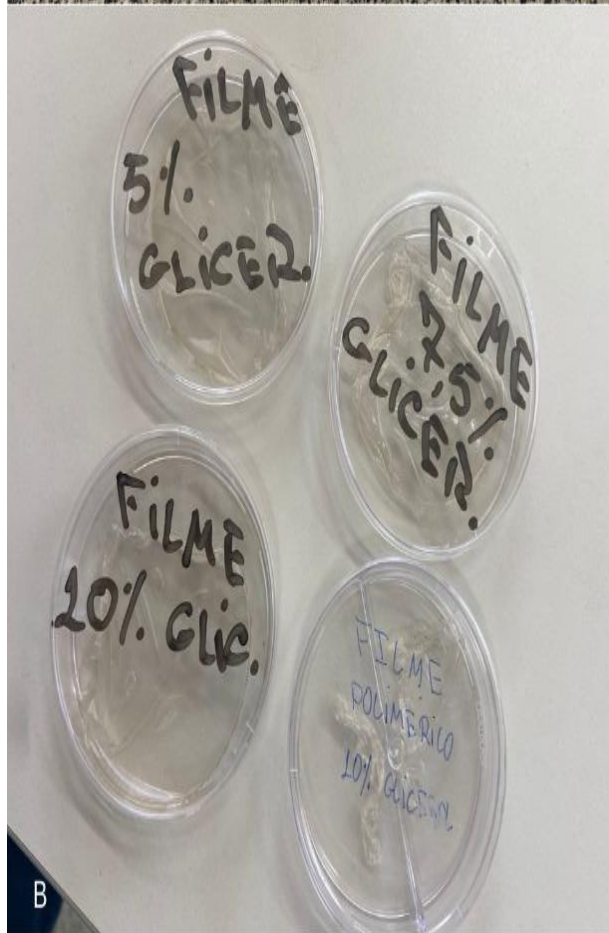
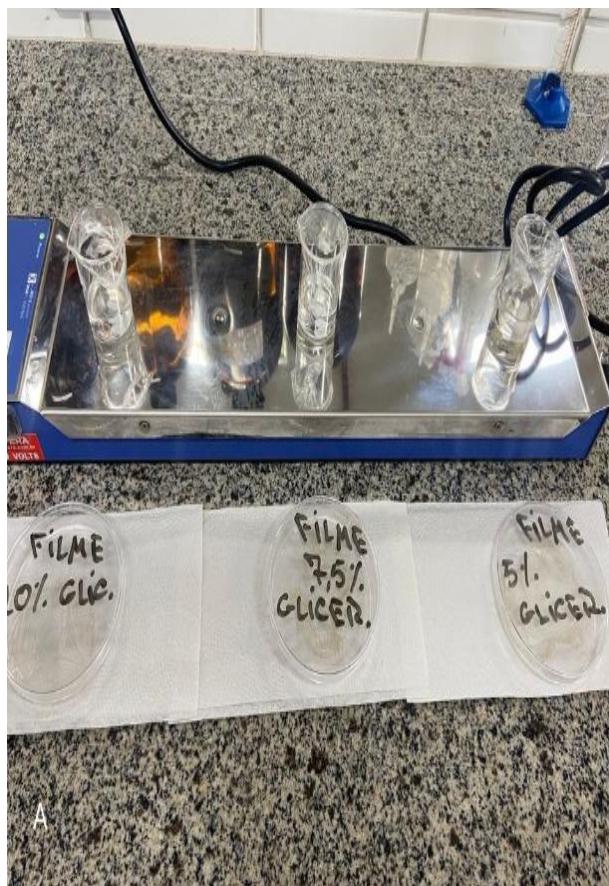


Figura 1: A-Teste de dissolução do filme em 10ml de água destilada. Fonte: Coleção de Marina Rodrigues Cotini.
B: Filmes desenvolvidos a partir de goma guar, goma arábica e glicerol. Fonte: Coleção de Marina Rodrigues Cotini. Tamanho: 240 x 80 mm.

