



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA**

ANDREZA MATOS DA SILVA

**EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES URINÁRIAS COMUNITÁRIAS E
HOSPITALARES DE PACIENTES ATENDIDOS EM LABORATÓRIO
CLÍNICO DE CAMPINA GRANDE – PARAÍBA**

**CAMPINA GRANDE
2021**

ANDREZA MATOS DA SILVA

**EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES URINÁRIAS COMUNITÁRIAS E
HOSPITALARES DE PACIENTES ATENDIDOS EM LABORATÓRIO
CLÍNICO DE CAMPINA GRANDE – PARAÍBA**

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo)
apresentado a/ao Coordenação
/Departamento do Curso de Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba, como
requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. MSc. Zilka Nanes Lima.

**CAMPINA GRANDE
2021**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S586e Silva, Andreza Matos da.
Epidemiologia das infecções urinárias comunitárias e hospitalares de pacientes atendidos em laboratório clínico de Campina Grande - Paraíba [manuscrito] / Andreza Matos da Silva. - 2021.
33 p. : il. colorido.
Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2021.
"Orientação : Profa. Ma. Zilka Nanes Lima, Departamento de Farmácia - CCBS."
1. Infecção urinária. 2. Epidemiologia. 3. Urocultura. 4. Resistência bacteriana. I. Título
21. ed. CDD 616.63

ANDREZA MATOS DA SILVA

**EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES URINÁRIAS COMUNITÁRIAS E
HOSPITALARES DE PACIENTES ATENDIDOS EM LABORATÓRIO CLÍNICO
DE CAMPINA GRANDE – PARAÍBA**

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo) apresentado a/ao Coordenação /Departamento do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: 30 / 09 / 2021.

BANCA EXAMINADORA



Prof^a. MSc. Zilka Nanes Lima (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Esp. Letícia Rangel Mayer Chaves (Examinadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof^a. Dr^a. Maria Auxiliadora Lins da Cunha (Examinadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Aos meus pais Antonio e Terezinha e meu filho Natanael, pela confiança, incentivo, amor e suporte em todos os dias da minha vida, DEDICO.

“Ó profundidade da riqueza da sabedoria e do conhecimento de Deus! Quão insondáveis são os seus juízos, e inescrutáveis os seus caminhos!

Quem conheceu a mente do Senhor?
Ou quem foi seu conselheiro?

Quem primeiro lhe deu, para que Ele o recompense?

Pois dEle, por Ele e para Ele são todas as coisas. A Ele seja a glória para sempre! Amém. Romanos 11:33-36.”

(Bíblia Sagrada)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura y – Estrutura molecular dos derivados de 2-cianoacetamida.....	13
Figura 01: Relação entre os resultados de todas as culturas analisadas.....	15
Figura 02 - Microrganismos identificados nas uroculturas.....	16
Figura 03 - Quantidade de cepas de <i>E. coli</i> multirresistentes.....	20
Figura 04 – Perfil de Resistência de cepas de <i>E. coli</i> aos antimicrobianos.....	20
Figura 05 - Quantidade de cepas de <i>P. aeruginosa</i> multirresistentes.....	22
Figura 06 - Perfil de resistência de <i>P. aeruginosa</i> aos antimicrobiano.....	23
Figura 07 - Quantidade de cepas de <i>P. aeruginosa</i> multirresistentes.....	24
Figura 08 - Perfil de resistência de <i>P. aeruginosa</i> aos antimicrobiano.....	25
Figura 09 - Representa uma placa de Elisa onde podemos visualizar o crescimento microbiano após coloração: <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Proteus mirabilis</i>	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Padrão de resistência aos antimicrobianos de estirpes de <i>Escherichia coli</i> isoladas de uroculturas.....	17
Tabela 02 - Padrão de resistência aos antimicrobianos de estirpes de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isoladas de uroculturas.....	21
Tabela 03 - Padrão de resistência aos antimicrobianos de estirpes de <i>Proteus mirabilis</i> isoladas de uroculturas.....	24
Tabela 04 – Concentração inibitória mínima (CIM) de derivados de 2 cianoacetamida frente a isolados clínicos multirresistentes de uroculturas.....	26

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 METODOLOGIA	12
2.1 População e amostra	12
2.2 Local e período de pesquisa	13
2.3 Critério de inclusão e exclusão	13
2.4 Instrumento e procedimento da coleta de dados	13
2.5 Produto teste	13
2.6 Linhagens bacterianas	13
2.7 Suspensão bacteriana	14
2.8 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)	14
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
3.1 Microrganismo identificados	15
3.1.1 <i>Escherichia coli</i>	16
3.1.2 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16
3.1.3 <i>Proteus mirabilis</i>	16
3.2 Perfil de Resistência das bactérias mais frequentes	17
3.2.1 <i>Escherichia coli</i>	17
3.2.2 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21
3.2.3 <i>Proteus mirabilis</i>	23
3.3 Antimicrobiano de melhor eficácia frente as cepas de <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> e <i>P. mirabilis</i>	25
3.4 Microdiluições	26
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS	28

EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES URINÁRIAS COMUNITÁRIAS E HOSPITALARES DE PACIENTES ATENDIDOS EM LABORATÓRIO CLÍNICO DE CAMPINA GRANDE – PARAÍBA

EPIDEMIOLOGY OF COMMUNITY AND HOSPITAL URINARY INFECTIONS IN PATIENTS SERVED IN A CLINICAL LABORATORY IN CAMPINA GRANDE - PARAÍBA

Andreza Matos da Silva¹
Zilka Nanes Lima**

RESUMO

As infecções bacterianas têm aumentado com o passar do tempo, incluindo a infecção do trato urinário que tem se tornado cada vez mais comum na população. Atualmente um dos maiores problemas é a elevada resistência desses patógenos aos antimicrobianos, constituindo uma séria ameaça à saúde pública. Este trabalho objetivou realizar um levantamento epidemiológico de uroculturas provenientes do âmbito hospitalar e comunitário, além de estabelecer fenótipos de resistência para as mesmas, bem como testar atividade antimicrobiana de moléculas sintéticas pela técnica de microdiluição frente a três cepas bacterianas multirresistentes dos gêneros mais frequentemente isolados nas culturas. Foram analisadas uroculturas realizadas para diagnóstico/controlado desse tipo de infecção na população atendida pelo laboratório clínico. Ao todo foram 360 culturas e desta 186 apresentaram crescimento microbiológico. Os dados foram coletados de pacientes atendidos no HEMOCLIN de Campina Grande-PB entre período de janeiro/2017 a dezembro/2017, onde foram realizadas culturas e testes de sensibilidade aos antimicrobianos. Observou-se que as bactérias mais frequentes foram *Escherchia coli* (67,74%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,99%) e *Proteus mirabilis* (6,45%). *E. coli* apresentou maior número de cepas resistentes a Ampicilina (59%), *P. aeruginosa* à Nitrofurantoina (69%), enquanto que *P. mirabilis* foi a Tetraciclina (75%). Também foi observado um alto percentual de multirresistência para *E. coli*, onde 62,7% das cepas apresentaram resistência a no mínimo 3 antibióticos testados, 69,23% das cepas da *P. aeruginosa* mostraram-se resistentes a mais de 6 antimicrobiano e 72,22% das cepas de *P. mirabilis* mostraram-se resistentes a mais de 6 antimicrobiano. Conclui-se que os antimicrobianos mais eficazes para os tratamentos dessas cepas foram os das classes carbapenêmicos, o imipenem e o meropenem.

Palavras-Chave: Urocultura, *E.coli*, Infecção comunitária.

¹Aluna do Curso de Graduação em farmácia na Universidade Estadual da Paraíba – Campus I.

E-mail: andreza.matos@aluno.uepb.edu.br, matos.andreza@yahoo.com.br

** Professora do Departamento de Farmácia Universidade Estadual da Paraíba – Campus I.

E-mail: profa_zilka@servidor.uepb.edu.br

Dados retirados do Projeto de extensão PROEX/UEPB - cota 2017/2018 (cadastro 1925)

ABSTRACT
EPIDEMIOLOGY OF COMMUNITY AND HOSPITAL URINARY INFECTIONS
IN PATIENTS SERVED IN A CLINICAL LABORATORY IN CAMPINA GRANDE
- PARAÍBA

Bacterial infections have increased over time, among which urinary tract infection has become increasingly common in the population. Currently, one of the biggest problems is the high resistance of these pathogens to antimicrobials, constituting a serious threat to public health. This work aimed to carry out an epidemiological survey of urocultures from the hospital and community scope, in addition to establishing resistance phenotypes for them, as well as testing by microdilution multi-resistant bacterial strains in molecular prototypes and thus determining the minimum inhibitory concentrations of synthetic compounds. The population consisted of patients who underwent urocultures for diagnosis / control. A total of 360 cultures and 186 of these showed microbiological growth. Data were collected from patients treated at the HEMOCLIN in Campina Grande-PB between January / 2017 to December / 2017, where cultures and antimicrobial sensitivity tests were performed. It was observed that the most frequent bacteria were *E.coli* (67,74%), *P. aeruginosa* (6,99%) and *P. mirabilis* (6,45%). *E. coli* showed the highest number of strains resistant to Ampicillin (59%), *P. aeruginosa* to Nitrofurantoin (69%), while *P. mirabilis* was Tetracycline (75%). A high percentage of multidrug resistance was also observed for *E. coli*, where 62.7% of the strains showed resistance to at least 3 tested antibiotics, 69.23% of the *P. aeruginosa* strains were resistant to more than 6 antimicrobials and 72 , 22% of *P. mirabilis* strains were resistant to more than 6 antimicrobials. It is concluded that the most effective antimicrobials for the treatment of these strains were those of the Carbapenéns classes.

Key words: Uroculture, *E.coli*, Community infection.

1 INTRODUÇÃO

As infecções bacterianas têm aumentado com o passar do tempo, entre as quais a infecção do trato urinário tem se tornado cada vez mais comum na população. O trato urinário é usualmente estéril, exceto em uretra distal, que em condições naturais apresenta microrganismos residentes. (POLA *et al.*, 2018).

De acordo com Arroyo¹ e Carvalho (2018), a infecção do trato urinário (ITU) é caracterizada pelo surgimento de microrganismos, principalmente bactérias, capazes de proliferar-se no trato urinário, sucedendo um processo patológico. É tida como a terceira infecção bacteriana mais comum no atendimento clínico e a infecção bacteriana mais comum na gestação.

As ITU são diagnosticadas laboratorialmente através de testes rápidos de fita reativa, microscópios e exame de urocultura, que é considerado o padrão-ouro para fechar diagnóstico. A cultura é considerada positiva quando o crescimento bacteriano semeado com alça calibrada de 0,01 mL for igual ou maior que 100 unidades formadoras de colônia (UFC) por mL de urina. Assim, realizando-se a identificação do microrganismo causador da infecção, pode-se proceder com o antibiograma para que seja avaliada a sensibilidade do microrganismo isolado aos antimicrobianos, conduzindo assim, a terapia medicamentosa. (PERREIRA *et al.*, 2020).

A ITU pode ser ocasionada por uma série de microrganismos patogênicos, com destaque para a *Escherichia coli*, que é o principal a acometer o sistema urinário, como também podem ser causadas por uma vasta gama de microrganismos de potencial patogênico, como: enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis* e *Candida albicans*, principalmente em crianças, mulheres, grávidas e idosos. Todas as porções do trato urinário, isto é, os rins, pelve renal, ureteres, próstata, epidídimo e uretra estão susceptíveis a infecção. (FREITAS, 2016).