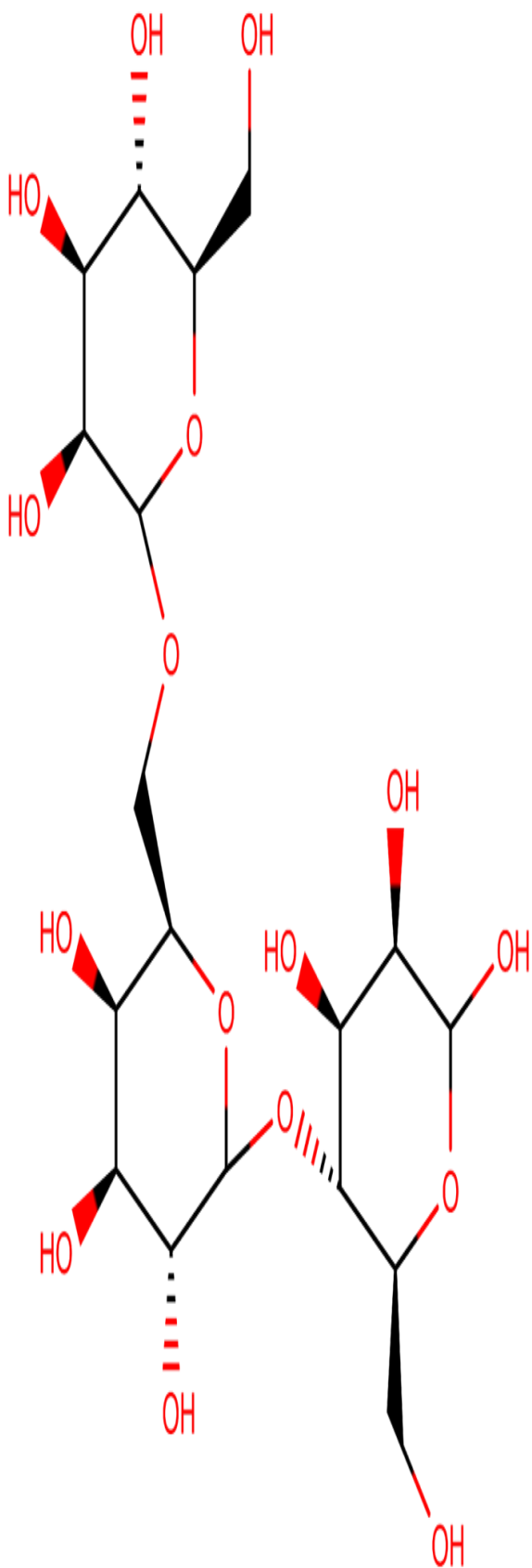


Figura 2: Estrutura Goma Guar. Tamanho: 240 x 80 mm.

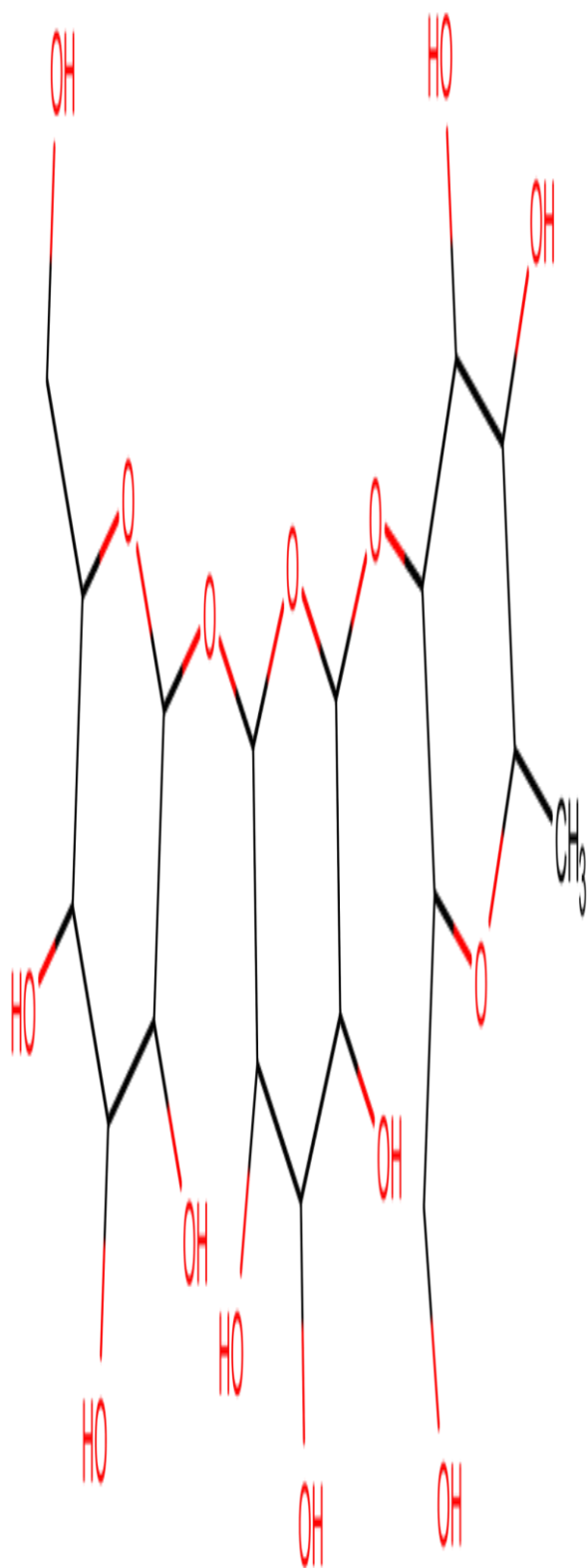


Figura 3: Estrutura Goma Arábica. Tamanho: 240 x 80 mm.

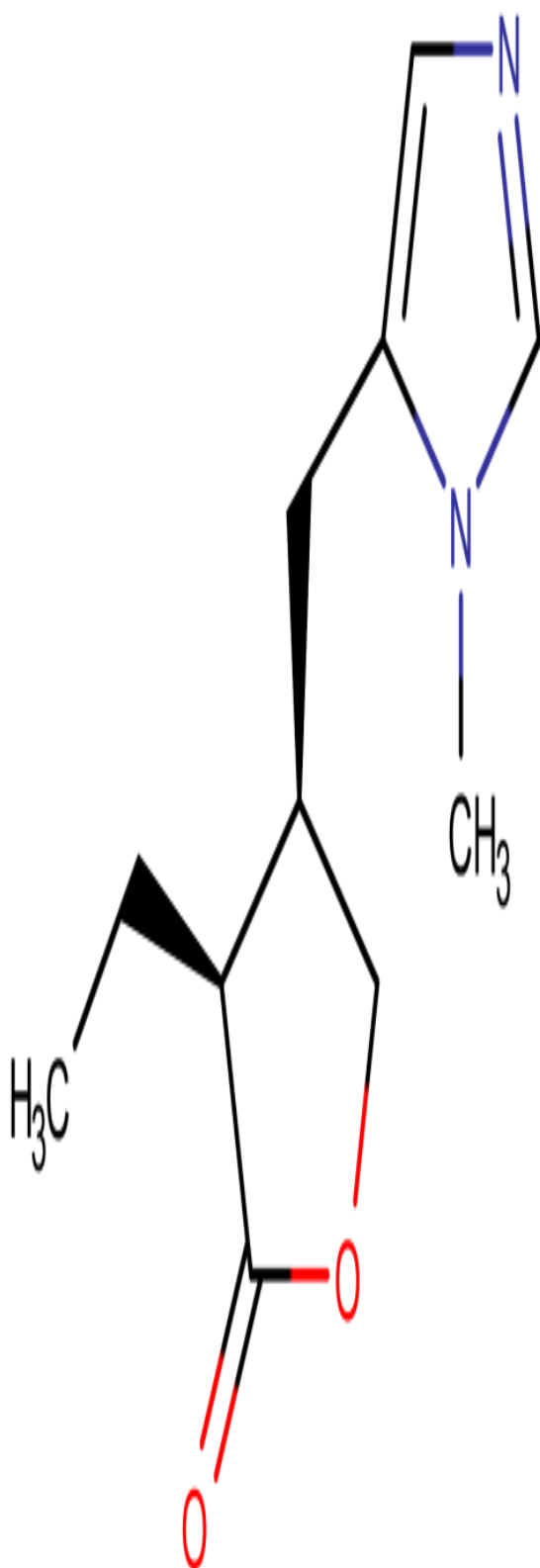


Figura 4: Estrutura Pilocarpina. Tamanho: 240 x 80 mm.