Citado por Iúdice *et al.*, (2019), acontecimentos de pacientes hospitalizados colonizados ou infectados por microrganismos multirresistentes tem chamado atenção das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). Desde a divulgação do primeiro antimicrobiano até os atuais, vem se observando uma seletividade nos microrganismos causada, principalmente, pelo uso indiscriminado de antibióticos e quimioterápicos, resultando no aparecimento de espécies resistentes.

Os antibióticos são substâncias químicas, naturais, semissintéticos ou sintéticas, com capacidade de inibir a multiplicação de bactérias ou de destruí-las. São usados com o intento de prevenir ou tratar infecções causadas por microrganismos patógenos. (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Seu uso incontido e indevido, muitas vezes sem prescrição, sem dose e ou sem indicação, acarreta em uma exacerbada resistência microbiana, sucedendo assim a ineficiência do medicamento. (OLIVEIRA, H.J.P. *et al.*, 2017).

Segundo Macedo Júnior (2019, p.2 apud KODOSAKI *et al.*, 2012), as infecções multirresistentes geralmente são causadas pela prescrição precoce do antibiótico feita com base em dados epidemiológicos, e não no diagnóstico laboratorial, o que leva a resistência desse microrganismo. No ambiente hospitalar, a resistência bacteriana tem sucedido consumo abusivo dos antibióticos, dificultando o tratamento das infecções.

De acordo com MOTA *et al.*, (2018) a resistência bacteriana pode suceder por vários mecanismos sejam eles intrínsecos ou adquiridos. A resistência intrínseca advém de forma natural, como parte de um processo de evolução bacteriana. Já a resistência adquirida sucede por meio da pressão seletiva exercida pelo uso indiscriminado de antimicrobianos, podendo ocorrer mutações genéticas, originando genes de resistência que podem ser transferidos entre as espécies bacterianas.

Entre os mecanismos de resistência, um dos mais significante e recorrente em bactérias Gram-negativas ocorre por meio da produção de enzimas, como as betalactamases. Estas enzimas, codificadas por cromossomos ou plasmídeos, são capazes de hidrolisar o anel betalactâmico levando à inativação de drogas betalactâmicas. Dentre as betalactamases destacam-se aquelas de espectro estendido, chamadas de ESBL (*Extended-Spectrum BetaLactamase*), que conferem resistência para penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos, carbapenêmicos, além da resistência a inibidores de betalactamases, como ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam. Essa capacidade ocorre principalmente em cepas de *Klebsiella* spp., *E. coli*, e com menor frequência em *Pseudomonas* spp. (MOTA, *et al.* 2018).

Outras betalactamases também podem ocorrer, como as carbapenemases, AmpC que são cepas produtora de betalactamases e tem modo de expressão cromossômico-induzível, quando expostas aos antimicrobianos do tipo betalactâmicos, podem ocorrer mutações genéticas espontâneas que levam a uma produção constitutivas destas enzimas em quantidade suficiente para que ocorra hidrólise destes antibióticos e metalobetalactamases, que conferem resistência aos betalactâmicos, incluindo os carbapenêmicos. (MOTA *et al.*, 2018).

Entretanto, o principal problema de resistência está relacionado com cepas de *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, bactéria da família *Enterobacteriaceae* capazes de produzir betalactamases de espectro estendido (ESBL) e cepas de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases (KPC) constitui-se de outra maneira encontrada pelas bactérias para formar uma verdadeira barreira contra todos os agentes betalactâmicos, incluindo os carbapenêmicos. A presença dessas bactérias em processos infecciosos tem elevado o índice de mortalidade, tornando-se um problema grave em diversos países, inclusive no Brasil. (OLIVEIRA, *et al.*, 2017)

Na busca de novos antimicrobianos que sejam eficazes no tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes, consideram-se basicamente a descoberta de novos alvos e a potencialização da atividade de compostos com atividade antimicrobiana conhecida. (FERNANDES, 2006). Com o constante avanço na área de modificação molecular ao longo dos últimos anos, a segunda alternativa mostra-se bastante viável e com grande perspectiva de sucesso, já que estudos que visam o planejamento e desenvolvimento de fármacos têm mostrado alta aplicabilidade nas mais diversas áreas de saúde. Além disso, vale ressaltar que este tipo de metodologia se mostra claramente mais vantajosa, tanto em termos de investimentos como em relação ao tempo de execução. (HANSCH; LEO, 1995; WERMUTH, 2000; REZENDE *et al.*, 2002). Uma das estratégias consiste na escolha de um alvo molecular selecionado (por exemplo, enzima, receptor), seguida pela validação deste alvo e do ensaio bioquímico/farmacológico. Em seguida passa pela identificação de um composto-protótipo, modificação/otimização deste composto protótipo até a aprovação nos testes clínicos em humanos. (DIAS; CORREA, 2001).

Outra estratégia bastante utilizada na descoberta de novas estruturas biologicamente ativas é a FBDD (*Fragment based drug discovery*), que consiste em utilizar fragmentos privilegiados no desenho de novas estruturas. De acordo com Evans e Patchett, as estruturas moleculares privilegiadas correspondem a uma estrutura base presente em diversos compostos protótipos de fármacos que é capaz de fornecer pontos ligantes para mais de um tipo de biorreceptor, cuja seletividade pode ser modulada pela adequada introdução de unidades farmacofóricas auxiliares. O conceito foi ampliado ao identificarem propriedades nessas estruturas que tornam a interação delas com biomacromoléculas, mais fácil, e ocasionalmente mais distinta daquelas que envolvem os respectivos ligantes endógenos. (DUARTE *et al.* 2007). Atualmente se prepara coleções de moléculas com estruturas privilegiadas utilizando a Química Combinatória. A criação de quimiotecas através da síntese simultânea de vários compostos, aumenta a probabilidade de chegar a uma substância

protótipo. O emprego de recursos computacionais e da modelagem molecular aliado a propriedades estruturais ou físico-químicas dessas moléculas, permitem o planejamento racional da diversidade química molecular (VILLAR; KOEHLER, 2000).

Dentre esses fragmentos privilegiados temos os derivados de 2-cianoacetamidas (acrilamidas), que apesar de suas reatividades serem pouco discutidas na literatura frente a alvos biológicos, podem atuar como excelentes ligantes por apresentarem um perfil de aceptores/doadores de Michael, principalmente em biomoléculas nucleofílicas/eletrofílicas (EKICI et.al, 2006), podendo interagir com proteínas de caráter opostos.

Em trabalhos anteriores, realizados em parceria com o Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas da Universidade Estadual da Paraíba UEPB), foi possível determinar atividade antibacteriana de derivados de 2-cianoacetamida. A molécula de acrilamida consiste em dois principais grupos funcionais: um grupo amida e um grupo vinil conjugados; é altamente solúvel, tanto em água como em solventes orgânicos polares e reage com os compostos hidroxil, amino e sulfidril; é estável em solução e não se polimeriza espontaneamente. (LIMA; FERREIRA; MOURA; PESSOA, 2019).

Santos (2017) observou que o composto EE04 (2-ciano-3-(2,4-diclorofenil) acrilamida) dissubstituído em posição orto-para apresentou melhor atividade antibacteriana frente a *S. aureus*, com CIM de 64 µg/mL, do que a EE01 (2-ciano-3-(2,6-diclorofenil) acrilamida) dissubstituído na posição orto-orto, com CIM de 512 µg/mL. Estes resultados sugerem relação entre posição do cloro no anel e a atividade.

Diante desse contexto atual, há uma forte necessidade de se produzir novas substâncias que não só tenham bom espectro de atividade, mas que possuam novos mecanismos de ação, visto que, existem cepas resistentes a quase todos os agentes conhecidos. Portanto, o objetivo almejado neste trabalho é realizar um levantamento epidemiológico de uroculturas provenientes do âmbito hospitalar e comunitário, além de estabelecer fenótipos de resistência para as mesmas, bem como testar atividade antimicrobiana de moléculas sintéticas pela técnica de microdiluição frente a três cepas bacterianas multirresistentes dos gêneros mais frequentemente isolados nas culturas.

2 METODOLOGIA

Estudo transversal do tipo descritivo exploratório retrospectivo, desenvolvido no período de janeiro/2017 a dezembro/2017 na Universidade Estadual da Paraíba em parceria com o Centro de Hematologia e Laboratório de Análises Clínicas – HEMOCLIN.

Os dados coletados serão constituídos de todas as uroculturas, oriundas do âmbito ambulatorial e hospitalar, realizadas no Hemoclin durante o período de janeiro/2017 a dezembro/2017. Onde os resultados serão expostos por percentuais simples e apresentados por meio de tabelas e gráficos do programa Microsoft Office Excell 2016.

2.1 População e amostra

Usuários do Laboratório no município de Campina Grande, PB.

População: Pacientes que realizaram uroculturas para diagnóstico ou controle de Infecções do Trato Urinário.

Foram coletados de janeiro de 2017 a dezembro de 2017 os dados de 360 culturas de origem hospitalar e comunitária, destas 186 apresentaram crescimento microbiológico.

2.2 Local e período da pesquisa

A pesquisa foi desenvolvida em parceria com o Centro de Hematologia e Laboratório de Análises Clínicas – HEMOCLIN e desenvolvida na Universidade Estadual da Paraíba – Departamento de Farmácia, durante o período de janeiro de 2017 a dezembro de 2017.

2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Critério de exclusão: não avaliamos os exames de urocultura que não conseguimos identificar se eram ambulatoriais ou hospitalares.

Critério de inclusão: uroculturas que tenham as informações necessárias para analisar a proposta deste projeto.

2.4 Instrumento e procedimento da coleta de dados

Os dados coletados serão constituídos de todas as uroculturas, oriundas do âmbito ambulatorial e hospitalar, realizadas no HEMOCLIN durante o período de janeiro/2017 a dezembro/2017. Para isto será tomado um formulário para simples conferência.

2.5 Produto teste

Os compostos foram sintetizados e cedidos pelo Laboratório de Síntese e Vetorização Molecular (LSVM) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB-campus V) sob a responsabilidade do Prof. Dr. Ricardo Olímpio de Moura. As metodologias de síntese são simples e bem consolidadas pelo grupo de pesquisa. Dois derivados de 2-cianoacetamida foram testadas EE04 e EE06. As respectivas fórmulas estruturais estão na figura y.

Figura y – Estrutura molecular dos derivados de 2-cianoacetamida.



Fonte: Santos, 2017.

2.6 Linhagens bacterianas

As 3 estirpes multirresistentes testadas, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis*, foram obtidas de uroculturas do Laboratório HEMOCLIN e mantidas na Bacterioteca do Laboratório de Resistência Microbiana Clínica e Contemporânea (LaRMiCC) do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). Todas as amostras bacterianas foram mantidas em meio nutriente

específico, preparados de acordo com as instruções do fabricante, a 4°C. Para os experimentos foram utilizadas culturas de 24 h em caldo BHI, incubadas a 37°C.

2.7 Suspensão bacteriana

As linhagens bacterianas foram cultivadas nas condições específicas de crescimento considerando-se os nutrientes necessários, a temperatura e o tempo adequado. Em seguida foram diluídas em NaCl 0,9% até atingir uma turvação correspondente a 0,5 da escala de McFarland (aproximadamente $1,5 \times 10^8$ UFC/mL).

2.8 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A determinação da CIM foi realizada através da técnica de microdiluição em placas de 96 poços. Para isso, diluiu-se a metade de uma solução do produto teste ($1024 - 1 \mu\text{g/mL}$) foram adicionadas a uma suspensão bacteriana (1×10^2 UFC/mL) em caldo Mueller Hinton (Extrato de Carne - 2,0 g/L, caseína hidrolisada - 17,5 g/L, Amido - 1,5 g/L) e em seguida incubadas a 37 °C por 24h. Foi considerada como CIM a menor concentração do produto teste que inibiu completamente o crescimento bacteriano. (ELOFF, 1998).

Detalhando a técnica de microdiluição: As concentrações utilizadas dos derivados de 2-cianoacetamida variam entre 1.024 e $1 \mu\text{g/mL}$. O meio de cultura utilizado nos testes foi o Caldo Mueller Hinton (MH). A droga controle utilizada foi a amicacina e alguns poços foram reservados para os testes de esterilidade do meio e controle do crescimento bacteriano.

Os orifícios das microplacas (96 poços) foram preenchidos com 100 μL de Caldo Mueller Hinton, em seguida foi adicionada 100 μL da solução teste no poço 12 das linhas A até F, seguindo então a homogeneização dentro do poço e retirada de 100 μL que foram transferidos para o poço vizinho, poço 11 da mesma linha, e assim sucessivamente até o poço 2. A concentração da molécula a ser testada ficou entre 1 a 1.024 μL , respectivamente da coluna 2 à coluna 12; foi realizado triplicata para cada molécula testada. A coluna 1 foi destinada ao controle de crescimento bacteriano. Foram adicionados ainda, 100 μL do antibiótico controle (amicacina) do poço 12 da coluna G até o poço 4 da mesma linha, e do poço 12 da linha H até o poço 4 da mesma. A concentração do antibiótico variou de 0,0078125 a 1024 $\mu\text{g/mL}$. Foram adicionados ainda 10 μL das suspensões dos microrganismos em cada orifício das microplacas, com exceção dos poços 1 da linha G e H, que foram destinados ao teste de esterilidade. Foram reservados ainda os poços 2 e 3 das linhas G e H para o controle negativo referente ao solvente (Dimetilsulfóxido). (FARIAS, 2018).

Após a realização dos experimentos e incubação da placa na estufa, por 20 ± 2 horas a $35 \pm 2^\circ \text{C}$, adicionou-se 20 μl do corante resazurina na concentração de 0,010% para facilitar a realização da leitura. Após o período de aproximadamente 4 horas, realizou-se a leitura da placa, na qual a cor azul representava a ausência do crescimento bacteriano e a cor rosa o crescimento bacteriano.

Para interpretar a atividade da amicacina, que é o antibiótico controle, foi utilizado o BrCAST 2017, que considera como sensível $\text{CIM} \leq 8 \mu\text{g/mL}$, intermediário $\text{CIM} = 16 \mu\text{g/mL}$ e resistente $> 16 \mu\text{g/mL}$. Já o documento CLSI M100-S27 considera como sensível $\leq 16 \mu\text{g/mL}$, intermediário = 32 $\mu\text{g/mL}$ e resistente $\geq 64 \mu\text{g/mL}$.

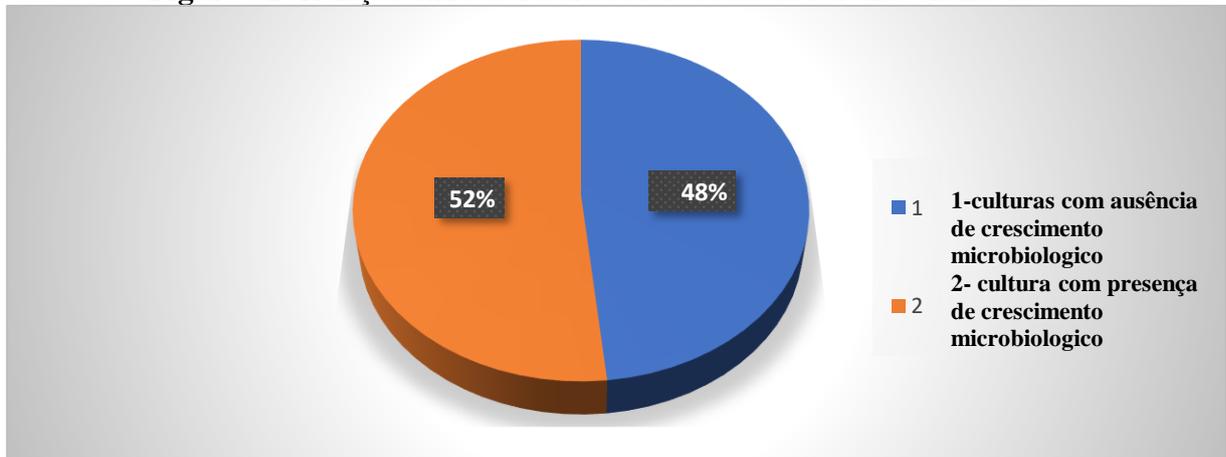
A resazurina (7-hidroxi-3H-phenoxazin-3-onda10-óxido) é considerada o indicador mais utilizado em condições de óxido-redução em meios de cultura (FUKUSHIMA; WEIMER; KUNZ, 2003). A forma oxidada é azul (não fluorescente/ célula não viável) e a forma reduzida é rósea (fluorescente/célula viável).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Microrganismos identificados

Durante o período de estudo foram coletados de janeiro de 2017 a dezembro de 2017 os dados de 360 culturas de origem hospitalar e comunitária, destas 186 apresentaram crescimento bacteriano.

Figura 01: Relação entre os resultados de todas as culturas analisadas



Fonte: Elaborada pela autora, 2021.

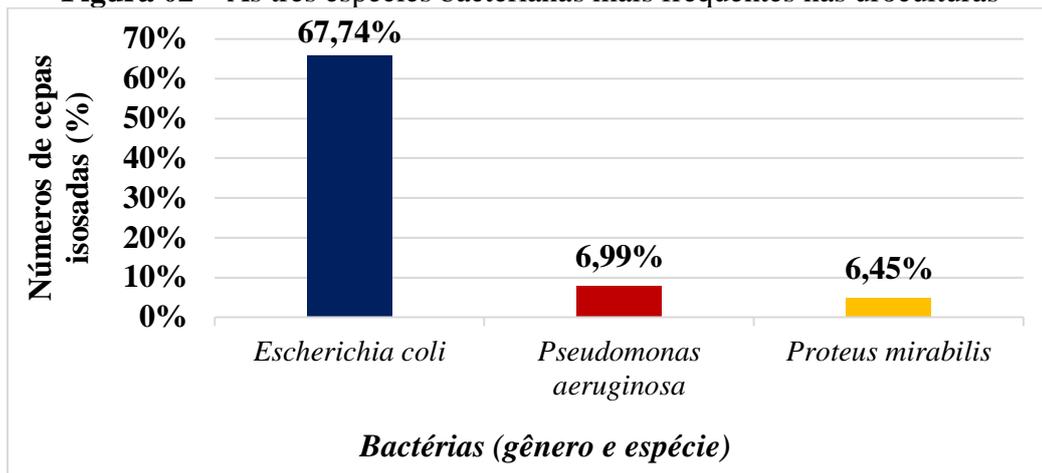
Das 186 culturas com contagem de colônias bacterianas igual ou superior a 100.000 UFC/mL, identificou-se os seguintes gêneros: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Shigella sonnei*, e *Enterococcus faecium*.

Ao analisar as fichas de anotações do laboratório não foi possível diferenciar as culturas de origem hospitalar e comunitária, por este motivo apresenta-se os dados juntos nesse texto científico.

Os gêneros de patógenos mais frequentes constatados como causadores de ITUs foram:

- 1- *Escherichia coli* (EC) isolados de uroculturas de origem comunitária e hospitalar (67,74%).
- 2- *Pseudomonas aeruginosa* (PA) isolados de uroculturas de origem comunitária e hospitalar 6,99%) e
- 3- *Proteus mirabilis* (PM) isolados de uroculturas de origem comunitária e hospitalar (6,45%). Vide a figura 02.

Figura 02 – As três espécies bacterianas mais frequentes nas uroculturas



Fonte: Elaborada pela autora, 2021.

3.1.1 *Escherichia coli*

A *Escherichia coli* é uma bactéria Gram-negativa que pertence à família Enterobacteriaceae, sendo amplamente distribuída na natureza, constituindo parte da microbiota normal do trato intestinal de humanos e de animais de sangue quente. (ROSA *et al.*, 2016).

As infecções do trato urinário são causadas por uma variedade de bactérias Gram-negativas, no entanto a *E. coli* é o agente mais comum associado a infecções urinárias em todos os grupos de pacientes (67,74%), por elas se alojarem principalmente no intestino grosso e prepúcio. A partir destes reservatórios, migram, colonizando inicialmente a genitália externa e a região periureteral, podendo ascender pelas vias urinárias. (SOUZA *et al.*, 2016).

3.1.2 *Pseudomonas aeruginosa*

Em segundo lugar de maior ocorrência bacteriana esteve *P. aeruginosa*, a qual foi identificada em 6,99% dos pacientes. Sendo um bacilo Gram-negativo versátil, ubiquamente distribuído em diferentes ambientes, é estritamente aeróbico, não esporulado, cuja principal característica é a não utilização de carboidratos como fonte de energia pelo processo da fermentação. Sendo ela um agente oportunista conhecido por causar infecções agudas caracterizadas pela produção de toxinas e infecções crônicas por meio da produção de espessa camada de biofilme. Sua patogênese está diretamente relacionada à condição do hospedeiro, sendo capaz de produzir diversos mecanismos de resistência frente aos antimicrobianos. (CHAVES *et al.*, 2019).

3.1.3 *Proteus mirabilis*

Por último, o microrganismo *P. mirabilis* que se apresentou com incidência de 6,45% nas uroculturas analisadas, trata-se de células bacterianas Gram-negativas móveis, encontrados em diferentes ambientes como no solo, na água, esgoto e flora intestinal natural dos seres vivos. Sendo este um dos principais agentes do gênero causadores de infecções do trato urinário associado a cateteres. (FONSECA, 2016)

As cepas de *Proteus* possuem características distintas como a produção de enzimas urease e a mobilidade do tipo *swarming*, ambos atributos essenciais para o processo de infecção urinária. (FONSECA, 2016).

3.2 Perfil de Resistência das bactérias mais frequentes

Definida como a capacidade de uma determinada cepa bacteriana resistir a ação de certo antibiótico, a resistência bacteriana a antibióticos, vem aumentando principalmente entre patógenos potencialmente perigosos. (LIMA, 2019).

Os dados de nossa pesquisa corroboram com esta informação visto que a maioria das bactérias isoladas apresentou multirresistência aos antimicrobianos testados. Bactérias multirresistentes são microrganismos resistentes a diferentes classes de antimicrobianos. (ORTEGA, 2019).

É sabido que uma das partes mais importantes dos exames microbiológicos é antibiograma, visto que este vai conduzir quanto a escolha do fármaco mais eficaz.

Determinou-se os fenótipos de resistência para as três bactérias mais frequentes das uroculturas.

3.2.1 *Escherichia coli*

Um dos problemas das infecções bacterianas consiste em sua dificuldade de cura devido a elevada multirresistência aos antibióticos. O insucesso terapêutico tem aumentado numa progressão bastante preocupante, devido ao aumento considerável no número de bactérias resistentes aos antimicrobianos, inclusive resistentes a mais de um, simultaneamente (MOREIRA *et al.*, 2008).