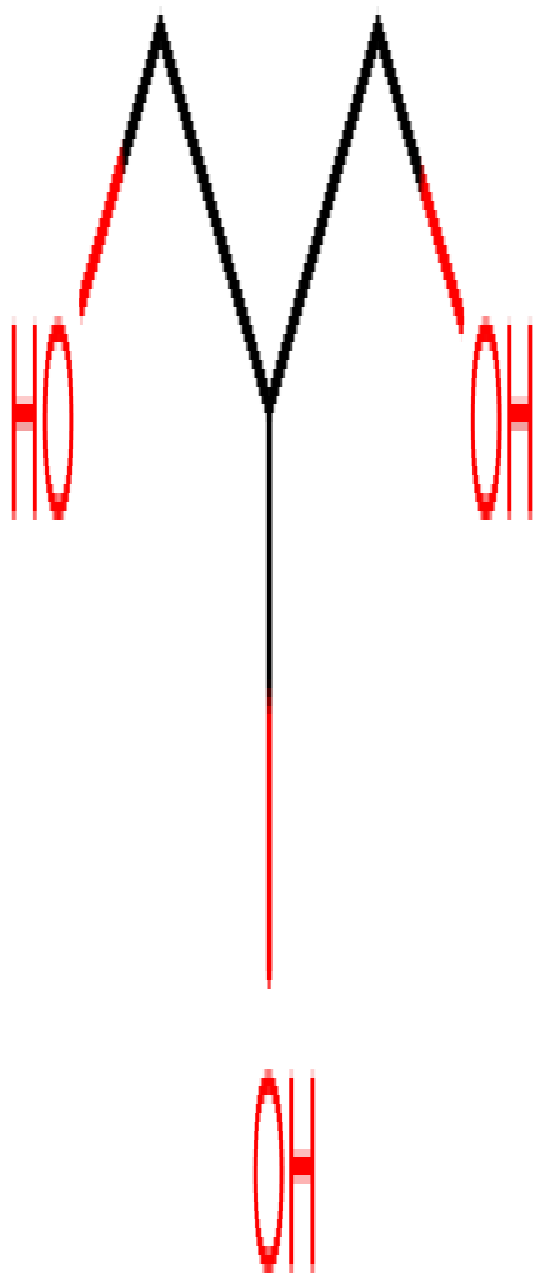


Figura 5: Estrutura Glicerol. Tamanho: 240 x 80 mm.

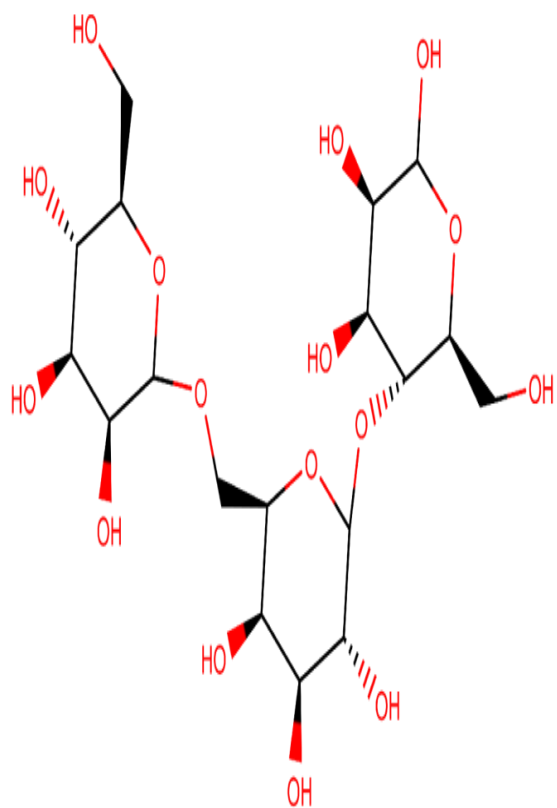
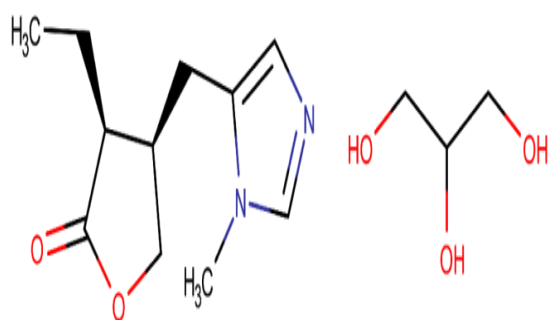
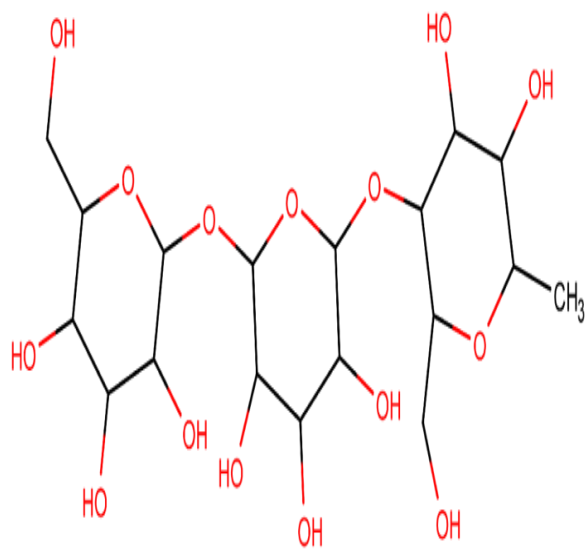


Figura 6: Estrutura Filme Polimérico. Tamanho: 240 x 80 mm.

ABREVIATÖES

ADME/Tox: Parâmetros farmacocinéticos relacionados à absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade

BIOTEC: Núcleo de Pesquisa em Biodiversidade e Biotecnologia.

UFDPAR: Universidade Federal do Delta do Parnaíba.

Gy: Gray.

HIA: Absorção intestinal humana.

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana.

PAS: Periodic Acid-reactive Schiff.