Em nossa pesquisa, observou-se que 79 cepas, das 126 cepas totais de *E.coli* (67,74%) destas, apresentam resistência a no mínimo 3 ou mais antimicrobianos. Situação ainda mais preocupante foi constatada com 3 cepas, que apresentou resistência a 13 dos 19 antimicrobianos testados, conforme mostra a tabela 01.

Tabela 01- Padrão de resistência aos antimicrobianos de estirpes de *Escherichia coli* isoladas de uroculturas.

Fenótipo de resistência aos antimicrobianos	Nº de estirpes	%
01* [Amp]	11	9
01* [Tet]	9	7
01* [Sut]	8	6
03* [AmpNalPip]	4	3,2
07* [AmpSutTetNalPipAmcNor]	3	2
01* [Nit]	2	1,6
02* [AmpSut]	2	1,6
02* [SutTet]	2	1,6
04* [AmpSutNalPip]	2	1,6
04* [AmpSutTetAmc]	2	1,6
11*[AmpSutTetNalPipCflCfxAmcCfoNitClo]	2	1,6
01* [Cfl]	1	0,8
01* [Atm]	1	0,8
01* [Gen]	1	0,8
01* [Cfx]	1	0,8
01* [Amc]	1	0,8
02* [AmpCfx]	1	0,8
02* [SutTet]	1	0,8
02* [AmpCfl]	1	0,8
02* [AmpTet]	1	0,8

02* [CflCro]	1	0,8
02* [AmpGen]	1	0,8
02* [NalPip]	1	0,8
02* [SutAmc]	1	0,8
03* [AmpSutGen]	1	0,8
03* [SutCflCfx]	1	0,8
03* [TetCfxCfo]	1	0,8
03* [AmpCflCfo]	1	0,8
03* [AmpSutAmc]	1	0,8
03* [AmpSutTet]	1	0,8
04* [NalPipCflNor]	1	0,8
04* [SutTetNalPip]	1	0,8
04* [AmpSutTetClo]	1	0,8
04* [AmpSutTetAtm]	1	0,8
04* [AmpNalCfoClo]	1	0,8
04* [AmpTetNalPip]	1	0,8
04* [NalPipNorCip]	1	0,8
05* [AmpSutTetNalPip]	1	0,8
05* [CflCfxCfoNitClo]	1	0,8
05* [SutTetNalPipNor]	1	0,8
05* [CflCfxAmcCfoNit]	1	0,8
05* [AmpNalPipAmcCfo]	1	0,8
05* [AmpSutTetCflCfx]	1	0,8
05* [AmpNalPipNorCip]	1	0,8
05* [SutTetNalPipNor]	1	0,8
05* [AmpSutNalPipCfl]	1	0,8
05* [NalPipCflCfoNit]	1	0,8
05* [SutTetNalPipClo]	1	0,8
05* [SutTetCflAmcCfo]	1	0,8
06* [AmpTetNalPipNorCip]	1	0,8
06* [AmpSutNalPipNorCip]	1	0,8
06* [AmpSutCflAmcCfoNit]	1	0,8
06* [AmpSutTetNalPipGen]	1	0,8
06* [SutTetNalPipNorClo]	1	0,8
06* [AmpSutTetCflAmcCfo]	1	0,8
07* [AmpTetNalPipCflCfxCfo]	1	0,8
07* [SutTetNalPipNorAtmCaz]	1	0,8
07* [SutTetCflCfxNorCipCro]	1	0,8
07* [AmpSutTetCflCfxAmcCfo]	1	0,8
07* [AmpSutTetNalPipCflClo]	1	0,8
07* [AmpSutTetNalPipNorCip]	1	0,8
07* [AmpSutTetCflCfxAmcNit]	1	0,8
08* [AmpSutTetNalPipCflCfxCro]	1	0,8
08* [TetNalPipCflCfxNorCipGen]	1	0,8
08* [AmpSutTetNalPipNorCipGen]	1	0,8
08* [SutTetCfxCfoAtmCroCazCpm]	1	0,8
08* [NalPipCflCfxAmcCfoAtmCaz]	1	0,8
09* [AmpSutTetNalPipCflCfxGenCro]	1	0,8

09* [AmpSutTetNalPipNorCipCloGen]	1	0,8	
09* [SutTetNalPipCflNorCipCloGen]	1	0,8	
09* [AmpSutTetNalPipCflCfxAmcNor]	1	0,8	
09* [AmpTetNalPipCflCfxAmcCfoAtm]	1	0,8	
09* [AmpSutTetCflCfxAmcCfoAtmCro]	1	0,8	
09* [AmpTetNalPipCflCfxAmcNitAtm]	1	0,8	
09* [AmpSutTetNalPipCflAmcNorCip]	1	0,8	
10* [AmpSutTetNalPipAmcNitCloGeAtm]	1	0,8	
10* [AmpSutTetNalPipCflAmcNorCfoNit]	1	0,8	
10* [AmpSutTetNalPipCflCfxNorCfoGen]	1	0,8	
10* [AmpSutTetNalPipCflNorCfoNitCip]	1	0,8	
10* [SutTetNalPipCflAmcCfoNitAtmCaz]	1	0,8	
10* [SutTetNalPipCflCfxNorCipGenCro]	1	0,8	
11* [AmpSutTetNalPipCflCfxAmcNorCfoCip]	1	0,8	
11* [AmpSutTetNalPipCflCfxNorCipCloGen]	1	0,8	
11* [AmpSutTetNalPipCflCfxNorCipGenAtm]	1	0,8	
12* [AmpSutTetNalPipCflCfxCfoNitAtmCroCaz]	1	0,8	
12* [AmpSutTetNalPipCflCfxAmcCfoNitCloAtm]	1	0,8	
12* [SutTetNalPipCflCfxAmcNorNitCipCloGen]	1	0,8	
13* [AmpSutTetNalPipCflAmcCfoNitCloGenCroCaz]	1	0,8	
13* [AmpSutTetNalPipCflCfxCfoNitCipAtmCazCpm]	1	0,8	
13* [AmpSutTetNalPipCflCfxNorNitCipAtmCroCaz]	1	0,8	
	SOMA	DE	100
	TODAS	AS	%
	ESTIRPES: 126		

Fonte: Elaborada pela autora com base em arquivos do Laboratório HEMOCLIN, 2021.

LEGENDA: *número de antibióticos presentes no fenótipo de resistência; Cip - Ciprofloxacino; Cfx - Cefalexina; Nor - Norfloxacino; Pip - Ácido pipemídico; Nal - Ácido nalidíxico; Cfo- Cefoxitina; Caz- Ceftazidina; Cfl- Cefalotina; Cpm- Cefepime; Amc- Amoxicilina/ ácido clavulâmico; Cro- Ceftriaxona; Amp- Ampicilina; Ipm- Imipenem; Nit- Nitrofurantoína; Gen- Gentamicina; Tet- Tetraciclina; Sut- Sulfametoxol + Trimetoprim; Clo- Clorafenicol; Atm-Aztreonam.

O fato que mais preocupa nos dias atuais no campo das doenças infectocontagiosas é o surgimento de bactérias resistentes a dois ou mais fármacos de várias classes de antimicrobianos.

De acordo com um levantamento feito em 2016 em relação a resistência da espécie *E. coli* a nível mundial, a antibióticos normalmente utilizados, observou-se um aumento da resistência a cefalosporina de terceira geração entre o período de 2003-2013 de 14,9%, causado em grande parte pela produção ESBL. (LOUREIRO *et al.*, 2016).

Observando-se a figura 03, verificamos que a multirresistência ocorreu com várias cepas, para as quais três delas foi resistente a 13 antimicrobianos, e outra cepa mostrou resistência a 12 dos 19 testados.

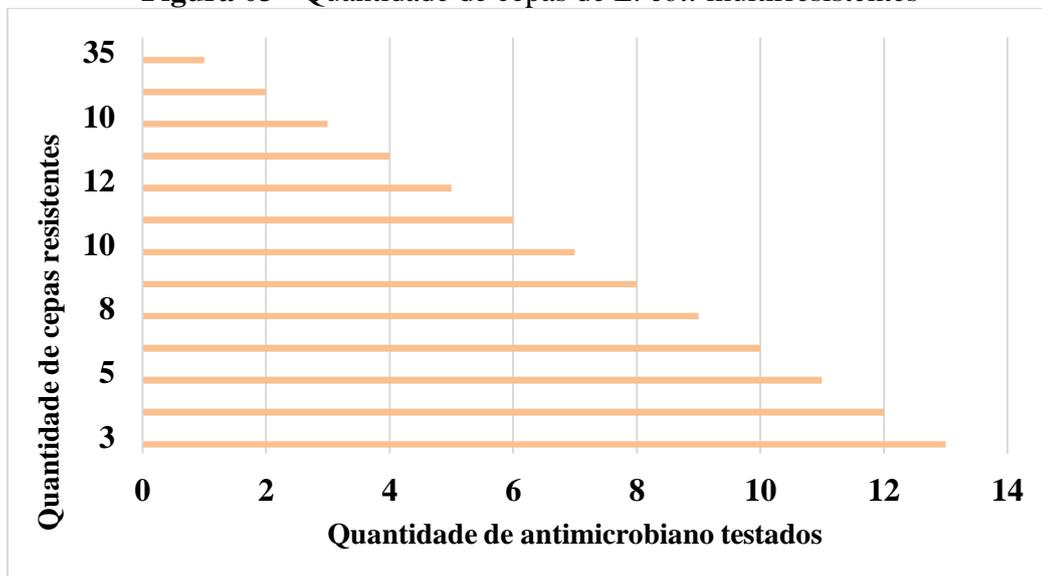
Estudos realizados por PEREIRA *et al.*, (2020) também vem de encontro aos dados de nosso estudo, visto que este autor constatou que os microrganismos que tiveram maior prevalência nas uroculturas positivas foram *Escherichia coli* com 53,8% (28 uroculturas), *Proteus mirabilis* com 13,5% (7 uroculturas), seguida pela *Klebsiella pneumoniae* com 9,6% (5 uroculturas), juntamente com *Pseudomonas aeruginosa* com 9,6%.

Silveira *et al.* (2010) cita em seus estudos que a bactéria *Escherichia coli* é a mais frequente bactéria nas ITU, Rosa *et al.* 2016 também destacam a *Escherichia coli* como o principal agente causador das ITU, semelhante ao estudo de Rodrigues e Barroso, que

ressaltam que dentre as 265 uroculturas analisadas em seus estudos que foram positivas, 90,5% foram positivas para *Escherichia coli* e 60,1% apresentaram resistências para algum antimicrobiano.

Diante deste elevado número de cepas resistentes, percebe-se a importância dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos, pois bactérias multirresistentes são de difíceis erradicações, principalmente quando o tratamento é feito empiricamente.