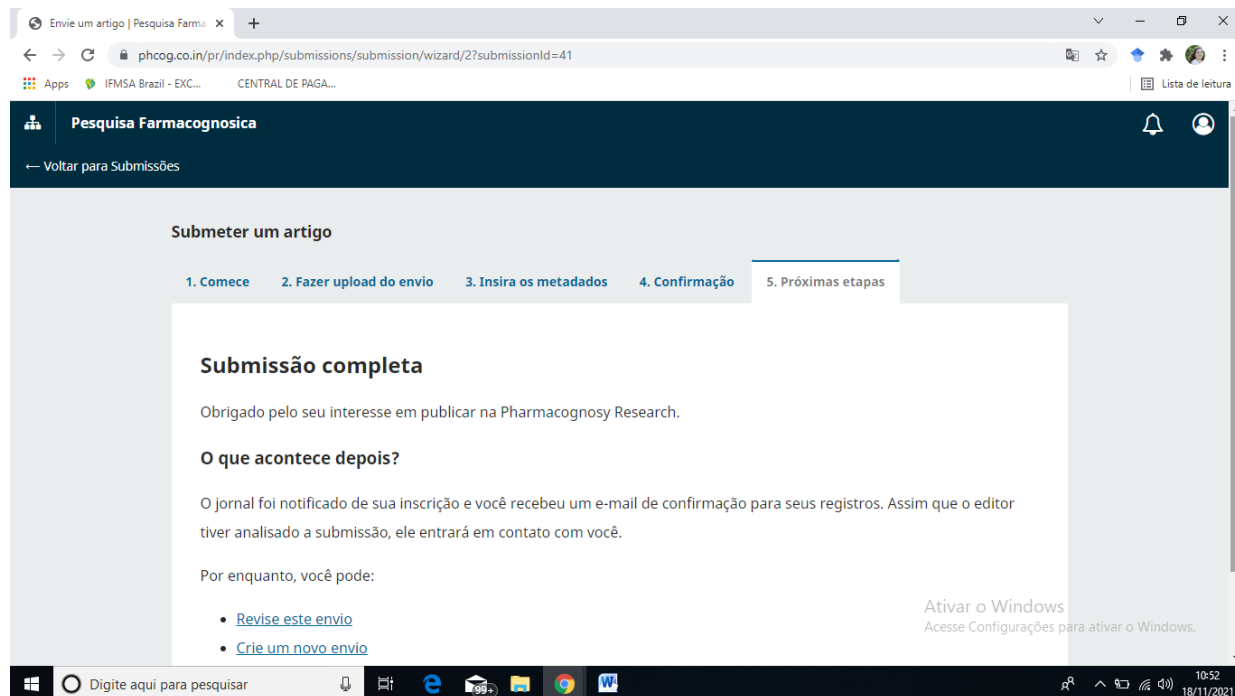
PCaco2: A capacidade de absorção de drogas.

PSkin: Permeabilidade da pele.

MDCK: Células Mandin-Darby Canine Kidney.

ANEXOS

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO PARA A REVISTA CIENTÍFICA OU EDITORA.



The screenshot shows a web browser window with the URL `phcog.co.in/pr/index.php/submissions/submission/wizard/2?submissionId=41`. The page title is "Pesquisa Farmacognosica" and it includes a navigation bar with a "Voltar para Submissões" link. The main content area is titled "Submeter um artigo" and displays a progress bar with five steps: 1. Comece, 2. Fazer upload do envio, 3. Insira os metadados, 4. Confirmação (active), and 5. Próximas etapas. The "Submissão completa" section thanks the user for their interest in publishing in Pharmacognosy Research and explains that the journal has been notified and a confirmation email has been sent. It also provides links to "Revise este envio" and "Crie um novo envio". A Windows activation watermark is visible in the bottom right corner of the page content.

Envie um artigo | Pesquisa Farmacognosica

phcog.co.in/pr/index.php/submissions/submission/wizard/2?submissionId=41

Apps IFMSA Brazil - EXC... CENTRAL DE PAGAMENTOS

Pesquisa Farmacognosica

Voltar para Submissões

Submeter um artigo

1. Comece 2. Fazer upload do envio 3. Insira os metadados 4. Confirmação 5. Próximas etapas

Submissão completa

Obrigado pelo seu interesse em publicar na Pharmacognosy Research.

O que acontece depois?

O jornal foi notificado de sua inscrição e você recebeu um e-mail de confirmação para seus registros. Assim que o editor tiver analisado a submissão, ele entrará em contato com você.

Por enquanto, você pode:

- [Revise este envio](#)
- [Crie um novo envio](#)

Ativar o Windows
Acesse Configurações para ativar o Windows.

10:52 18/11/2021

NORMAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA CIENTÍFICA

Preparação do Manuscrito

Seu Manuscrito deve ser digitado em espaço duplo em papel de tamanho padrão (8,5 "x 11") com margens de 1 "em todos os lados. Você deve usar fonte Times New Roman 12 pt. Os autores devem tomar cuidado com as fontes utilizadas no documento, incluindo fontes dentro de gráficos. As fontes devem ser restritas a **Times New Roman, Symbol e Zapf Dingbats**.