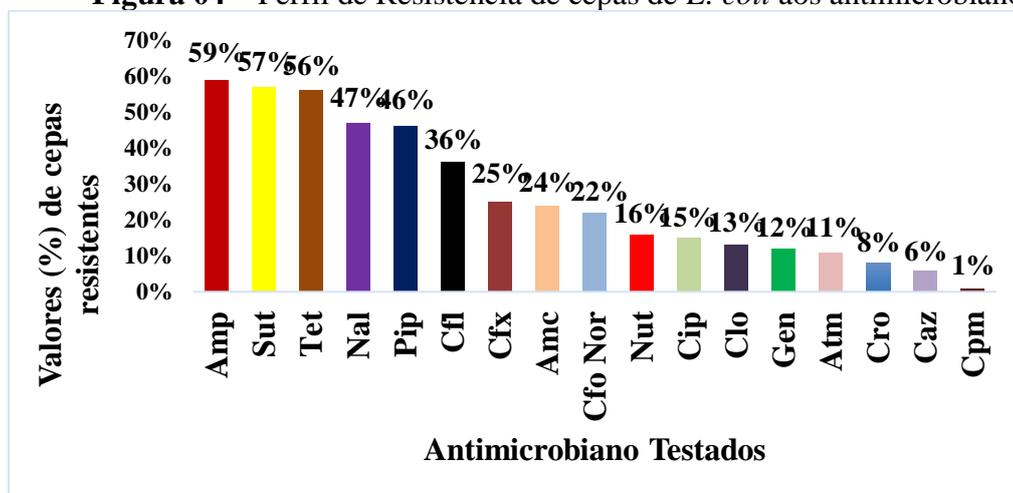
Figura 03 - Quantidade de cepas de *E. coli* multirresistentes



Fonte: Elaborada pela autora, 2021.

Analisando-se a figura 04 observa-se que *E. coli* apresentou maior número de cepas resistentes a Ampicilina (59%), Sulfametoxol + Trimetoprim (57%).

Figura 04 – Perfil de Resistência de cepas de *E. coli* aos antimicrobianos



Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados do laboratório HEMOCLIN, 2021.

LEGENDA: Cip - Ciprofloxacino; Cfx - Cefalexina; Nor - Norfloxacino; Pip - Ácido pipemídico; Nal - Ácido nalidíxico; Cfo- Cefoxitina; Caz- Ceftazidina; Cfl- Cefalotina; Cpm- Cefepime; Amc- Amoxicilina/ ácido clavulâmico; Cro- Ceftriaxona; Amp- Ampicilina; Ipm- Imipenen; Nit- Nitrofurantoína; Gen- Gentamicina; Tet- Tetraciclina; Sut- Sulfametoxol + Trimetoprim; Clo- Clorafenicol; Atm-Aztreonam.

Conforme a Figura 04, a bactéria *E. coli* além de apresentar uma maior incidência, isto pode ser explicado pelo fato de ser uma bactéria Gram-negativa e apresentar fatores de

virulência que incluem adesinas, toxinas, polissacarídeos, invasinas e proteases que tornam a bactéria capaz de ligar-se e lesar células e tecidos do hospedeiro fora do trato intestinal, transmitida por falta de higienização (PEREIRA *et al.*, 2020), também demonstrou resistência aos antimicrobianos testados, onde a Ampicilina apresentou uma resistência de 59%, Sulfametoxol + Trimetoprim 57%, seguida de Tetraciclina, Ácido nalidíxico, Ácido pipemídico, Cefalotina e Cefalexina.

Segundo os estudos de Pereira *et al.* 2020, a bactéria *Escherichia coli*, também demonstrou uma grande resistência aos antimicrobianos testados, com os dados da nossa pesquisa também corroboram com as observações feitas por eles, em sua pesquisa a amicacina, o imipenem, a ampicilina e o sulfametoxazol + trimetoprima apresentaram resistência.

Corroborando com nossos dados, Silva e Claudino (2011), realizaram um levantamento das bactérias causadoras de infecções urinárias e seu perfil de resistência aos antimicrobianos em pacientes pediátricos atendidos no Hospital Universitário Lauro Wanderley no período de janeiro 2010 a dezembro 2011 sendo os maiores percentuais de resistência antimicrobiana para a bactéria *E. coli* à ampicilina (33,33%), sulfametoxazol trimetoprim (26,92%) e nitrofurantoína (21,79%).

3.2.2 *Pseudomonas aeruginosa*

Embora tenhamos observado elevado número de estirpes de *E. coli* multirresistentes aos antimicrobianos, com as cepas de *P. aeruginosa* não foi tão diferente, visto que 09 dentre as 13 (69,23%) mostraram-se resistentes a mais de 6 antimicrobianos.

Em estudo realizado por Basso *et al.* (2016), as *Pseudomonas aeruginosa* identificadas apresentaram uma média de 50% de resistência aos antibióticos, ou são completamente resistentes, sendo susceptíveis apenas à polimixina B. Resultados estes também encontrado nos estudos de Figueiredo *et al.* 2009 corroboram que essas taxas também foram consideradas elevadas.

Pseudomonas aeruginosa demonstra facilidade de desenvolvimento de multirresistência aos antibióticos, assim como *E. coli* podendo ser constatado na tabela 02.

Tabela 02- Padrão de resistência aos antimicrobianos de estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de uroculturas.

Fenótipo de resistência aos antimicrobianos	Nº de estirpes	%
05* [AmcNalPipCroNit]	3	23
06*[AmcNalPipCroNitAtm]	1	7,7
07* [AmcNalPipCroNitGenAmi]	1	7,7
08* [AmcAmpCfxCfoCflTetCrxCol]	1	7,7
08* [AmcNalPipCroNitAtmLvxCip]	1	7,7
09* [AmcNalPipCroNitLvxCipNorMpm]	1	7,7
10* [AmcNalPipCroNitLvxCipCazCpmNor]	1	7,7
11* [AmcAmpCfxCfoCflTetCrxColAtmCazCpm]	1	7,7
14* [AmcNalPipCroNitAtmLvxCipGenAmiCazCpmTobNor]	1	7,7
16*[AmcAmpCfxCfoCflTetCrxColAtmLvxGenAmiTobMpmPptIp]	1	7,7
16*[AmcAmpCfxCfoCflTetCrxColNalPipCroAtmGenAmiCazTob]	1	7,7
	13	100%

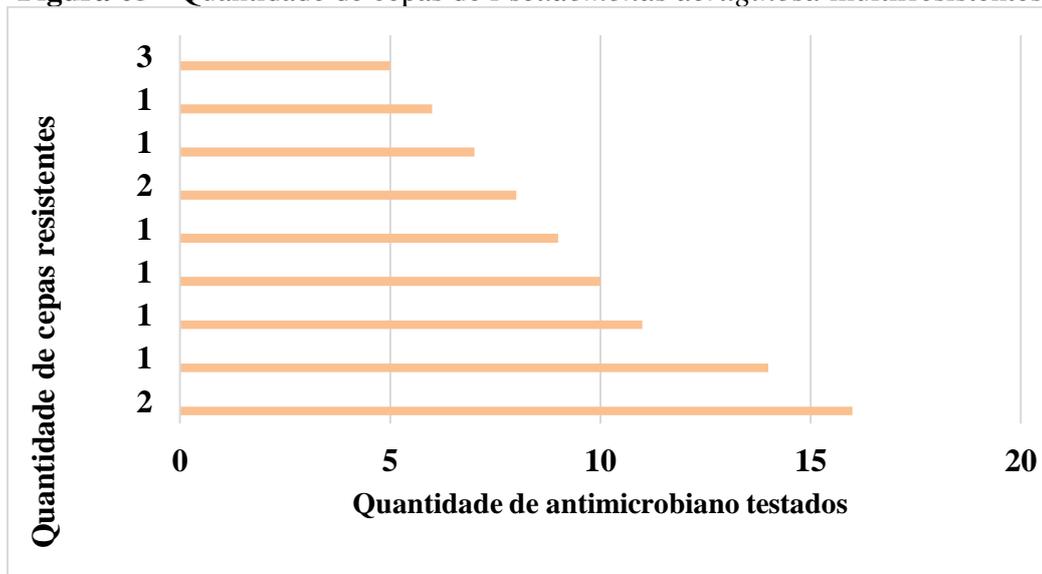
Fonte: Elaborada pela autora com base em arquivos do Laboratório HEMOCLIN, 2021)

LEGENDA: *número de antibióticos presentes no fenótipo de resistência; : Ppt- Piperacilina / tazobactam; Cpm- Cefepime; Tob- Tobramicina; Mpm- Meropenem; Cip- Ciprofloxacino ; Amp-Ampicilina; Amc- Amoxicilina / Ácido clavulâmico; Cfx- Cefalexina ; Cfo- Cefoxitina Caz- Ceftazidima; Gen-Gentamicina; Atm-Aztreonam; Ami- Amicacina; Ipm- Imipenem; Lvx- Levofloxacino Cfl- Cefalotina; Tet- Tetraciclina; Crx- Cefuroxima; Clo- Cloranfenicol; Nal- Ácido nalidíxico; Pip- Ácido pipemico; Nor- Norfloxacino; Nit- Nitrofurantoina; Cro- Ceftriaxona.

Constatou-se que 5 das 13 cepas testadas foram resistentes a 10 ou mais antimicrobianos concomitantemente. O que nos chamou a atenção foram as presenças de duas cepas na qual se observou multirresistência a 16 antimicrobianos testados conforme demonstrado na figura 05.

Em estudos feitos por Santos *et al.* (2016) foi observado resultados semelhantes aos desta pesquisa, em que os autores observaram que 86% das cepas de *Pseudomonas sp.* apresentaram multirresistência a três ou mais classes de antimicrobiano.

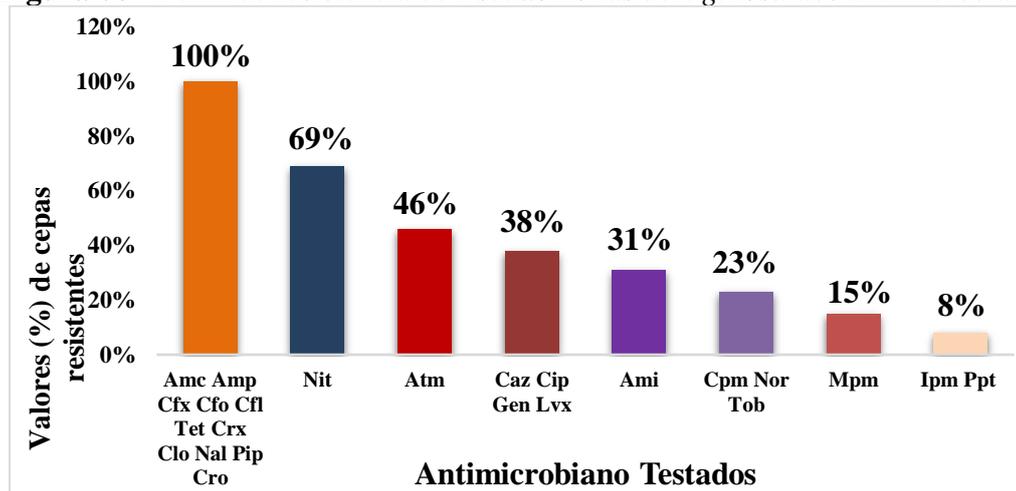
Figura 05 - Quantidade de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes



Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

De acordo com a figura 06, observa-se que 100% das amostras de *Pseudomonas aeruginosa* analisadas demonstraram resistência frente à ampicilina, amoxicilina/ácido clavulâmico, cefalexina, cefoxitina, cefalotina, cefuroxima e ceftriaxona. Parte da resistência intrínseca aos β -lactâmicos é ocasionada pela produção de uma enzima codificada cromossomicamente, a AmpC, da classe C de Ambler. A enzima AmpC é produzida em baixas quantidades e determina resistência a aminopenicilinas e à maioria das cefalosporinas de primeira geração. A atividade da AmpC não é inibida por inibidores de β -lactamases usados na prática clínica, como ácido clavulâmico, sulbactam e tazobactam. (SANTOS; NOGUEIRA; MENDONÇA, 2015).

A resistência a tetraciclina, ao cloranfenicol, ao ácido nalidíxico e ao ácido pipemico foram de 100%, seguida de 69% de resistência a nitrofurantoina. Em muitos laboratórios de microbiologia clínica, utiliza-se rotineiramente o método de disco-difusão em ágar para testar as bactérias mais frequentemente isoladas. Os documentos CLSI M100-S27 (2017) e BrCAST 2017, são normas que contem a padronização do teste de sensibilidade aos antimicrobianos, incluindo seleção de quais antibióticos devem ser usados e os halos de interpretação relacionados especificamente a cada grupo bacteriano. Alguns dos antibióticos nos resultados analisados não constam nas versões recentes dos documentos citados.

Figura 06 - Perfil de resistência de *Pseudomonas aeruginosa* aos antimicrobiano

Fonte: Elaborado pela autora com base nos arquivos do laboratório HEMOCLIN, 2021.

Legenda: Ppt- Piperaciclina / tazobactam; Cpm- Cefepime; Tob- Tobramicina; Mpm- Meropenem; Cip- Ciprofloxacino; Amp-Ampicilina; Amc- Amoxicilina / Ácido clavulâmico; Cfx- Cefalexina; Cfo- Cefoxitina; Caz- Ceftazidima; Gen-Gentamicina; Atm- Aztreonam; Ami- Amicacina; Ipm- Imipenem; Lvx - Levofloxacino; Cfl- Cefalotina; Tet- Tetraciclina; Crx- Cefuroxima; Col- Cloranfenicol; Nal- Ácido nalidíxico; Pip- Ácido pipemico; Nor- Norfloxacino; Nit -Nitrofurantoina; Cro- Ceftriaxona

Segundo Loureiro *et al.* (2016), *P. aeruginosa* normalmente apresentam resistência à maioria dos agentes β -lactâmicos e às fluoroquinolonas, o que acarreta o uso cada vez maior de carbapenêmicos, por eles serem antibióticos que possuem um amplo espectro de ação para o tratamento de infecções por *Pseudomonas*, principalmente quando o paciente não responde ao último tratamento. Apesar de se mostrar efetivo, com o passar do tempo observa-se o aumento da resistência a esse grupo, e um dos motivos considerados é a produção da enzima carbapenemase pela bactéria.

Na Figura 06, podemos notar também que cerca de 8% das cepas de *P. aeruginosa* apresentaram resistência ao antibiótico Imipenem e 15% apresentaram resistência Meropenem, mesmo este sendo antimicrobianos de largo espectro.

Trabalho realizado por Cardoso (2018) aponta *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos. Além deste, houve resistência também à cefalosporinas de 4º geração, aminoglicosídeos e fluoroquinolona e a detecção de 3 amostras resistentes a Polimixina B.

Entre os Gram-negativos, a *P. aeruginosa* demonstra facilidade de desenvolvimento de multirresistência aos antimicrobiano.

3.2.3 *Proteus mirabilis*

Outro microrganismo que se fez presente nesse estudo, foi o *Proteus mirabilis* foi a terceira bactéria mais frequente nas uroculturas positivas. Das 12 amostras, 4 (33,33%) demonstraram resistência a mais de 6 antimicrobianos.

Nos estudos de Silva e Claudino (2011), a maioria dos pacientes com uroculturas positivas foi do sexo feminino e um dos microrganismos mais isolados foi o *Proteus mirabilis*. Colaborando com esses achados, nas pesquisas de Pereira *et al.* (2020), destacou-se em relação aos uropatógenos, a *Escherichia coli* com 53,8 %, *Proteus mirabilis* com 13,5%.

Em nossas pesquisas não foram diferentes, também foram constatados casos de multirresistência frente as cepas de *Proteus mirabilis*, conforme mostra a tabela 03.

Tabela 03- Padrão de resistência aos antimicrobianos de estirpes de *Proteus mirabilis* isoladas de uroculturas.

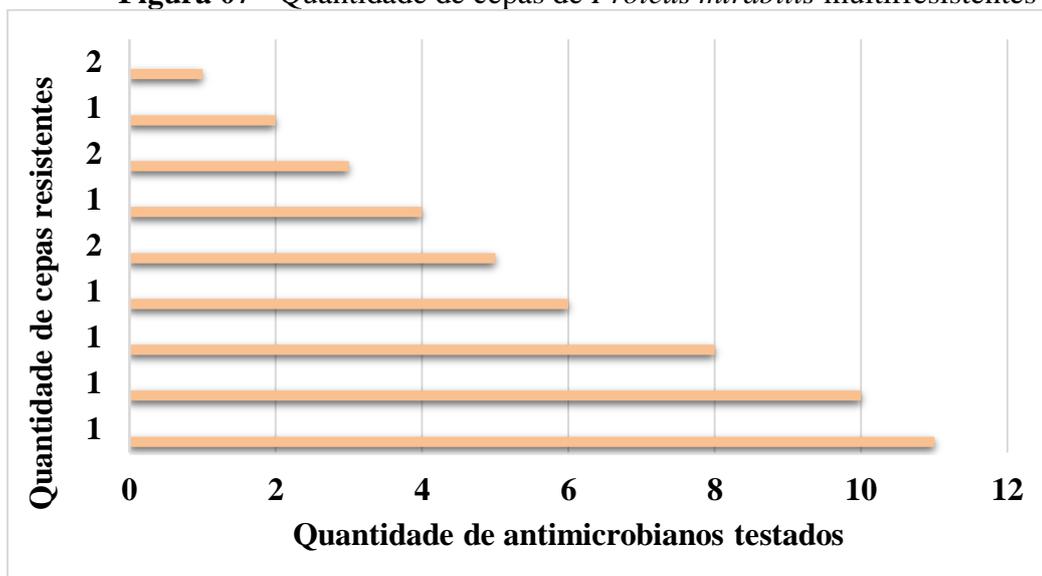
Fenótipo de resistência aos antimicrobianos	Nº de estirpes	%
01* [Tet]	2	17
02*[TetNit]	1	8,3
03* [PipNalAmp]	1	8,3
03* [TetSutAmc]	1	8,3
04* [SutCfxCflCro]	1	8,3
05* [TetPipNalAmpNit]	1	8,3
05* [TetSutCazCpmAtm]	1	8,3
06*[SutCfxAmpNitCfoCfl]	1	8,3
08* [TetSutCfxPipNalAmpCfoCfl]	1	8,3
10*[TetCfxPipNalNitCfoCroCazCpmAtm]	1	8,3
11*[TetSutCfxPipNalAmpNitCfoCroAmcClo]	1	8,3
	12	100 %

Fonte: Elaborada pela autora com base em arquivos do Laboratório HEMOCLIN, 2021)

LEGENDA: *número de antibióticos presentes no fenótipo de resistência; Cip- Ciprofloxacino; Cfx- Cefalexina; Nor- Norfloxacino; Pip- Ácido pipemíco; Nal- Ácido nalidíxico; Cfo- Cefoxitina; Caz- Ceftazidina; Cfl- Cefalotina; Com- Cefepime; Amc- Amoxicilina/ ácido clavulâmico; Cro- Ceftriaxona; Amp- Ampicilina; Ipm- Imipenen; Nit- Nitrofurantoína; Gen- Gentamicina; Tet-Tetraciclina; Sut- Sulfametoxol + Trimetoprim; Clo- Clorafenicol; Atm- Aztreonam.

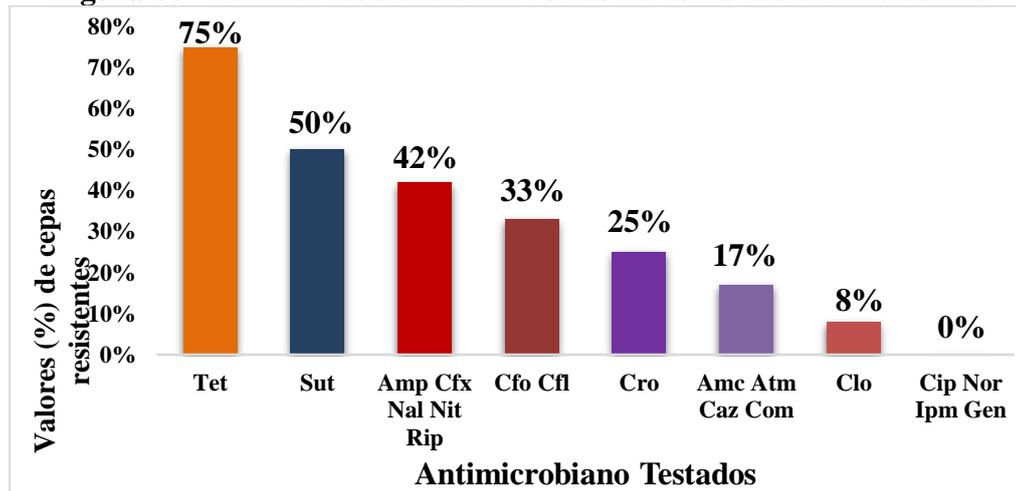
Constatou-se que 2 das 12 cepas testadas foram resistentes a 10 ou mais antimicrobianos concomitantemente. No entanto observou-se a presença de uma cepa multirresistência a 11, dentre os 18 antimicrobianos testados conforme demonstrado na figura 07.

Figura 07 - Quantidade de cepas de *Proteus mirabilis* multirresistentes



Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

De acordo com a figura 08 observa-se que *Proteus mirabilis* mostrou maior resistência frente à Tetraciclina com 75%, seguida do Sulfametaxol + Trimetoprim com 50%.

Figura 08 - Perfil de resistência de *Proteus mirabilis* aos antimicrobiano

Fonte: Elaborado pela autora com base nos arquivos do laboratório HEMOCLIN, 2021.

Legenda: Cip- Ciprofloxacino; Cfx- Cefalexina; Nor- Norfloxacino; Pip- Ácido pipemíco; Nal- Ácido nalidíxico; Cfo- Cefoxitina; Caz- Ceftazidina; Cfl- Cefalotina; Com- Cefepime; Amc- Amoxicilina/ ácido clavulâmico; Cro- Ceftriaxona; Amp- Ampicilina; Ipm- Imipenem; Nit- Nitrofurantóina; Gen- Gentamicina; Tet-Tetraciclina; Sut- Sulfametoxol + Trimetoprim; Clo- Clorafenicol; Atm- Aztreonam.

Em estudo de Silva e Claudino (2011) *Proteus mirabilis* apresentou resistência aos seguintes antimicrobianos: Nitrofurantóina (83,33%), Tetraciclina (50,00%) e Ampicilina (16,66%). Já nos trabalhos realizados por Pereira *et al* (2020) os resultados apresentados assemelham-se aos estudos realizados em que a análise do perfil de resistência revelou que as amostras de *Proteus mirabilis* (13,5%) apresentaram perfil de resistência aos antibióticos ampicilina e sulfametoxazol + trimetoprima e nitrofurantóina de 100%. Os carbapenêmicos (imipenem e meropenem) mostraram-se sensíveis para todas as cepas, inclusive as produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL).

3.3 Antimicrobiano de melhor eficácia frente as cepas de *E.coli* , *P. aeruginosa* e *P. mirabilis*

Enquanto a Ampicilina, Sulfametoxol + Trimetoprim e Tetraciclina foram os antibióticos menos eficazes para o tratamento das infecções causadas pela *E. coli*, observou-se que o antimicrobiano que mostrou melhor eficácia foi o Imipenem em que as espécies bacterianas apresentaram sensibilidade, seguida do Cefepime (1% de resistência) e da Ceftazidina (6% de resistência), conforme mostra a figura 04.