Título: deve estar em caixa do título; O primeiro caractere em cada palavra do título deve estar em maiúscula.

Um artigo de pesquisa normalmente deve incluir na seguinte ordem

- Resumo
- Palavras-chave
- Introdução
- Materiais e métodos
- Resultados
- Discussão
- Conclusão
- Agradecimentos (se houver)
- Referências
- Tabelas e / ou Figuras
- Apêndices (se necessário)
- Abreviações (se necessário)

Resumo - limite de 250 palavras

Um breve resumo da pesquisa. O resumo deve estar em formato estruturado e incluir uma breve introdução, uma descrição da hipótese testada, a abordagem utilizada para testar a hipótese, os resultados observados e as conclusões do trabalho.

Exemplo

Antecedentes: *Sophora flavescens* Aiton é uma planta medicinal importante na China. As primeiras pesquisas in vitro de *S. flavescens* estavam focadas na indução de calos e cultura em suspensão de células, apenas algumas estavam preocupadas com a multiplicação in vitro. **Objetivo:** Estabelecer e otimizar a tecnologia de propagação rápida de *S. flavescens* e gerar e caracterizar plantas poliplóides de *S. flavescens*. **Materiais e métodos:** As diferentes concentrações de 6-benzilaminopurina (BAP), ácido indol-3-acético (IAA) e cinetina (KT) foram usadas para estabelecer e rastrear a tecnologia de propagação rápida ideal de *S. flavescens* por teste ortogonal; Solução de colchicina 0,2% foi usada para induzir plantas poliplóides e os botões induzidos foram identificados por determinação do cromossomo da ponta da raiz e observação do aparato estomático. **Resultados:** Um grande número de botões pode ser induzido diretamente de explantes de epicótilo e hipocótilo no meio Murashige e Skoog (MS; 1962) suplementado com 1,4-1,6 mg / l 6-benzilaminopurina (BAP) e 0,3 mg / l indol-3-ácido acético (IAA). Mais de 50 linhas de plantas autotetraplóides foram obtidas. O número de cromossomos da plântula autotetraplóide foi $2n = 4x = 36$. Todas as plantas tetraplóides apresentaram características poliplóides típicas. **Conclusão:** As linhagens autotetraploides obtidas serão de importante valor genético e podem ser usadas para seleção posterior e melhoramento genético.

Palavras-chave

Por favor, escreva no máximo seis palavras-chave. Escreva palavras-chave específicas. Devem ser escritos alinhados à esquerda, organizados em ordem alfabética em Times Roman 12pt, e a linha deve começar com as palavras Palavras-chave em negrito. Um espaço de 12pt deve separar as palavras-chave das afiliações.

Introdução

A descrição da área de pesquisa, as informações de fundo pertinentes e as hipóteses testadas no estudo devem ser incluídas nesta seção. A introdução deve fornecer informações básicas suficientes para que um leitor cientificamente versado possa compreender e apreciar os experimentos a serem descritos. A introdução DEVE incluir citações no texto, incluindo referências a revisões pertinentes e literatura científica primária. Os objetivos específicos do projeto devem ser identificados juntamente com uma justificativa para os experimentos específicos e outros trabalhos realizados.

Materiais e métodos

Materiais e / ou assuntos utilizados no estudo, bem como os procedimentos realizados para completar o trabalho. Os métodos devem ser descritos em detalhes suficientes para que possam ser repetidos por um pesquisador competente. Inclua as fontes da empresa para todos os reagentes incomuns (kits, medicamentos, etc.). Ilustrações e / ou tabelas podem ser úteis na descrição de equipamentos complexos ou procedimentos elaborados. A ferramenta estatística usada para analisar os dados deve ser mencionada. Todos os procedimentos envolvendo animais experimentais ou seres humanos devem ser acompanhados de uma declaração sobre a aprovação ética necessária do comitê de ética apropriado.

Resultados

Os dados adquiridos da pesquisa com a análise estatística apropriada descrita na seção de métodos devem ser incluídos nesta seção. A seção de resultados deve descrever a lógica de cada experimento, os resultados obtidos e seu significado. Os resultados devem ser organizados em figuras e tabelas com legendas descritivas. As legendas, embora breves, devem informar ao leitor o método utilizado, explicar as abreviaturas incluídas na figura e terminar com uma afirmação quanto à conclusão da figura. Os resultados qualitativos e quantitativos devem ser incluídos, se aplicável.

Discussão / Conclusão

Esta seção deve relacionar a seção de resultados à compreensão atual dos problemas científicos que estão sendo investigados no campo. A descrição das referências relevantes para outro (s) trabalho (s) na área deve (m) ser incluída (s) aqui. Esta seção também permite que você discuta a importância de seus resultados - ou seja, os dados suportam as hipóteses que você se propôs a testar? Esta seção deve terminar com novas respostas / perguntas que surgem como resultado de seu trabalho.