Em contra partida as cepas de *P. aeruginosa* , contrariando os resultados apresentados com maior resistência frente aos betalactâmicos ampicilina, amoxicilina/ácido clavulâmico, cefalexina, cefoxitina, cefalotina, tetraciclina, cefuroxima, cloranfenicol, ácido nalidíxico, ácido pipemico, ceftriaxona, seguida da nitrofurantóina, um representante da classe dos carbapenêmicos, foi o antimicrobiano que apresentou o menor número de cepas resistentes o Imipenem , como também a Piperacilina /tazobactam (8% de resistência), como mostra a figura 06.

O *Proteus mirabilis* mostrou maior resistência frente à Tetraciclina, seguida do Sulfametaxol + Trimetoprim, em contra partida a esses resultados as mesmas apresentaram-se sensível aos antimicrobianos como: Ciprofloxacino/Norfloxacino, Imipenem, gentamicina e Clorafenicol com apenas 8% de resistência, conforme mostra a figura 08.

De acordo com a literatura pesquisada, observa-se que o perfil de resistência bacteriana varia entre diversos autores, o que nos remete à importância dos testes de antibiograma, visando avaliar os fenótipos e a resistência bacteriana, como forma de minimizar os problemas do insucesso terapêutico, que é o que vem acontecendo nos dias atuais.

3.4 Microdiluições

Cada placa de microdiluição possui 96 poços, distribuídos em 12 colunas. Em cada microplaca foram testados em uma mesma cepa, dois derivados em triplicata, uma linha foi utilizada para adição de antibiótico controle, e outra para o controle microbiológico, e a última coluna para o controle de esterilidade do meio de cultura.

Na tabela 04 estão os resultados das concentrações inibitórias mínimas (CIM) de cada composto testado, EE04 e EE06, frente aos isolados clínicos multirresistentes.

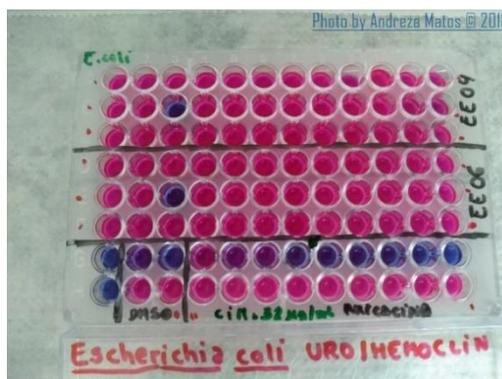
Tabela 04 – Concentração inibitória mínima (CIM) de derivados de 2 cianoacetamida frente a isolados clínicos multirresistentes de uroculturas.

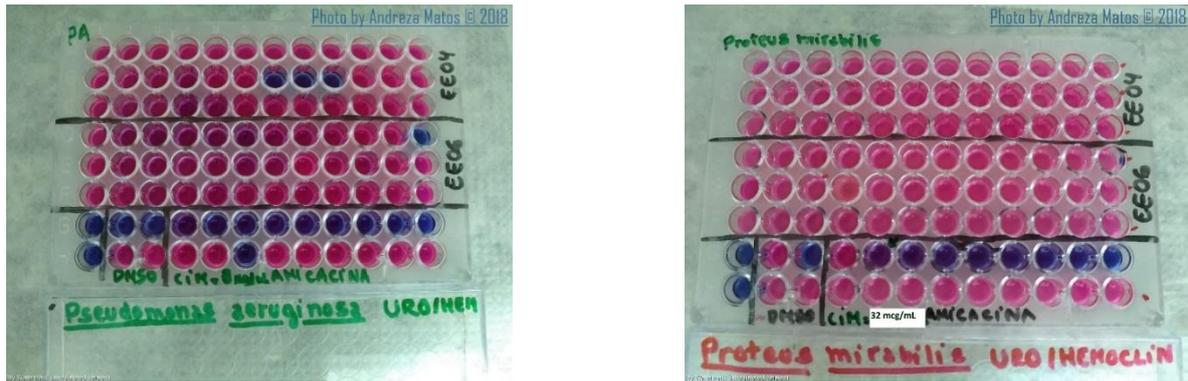
Composto sintético	<i>Escherichia coli</i> CIM (µg/mL)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CIM (µg/mL)	<i>Proteus mirabilis</i> CIM (µg/mL)
EE04	>1.024	>1.024	>1.024
EE06	>1.024	>1.024	>1.024

EE04 = 2-ciano-3-(2,4-diclorofenil) acrilamida; EE06 = 2-ciano-3-(2,6-diclorofenil) acrilamida.

Todas as CIMs foram maiores ou iguais a 1.024 µg/mL, ou seja, todas as bactérias analisadas cresceram até a maior concentração utilizada no teste de atividade antimicrobiana demonstrando a falta de atividade antibacteriana. Nas placas de microdiluição é possível observar que EE04 e EE06 não apresentaram atividade antibacteriana frente a nenhuma das bactérias Gram-negativas testadas, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *P. mirabilis*.

A **Figura 09** – Representa uma placa de Elisa onde podemos visualizar o crescimento microbiano após coloração: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis*.





Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Na **Figura 09** estão representados ainda o controle positivo (amicacina) e negativo (DMSO) realizados, bem como o teste de esterilidade do meio e o de viabilidade do microrganismo.

O composto EE06, 2-ciano-3-(2,6-diclorofenil) acrilamida, demonstrou atividade moderada frente a *E.coli* ATCC 25922 nos testes realizados por Santos (2017). Quando testamos EE04, 2-ciano-3-(2,4-diclorofenil) acrilamida, no isolado clínico multirresistente de *E.coli* não detectamos nenhuma atividade mesmo a molécula tendo em sua composição o mesmo halogênio. Essas moléculas são isômeros, a única diferença é a posição do cloro, EE04 é dissubstituído em posição orto-para, enquanto EE06 é dissubstituído orto-orto.

De acordo com Guimarães, Momesso e Pupo (2010), as bactérias Gram-negativas são mais resistentes a ação dos antibióticos devido à natureza mais complexa da parede celular que os impedem de cruzar efetivamente esta barreira lipídica. Para ter acesso à célula bacteriana, os antibióticos devem atravessar a parede celular através dos canais proteicos de porina, embebidos na estrutura lipídica, que apresentam o interior com características hidrofílicas. Assim, os antibióticos que possuem maior atividade frente as cepas Gram-negativas, são aqueles que apresentam grupos ionizáveis em suas estruturas químicas permitindo que os mesmos passem por estes canais de porina e alcancem o interior da célula bacteriana.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As bactérias resistentes são uma grande preocupação mundial, principalmente as produtoras de ESBL (β -lactamases de espectro ampliado), os MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) e a que produzem carbapenemases. Estes dois últimos tipos de resistência não foram encontrados nesse estudo.

Diante dos resultados obtidos neste estudo, torna-se evidente a necessidade de se conhecer o perfil de sensibilidade dos agentes etiológicos aos antimicrobianos, para que os possíveis mecanismos de resistência sejam determinados e tornem-se do conhecimento dos profissionais de saúde.

Conclui-se que a resistência bacteriana, em especial frente às cepas de *Echerichia coli*, *Pseudomonas aureuginosa* e *Proteus mirabilis* representam sérias ameaças a cura de doenças infecciosas, e se faz necessário, os testes de sensibilidades aos antimicrobianos, onde estes devem ser realizados sempre que possível, pois as bactérias apresentam diferentes perfis de resistência, especialmente quando se trata de cepas hospitalares e ambulatoriais.

A análise dos dados desta pesquisa mostrou perfis de sensibilidade compatíveis com os apresentados na literatura recente, e corrobora a preocupação em relação às altas taxas de

resistência aos antimicrobianos. Estudos futuros sobre o referido tema são necessários fazendo um paralelo entre os dados coletados dos resultados de urocultura e os dados clínicos dos pacientes, tornando o estudo mais amplo.

É de extrema importância a parceria entre as Universidades e instituições de saúde, objetivando favorecer a realização de exames laboratoriais nos pacientes, pois esta parceria além de colaborar com a cura de muitas doenças promove melhorias na saúde pública.

REFERÊNCIAS

ARROYO, J.C.L, CARVALHO, D.S. **Infecção do trato urinário associada ao número de amostra de urocultura.** Concelho Regional de Biologia - 4º Região. II Jornada de Iniciação Científica da FACIG – nov. 2018.

BASSO, M.E; PULCINELLI, R. S.R; AQUINO, A.R.C; SANTOS, K.F. **Prevalência de infecções bacterianas em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI).** Comunicação Breve - Instituição: Universidade Regional e Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus de Frederico Westphalen – URI/FW – RS, Brasil. Artigo aprovado em 01/02/2016 DOI: 10.21877/2448-3877.201600307- RBAC. 2016;48(4):383-8.

BrCAST - *The Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* - Método de Disco-Difusão para Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos Versão 7.0, jan. 2017. Disponível em: <http://brcast.org.br/> Acesso em: 12 out 2020.

CARDOSO, C.C. **Papel das β -lactamases na resistência em *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos** – Monografia- Universidade Federal De Uberlândia Instituto De Biologia - Uberlândia – MG / julho – 2018.

CHAVES, B.R.L; SANTOS, C.P; PAULA, C.C.S; VENTURINI, L.B; CABRAL, L.M.D; SOUSA, L.V.N.F; MARTINS, M.V; GODINHO, C.E.R; JUNIOR, E.C.D; PAGOTO, P.F; SOUSA, G.M; DIASCÂNIO, J.M; SILVA, E.O. **Características epidemiológicas de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas em dois laboratórios na cidade de Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil no ano de 2018.** Revista Eletrônica Acervo Saúde / Electronic Journal Collection Health | ISSN 2178-2091. Publicado em: 12/2019. REAS/EJCH | vol.11(18) | Ed. 1658 | DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e1658>. 2019 pág 1 de 8.

CLSI - *Clinical Laboratory Standards Institute*. Padrões para interpretação de testes de susceptibilidade antimicrobiana, 28ª edição. Suplemento M-100, 2017.

DIAS, R. L. A.; CORREA, A. G. **Aplicações da química combinatória no desenvolvimento de fármacos.** Quím. Nova, São Paulo, v. 24, n. 2, p. 236-242, Apr. 2001.

Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/8302>>.

DUARTE, C. D., BARREIRO, E. J., FRAGA, C. A. M. **Privileged Structures: A useful concept for the racional Design of New Lead Drug Candidates**, Mini-Rev. Med. Chem., Rio de Janeiro, v. 7, n. 11, p. 1108-1119, 2007.

EKICI, Ö.D. et al. **Designer, synthesis, and evaluation of az-peptide Michael acceptors as selective and potente inhibitors of caspases-2,-3,-6,-7,-8,-9, and -10.** Journal of Medicinal Chemistry, v.49, n.19, p.5728-5749, 2006.

ELOFF, J.N. **A sensitive and quick microplate todetermine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria.** *Planta medica*, v. 64, p. 711-713, 1998.

FARIAS, C.S. **Atividade antimicrobiana de derivados n-acilidrazônicos e fenilacrilatos.** 78 p. Monografia (Graduação) – Curso de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2018.

FERNANDES, P.B. **Antibacterial discovery and development—the failure of success?** *Nature Biotechnology*, v. 24, p. 1497 – 1503, 2006.

FERNANDES, P.B. **Antibacterial discovery and development—the failure of success?** *Nature Biotechnology*, v. 24, p. 1497 – 1503, 2006.