Tabelas e Figuras

Tabelas

Cada tabela deve começar em folha separada e deve ser incluída no arquivo do manuscrito. Devem ser numerados em algarismos romanos de acordo com sua seqüência no texto e ter um cabeçalho curto autoexplicativo. Use unidades SI. As tabelas devem incluir regras verticais, mas as regras horizontais devem separar os cabeçalhos das colunas do conteúdo. Os autores devem ter em mente o layout da página da revista ao projetar as tabelas. As tabelas que cabem em uma página impressa são preferíveis. Explicações detalhadas de símbolos, unidades e abreviações devem seguir abaixo da tabela.

Ilustrações

As figuras para a produção final devem ser enviadas em arquivos eletrônicos e em papel, para que a redação possa garantir que a saída dos arquivos eletrônicos seja compatível com a versão impressa. Por favor, preste atenção especial às diretrizes abaixo. A redação não pode realizar a preparação de manuscritos e ilustrações que não estejam de acordo com o estilo do periódico. Os manuscritos de qualidade insuficiente serão devolvidos imediatamente sem arbitragem. Um alto padrão de ilustração (linha e foto) é uma prioridade editorial. Todas as ilustrações devem ser preparadas para impressão em tamanho de 80 x 240 mm (largura da coluna) ou 169 mm por até 240 mm (página inteira). É preferível que a página inteira não seja usada e que os autores

tenham em mente que a legenda será colocada abaixo da figura. Caso a página inteira seja necessária para placas, as legendas deverão aparecer nas páginas adjacentes. As figuras devem ser numeradas consecutivamente no texto. Figuras compostas com mais de uma micrografia ou foto devem ser referenciadas por uma única referência de figura (por exemplo, Figura 1), e as partes individuais devem ser rotuladas com letras maiúsculas no canto esquerdo inferior. As letras devem ser do tipo sans-serif (ou seja, fontes sem serifas, como Arial) com um tamanho mínimo publicado de 4,2 mm (12 pt). A rotulagem descritiva nas figuras deve ser claramente legível, e todas as letras devem ter um tamanho mínimo publicado de 6 pt (2,1 mm) para itens de rotulagem em fotografias ou arte de linha é recomendado e um tamanho máximo de 10 pt é sugerido. Use uma barra de escala para indicar ampliações e coloque no canto inferior direito, se possível. Imagens fotográficas preparadas por computador devem ter no mínimo 350 dpi no tamanho final da publicação. Resolução mais baixa resultará em pixilação e imagens de baixa qualidade. Devem ser enviados como arquivos JPEG, TIFF ou PPT, mas o formato postscript encapsulado (EPS) também é aceitável.

Figuras desenhadas por computador são aceitas, desde que sejam de alta qualidade. Observe que os gráficos produzidos por muitos pacotes de estatísticas raramente são adequados. Em particular, a qualidade das letras nos eixos e legendas costuma ser baixa. Essas figuras devem ser exportadas para um pacote gráfico aceito e as letras renderizadas usando uma função de texto. Os autores devem observar que os preenchimentos com .dot, .bmp e .pat devem ser evitados. Não use padrões de preenchimento postscript, pois eles geralmente são baseados em padrões de mapa de bits que resultam em padrões de triagem durante a reprodução final. Ao preencher as ilustrações, use preenchimentos como linhas, tons ou sólidos. A largura mínima da linha é 0,25 pt (0,09 mm). Evite também o uso de varreduras de bitmap para renderizar texto e detalhes. O texto deve ser salvo como texto com um tamanho mínimo de 6 pt (2,1 mm). Envie a arte de linha como arquivos Corel Draw, Adobe Illustrator ou EPS. Eles devem ter uma resolução mínima de 800 DPI no tamanho da publicação. Alta resolução pode ser necessária onde detalhes de linha fina estão presentes.

Para gráficos, os gráficos do Excel também são aceitáveis. Observe que os eixos verticais devem estar todos na mesma escala, especialmente onde o papel os compara. Caso contrário, eles devem ser produzidos como figuras separadas. Evite gráficos 3D ao apresentar dados 2D. Se forem apresentadas figuras eletrônicas, envie uma cópia impressa também na fase de aceitação final, para que possa ser verificada nos arquivos eletrônicos durante a preparação da prova.

Legendas de tabelas e figuras

As legendas de figuras e tabelas devem ser incluídas no final do manuscrito. As legendas / legendas das figuras devem incluir uma declaração no final de cada legenda / legenda sobre o tamanho da reprodução (por exemplo, na largura da página inteira, na largura da coluna). Devem estar em espaço duplo e digitados no formato de revista. As explicações devem ser breves e os autores devem ter em mente que as legendas / legendas serão colocadas abaixo das figuras.

Agradecimentos - Limite de 100 palavras

Esta é uma seção breve que dá crédito às pessoas que ajudaram a tornar seu manuscrito possível e que o ajudaram em seu trabalho, mas não fazem parte da autoria. Mencione todos os subsídios aplicáveis e outros fundos que apoiaram seu trabalho.

Lista de Referência: Autor / Autores

As referências devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto (não em ordem alfabética). Identifique referências em textos, tabelas e legendas por algarismos arábicos em sobrescrito com colchetes após os sinais de pontuação. As referências citadas apenas em tabelas ou legendas de figuras devem ser numeradas de acordo com a sequência estabelecida pela primeira identificação no texto da tabela ou figura em questão. Use o estilo dos exemplos abaixo, que são baseados nos formatos usados pelo NLM no Index

Medicus. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. Use o nome completo do periódico para periódicos não indexados. Evite usar resumos como referências. As informações dos manuscritos submetidos, mas não aceitos, devem ser citadas no texto como "<http://www.icmje.org> ou http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Referências

Exemplos de citação no texto

Formato correto / aceitável

Os produtos naturais provaram ser uma grande fonte de novos compostos biologicamente ativos. Assim, em um esforço para descobrir novos compostos antimaláricos principais, vários grupos de pesquisa rastreiam extratos de plantas para detectar metabólitos secundários com atividades biológicas relevantes que poderiam servir como modelos para o desenvolvimento de novos medicamentos. Os flavonóides foram isolados e caracterizados de muitas plantas medicinais usadas em áreas endêmicas de malária.^[10] No entanto, dados controversos foram obtidos a respeito de sua atividade antiplasmódica, provavelmente por causa de sua diversidade estrutural.^[11-13] Mais recentemente, vários flavonóides foram isolados de *Artemisia afra*^[14,16] e *Artemisia indica*,^[17-20] duas plantas relacionadas à *Artemisia annua*, a famosa planta medicinal tradicional chinesa da qual a artemisinina é isolada.

REFERÊNCIAS DE REVISTA [Estilo Vancouver]

1. Autores Únicos / Múltiplos

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Transplante de órgãos sólidos em pacientes infectados pelo HIV. N Engl J Med. 25 de julho de 2002; 347 (4): 284-7.

2. Mais de seis autores

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulação das concentrações de aminoácidos excitatórios intersticiais após lesão por contusão cortical. Brain Res. 2002; 935 (1-2): 40-6.

3. Organização como autor

Grupo de Pesquisa do Programa de Prevenção do Diabetes. Hipertensão, insulina e pró-insulina em participantes com tolerância à glicose diminuída. Hipertensão. 2002; 40 (5): 679-86.

4. Autor Desconhecido

A solução para o coração do século 21 pode ter uma picada na cauda. BMJ. 2002; 325 (7357): 184-5.

5. Artigo de jornal na Internet

Abood S. Iniciativa de melhoria da qualidade em lares de idosos: a ANA atua como consultora. Am J Nurs [periódico na Internet]. Junho de 2002 [citado em 12 de agosto de 2002]; 102 (6): [cerca de 3 p.]. Disponível a partir de:

<http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Nota : Plantas / Microrganismos, in-vivo, in-vitro devem estar em itálico.

6. Autor (es) pessoal (s)

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Microbiologia médica. 4ª ed. St. Louis: Mosby; 2002

7. Editor (es), compilador (es) como autor

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editores. Obstetrícia Operatória. 2ª ed. Nova York: McGraw-Hill; 2002

8. Autor (es) e editor (es)

Breedlove GK, Schorfheide AM. Gravidez na adolescência. 2ª ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

9. Organização (ões) como autor

Royal Adelaide Hospital; Universidade de Adelaide, Departamento de Enfermagem Clínica. Compêndio de pesquisa e desenvolvimento de prática de enfermagem, 1999-2000. Adelaide (Austrália): Adelaide University; 2001.

10. Capítulo em um livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Alterações cromossômicas em tumores sólidos humanos. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editores. A base genética do câncer humano. Nova York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

11. Anais da conferência

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editores. Tumores de células germinativas V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumor Conference; 13 a 15 de setembro de 2001; Leeds, Reino Unido. Nova York: Springer; 2002

12. Tese

N. Khoshakhlagh. As composições das frações voláteis das sementes de Peganum harmala e sua fumaça. Pharm. D. Tese, Faculdade de Farmácia, Universidade de Ciências Médicas de Teerã, Teerã, Irã. (2002).

13. WEBSITES

Informação do site

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. Nova York: Association of Cancer Online Resources, Inc .; c2000-01 [atualizado em 16 de maio de 2002; citado em 9 de julho de 2002]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/> .

Reconhecimentos



Todas as mensagens e comentários enviados eletronicamente serão confirmados eletronicamente no recebimento.