FIGUEIREDO, D. Q.; CASTRO, L. F. S.; SANTOS, K. R. N.; TEIXEIRA, L. M.; MONDINO, S. S. B.; **Detecção de metalo-beta-lactamases em amostras hospitalares de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*.** J Bras Patol Med Lab • v. 45 • n. 3 • p. 177-184 • junho 2009.

FONSECA, M.R.B. **Caracterização do fenótipo mutador de isolados de *Proteus mirabilis*.** Dissertação (Mestrado) - 82pag. Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas – São Paulo, 2016.

FREITAS, R.B; RESENDE, J.A; MENDONÇA, B.G; FORTUNATO, T.A.R.S; OLIVEIRA, M.A.C.A. **Infecções do Trato Urinário de Origem Hospitalar e Comunitária: Revisão dos Principais Micro-Organismos Causadores e Perfil De Susceptibilidade.** REVISTA CIENTÍFICA FAGOC - SAÚDE /ISSN: 2448-282X - Volume I – 2016.

FUKUSHIMA, R.S.; WEIMER, P. J.; KUNZ, D. A. **Use of photocatalytic reduction to hasten preparation of culture media for saccharolytic *Clostridium* species.** Braz. J. Microbiol., São Paulo, v. 34, n. 1, p. 22-26, Apr. 2003.

GUIMARAES, D.O.; MOMESSO, L.S.; PUPO, M.T. **Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes.** Quím. Nova, São Paulo, v. 33, n.3, p. 667-679, 2010.

HANSCH, C.; LEO, A. **Exploring QSAR: fundamentals and applications in chemistry and biology.** Washington: American Chemical Society, p. 557, 1995.

IÚDICE, T.N.S; MARTINS, H.H.S; TRINDADE, E.L; BEZERRA, N.V; PEREIRA, L.F.S. **Avaliação temporal do perfil de resistência de pseudomonas aeruginosa isoladas de pacientes internados em hospital oncológico em Belém-PA, Brasil em 2017.** Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 2, n. 4, p. 2453-2465, jul. /Ago. 2019 - ISSN 2595-6825 / DOI:10.34119/bjhrv2n4-018.

KADOSAKI, L. L.; SOUSA, S. F.; BORGES, J. C. M. **Análise do uso e da resistência bacteriana aos antimicrobianos em nível hospitalar.** Revista Brasileira de Farmácia, v.93, n.2, p.128- 135, 2012.

LIMA, Z.N. **Interpretando o antibiograma.** In: **Blog Detalhes microbiológicos.** Campina Grande, 18 maio 2018. Disponível em: <https://microimunoliga.blogspot.com/2018/07/18-interpretando-o-antibiograma.html>
Acesso em: 12 Out 2020.

LIMA, Z.N.; FERREIRA, S.B.; MOURA, R.O., PESSOA, H.L.F. **POR QUE PESQUISAR A ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE COMPOSTOS SINTÉTICOS?** Congresso internacional de saúde e meio ambiente (CINASAMA) Farmácia: tecnologia a serviço da saúde, v.1, p. 811-829, João Pessoa, 2019.

LOUREIRO, R.J; ROQUE, F; RODRIGUES, A.T; HERDEIRO, M.T; RAMALHEIRA, E. **O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução.** Revista Portuguesa de Saúde pública - 2016. 77-84. Publicado por Elsevier Espanha, S.L.U. em nome da Escola Nacional de Saúde Pública. Artigo de Revisão. Acesse uma licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

MACEDO JÚNIOR, A. M. **Multirresistência bacteriana e a consequência do uso irracional dos antibióticos.** Scire Salutis, v.9, n.2, p.1-8, 2019. DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2236-9600.2019.002.0001>.

MONTEIRO, L.C.R. **Escherichia coli enteropatogênica: uma categoria diarreioagênica versátil.** ARTIGO DE REVISÃO- *Doi:* 10.5123/S2176-62232016000200010. Rev Pan-Amaz Saude 2016; 7(2):79-91.

MOREIRA, M.A.S; FERREIRA A.B; TRINDADE, T.F.S.L; REIS, A.L.O; MORAES, C.A. **Resistência a antimicrobianos dependente do sistema de efluxo multidrogas em Escherichia coli isoladas de leite mastítico.** Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., v.60, n.6, p.1307-1314, 2008.

MOTA, F.S; OLIVEIRA, H.A; SOUTO, R.C.F. **Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva.** Pontifícia Universidade Católica de Goiás – Goiânia-GO, Brasil. *DOI:* 10.21877/2448-3877.201800740. SBAC – Revista Brasileira de Análises Clínicas / ISSN (online): 2448-3877ISSN (printed): 0370-369x, 2018. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/perfil-e-prevalencia-de-resistencia-aos-antimicrobianos-de-bacterias-gram-negativas-isoladas-de-pacientes-de-uma-unidade-de-terapia-intensiva/>

OLIVEIRA, A. C; PAULA, A.O; IQUIAPAZA, R; GAMA, C.S. **Perfil dos microrganismos associados à colonização e infecção em Terapia Intensiva.** Artigo Original publicado na Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 7, n. 2, jun. 2017. ISSN 2238-3360. Publicação Oficial do Núcleo Hospitalar de Epidemiologia do Hospital Santa Cruz E Programa de Pós-Graduação em Promoção Da Saúde - Departamento de Biologia e Farmácia da Unisc. Out. 2017. *doi:*<http://dx.doi.org/10.17058/reci.V:7i2.8302>.

OLIVEIRA, H.J.P; ARAÚJO, M.A.D; FEITOZA, N.T.M; CHAGAS, P.D.G; SOUZA, W.D.A; SILVA, F.P. **Educação em saúde como forma preventiva do uso indiscriminado dos antibióticos.** Revista Saúde - ISSN 1982-3282 v. 11, n.1 (ESP), 2017.

ORTEGA, L.L. **Resistência bacteriana: aquisição, mecanismos e prevenção.** Trabalho de Conclusão de Curso: Universidade Federal De Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde / Florianópolis, 2019.

PEREIRA, K.T; TRINDADE, T.L; SOARES, A.A; ASSUNÇÃO, D.O; BRANCHES, O.J; VIANA, R.O; SANTOS, L.B; MELLO, E.L.S; CRUZ, A.P.S; COSTA, F. N; MACEDO, A.K.G.V. **Frequência e resistência de uroculturas provenientes de pacientes internados na unidade de terapia intensiva do hospital municipal de Santarém-PA.** Instituição: Instituto Esperança de Ensino Superior. Santarém-PA, Brasil. Artigo aprovado em 24/03/2020. DOI: 10.21877/2448-3877.202000912. RBAC. 2020;52(1):64-70.

POLA, N. S. D; ALBUQUERQUE, A.P.S; OLIVEIRA, M.F; CAMPANHA, J.E. **Proteus Mirabilis Isolado em Ferida Decorrente de Uretrostomia Perineal e Penectomia em Gato Doméstico – Relato De Caso.** Ciência Veterinária UniFil, v. 1, n. 3, Jul./Set. 2018.

REZENDE, P.; MASUNARI, A.; SANTOS, M. G. B.; MAMIZUKA, E. M.; VESSONI-PENNA, T. C.; TAVARES, L. C. **Hansch Analysis of nifuroxazide analogues with antimicrobial activity against MRSA.** Barcelona, Drugs Fut., v. 27, p. 192-192. (Symposium on Medicinal Chemistry, 17, 2002).

ROSA, J.L; BARROS, R.F; SANTOS, M.O. **Características Da Escherichia Coli Enterohemorrágica (Ehec).** SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO – Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde - v.2, n.01: Jan-julho 2016 ISSN: 2447 9330.

SANTOS, E.E.P. **Síntese e avaliação da atividade antibacteriana de derivados de 2-cianoacetamida.** 57 p. Monografia (Graduação) – Curso de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2017.

SANTOS, I.A; NOGUEIRA, J.M; MENDONÇA, F.C. **Mecanismos de resistência antimicrobiana em Pseudomonas aeruginosa.** Artigo de Revisão/Review. RBAC. 2015;47(1-2):5-12.

SANTOS, I. C. O. **Estudo evolutivo da diversidade genética e resistência aos antimicrobianos em Pseudomonas aeruginosa ao longo de 21 anos (1995-2015) no Rio de Janeiro.** 2016. 116 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

SILVA, C.A; CLAUDINO, F.F.F. **Isolamento das bactérias causadoras de infecções urinárias e seu perfil de resistência aos antimicrobianos em pacientes pediátricos atendidos no hospital universitário lauro wanderley no período de janeiro 2010 a dezembro 2011.** Artigo - Universidade Federal da Paraíba, 2011.

SILVEIRA, S.A; ARAÚJO M.C; FONSECA, F.M; OKURA, M.H; OLIVEIRA, A.C.S. **Prevalência e suscetibilidade bacteriana em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Uberaba.** Rev. bras. Anal. Clin;42(3):157-160, 2010.

SOUZA, C.O; MELO, T.R.B; BARROS, C.S.M; MENEZES, E.M; CARVALHO, A.C MONTEIRO, L.C.R. ***Escherichia coli* enteropatogênica: uma categoria diarreio gênica versátil**, Artigo Revisão. Rev. Pan-Amaz Saude;7(2): 79-91; 2016.

VILLAR, Hugo O.; KOEHLER, Ryan T. **Comments on the design of chemical libraries for screening. Molecular diversity**, v. 5, n. 1, p. 13-24, 2000.

WERMUTH, C. G. **The Practice of Medicinal Chemistry. London: Academic Press, 768p., 2000.**

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a Deus em primeiro lugar, por ter me dado à graça de ter chegado até aqui.

Meu agradecimento especial a minha orientadora Profa. Prof. MSC. Zilka Nanes Lima, quase Doutora, que contribuiu todo esse tempo não só com ensinamentos acadêmicos, mas também como parte da minha história, professora, meu muito obrigada!

Agradecer especialmente a minha mãe Terezinha da Silva Matos pois sem ela nada teria acontecido, a senhora sempre será meu exemplo de mulher forte guerreira e que nunca mediu esforços para me ver realizada, agradecer também ao meu pai Antonio Matos da Silva por todo apoio e compreensão todos esses anos. Amo vocês. As minhas irmãs: Ana Paula, Andréa e Alice, que todos esses anos foi essencial seu companheirismo, amor e dedicação para que eu conseguisse alcançar todos meus objetivos, MUITO OBRIGADA!

Ao meu marido Jonatã e meu filho Natanael Antunes – (meu presente dado por Deus) por todo amor dedicação, cuidado e paciência comigo, por ter aguentado todo o estresse sempre me apoiando e ajudando.

Agradecer aos professores da banca Prof^a. Dr^a. Maria Auxiliadora e Prof. Dr. Leticia por terem aceitado prontamente ao convite.

A todo o pessoal HEMOCLIN por ter aberto as portas da empresa, e a Augusto que foi de suma importância para que eu chegasse até aqui, onde todos contribuíram cada uma a seu modo para que meu sonho se tornasse real.

Não poderia de forma alguma deixar de agradecer a minha incrível turma, qual passei essa jornada, em especial a Ingrid Costa meu muito obrigada por todas as vezes que você me acolheu na sua casa, amiga você foi uma irmã que a universidade me deu, amiga obrigada por ter me apoiado tanto, e a Karla Gomes, Mariana Lucena e Isabelle Pontes que foi uma benção de amizade, muito obrigado por tudo, a amizade de vocês foi extremamente importante essa conquista também é de vocês!

Meu muito obrigado a todos que de forma direta ou indireta contribuíram para minha formação tanto a acadêmica quanto a da vida!