



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

SABRINNA DE ALMEIDA OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA DA
Schinopsis brasiliensis* Engl FRENTE A CEPAS DE *Klebsiella pneumoniae

CAMPINA GRANDE

2022

SABRINNA DE ALMEIDA OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA DA
Schinopsis Brasiliensis Engl FRENTE A CEPAS DE *Klebsiella pneumoniae*.**

Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia
da Universidade Estadual da Paraíba, como
requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Microbiologia.

Orientador: Prof^ª. Dra. Nathália Alexandra de Oliveira Cartaxo Furtado

CAMPINA GRANDE

2022

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.

O48a Oliveira, Sabrina de Almeida.
Avaliação da atividade antibacteriana e moduladora da Schinopsis Brasiliensis Engl frente a cepas de Klebsiella pneumoniae [manuscrito] / Sabrina de Almeida Oliveira. - 2022.
42 p. : il. colorido.

Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2022.
"Orientação : Profa. Dra. Nathália Alexandra de Oliveira Cartaxo Furtado, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."

1. Schinopsis Brasiliensis Engl. 2. Superbactéria. 3. Medicamento fitoterápico. I. Título

21. ed. CDD 615.321

SABRINNA DE ALMEIDA OLIVEIRA


AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA DA
Schinopsis Brasiliensis Engl FRENTE À CEPAS DE *Klebsiella pneumoniae*.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Programa de Graduação em Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba, como
requisito parcial à obtenção do título de
bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Microbiologia.

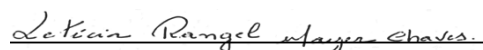
Aprovada em: 25/07/2022.

BANCA EXAMINADORA



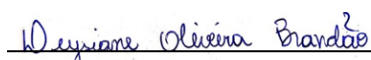
Prof.^ª. Dra. Nathália Alexandra de Oliveira Cartaxo Furtado (Orientador)

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Esp. Letícia Rangel Mayer Chaves

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Deysiane Oliveira Brandão

Universidade Estadual da Paraíba (UFRN)

Este trabalho, assim como todas as conquistas de minha vida, estarão sempre dedicados ao meu maior exemplo, minha mãe, Ana Maria (*in memoriam*). Mulher guerreira e de fibra, que me ensinou a sorrir e ter fé, mesmo em momentos de dor. Minha maior referência de docência, que através do amor e presteza à sua profissão de educadora, me ensinou a amar e dedicar-me aos estudos, sendo sempre a minha maior incentivadora. Sei que apesar de não estar presente fisicamente, ilumina os meus passos e orienta as minhas decisões. Sua passagem foi breve e sua partida dolorosa, mas seu legado é eterno! Me sinto agraciada pelos saudosos catorze anos que vivi ao seu lado e apesar da falta diária que me faz, os seus ensinamentos me conduzem em cada um dos meus passos. Espero te dar muito orgulho nessa vida, e um dia, poder sentir novamente, o seu abraço apertado e o seu colo amoroso.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus! Autor e consumidor da minha fé, responsável por cada passo dado e pela vitória de chegar até aqui, tudo isso é graças à Ele! Desfruto verdadeiramente a cada dia que se passa, da Sua fidelidade, misericórdia e amor. Com muita alegria e gratidão, concluo mais uma etapa de minha história. Obviamente não foi fácil, me deslocar diariamente de madrugada de Boa Vista à Campina Grande e só voltar à noite para casa, passar horas nos ônibus e vivenciar os tantos perrengues, mas a Tua graça fez com que eu conseguisse vencer e finalizar esse ciclo com o coração cheio de crescimento, conhecimento e maturidade.

Ao meu amado pai, Luiz Carlos, por ter me auxiliado com carinho, sem cobranças ou exigências ao longo de toda a minha jornada estudantil. E principalmente, por ter dado sempre o melhor de si, muitas vezes abrindo mão de seu conforto, para me proporcionar um estudo de qualidade. A ti, sou eternamente grata e honrarei todo o seu esforço e confiança depositados em mim e na minha carreira acadêmica.

À minha irmã, Maria Cecília, que desde sua chegada em minha vida, com seus sorrisos e brincadeiras, me tirou do foco dos estudos várias vezes, mas recarregou a minha alma, com seu amor e inocência. Sou grata por sua vida e pela graça de através de você, conhecer esse sentimento sublime que é o amor de irmãos. “Amana” te ama infinitamente e quero que você tenha certeza disso eternamente. Saiba que jamais estarás sozinha, pois estarei sempre aqui, para o que você precisar.

Ao meu amado Bertrand, com quem dividi todas as conquistas e angústias vividas ao longo do curso, inicialmente como melhor amigo e mais tarde, como namorado. Meu grande incentivador, que se desdobrou em esforços para me ajudar, sempre com boa vontade e paciência. Obrigada, amor da minha vida, sem você ao meu lado, tudo seria muito mais difícil.

À minha avó, Maria Leite, que sempre torceu por meu sucesso e cuidou de mim em suas orações, para que eu saísse e chegasse em paz e assim vencesse essa fase. Muito obrigada por todo o seu amor, vó.

À minha sogra e segunda mãe, Maristela Porto. Com quem eu sempre pude contar.

À minha tia Ladjane Oliveira, que fez de tudo para me ajudar e tornar esse processo mais leve.

À toda minha família, pela credibilidade, confiança e respeito com os quais sempre trataram a minha graduação.

Aos meus amados amigos, em especial Bruna Sales, Steff Soares, Yorrana Almeida, Carpegiane Brito, Patrick Duarte e Gabrielly Araújo, que estiveram presentes em todos esses anos e foram fundamentais nos momentos de divertimento, para que eu conseguisse viver em equilíbrio, aproveitando os melhores momentos, passando por essa fase ao lado das melhores companhias.

Em especial, meu amigo e irmão Andrew Nascimento. Pessoa com a qual eu dividi dois anos da graduação de Arquitetura e que se tornou a minha fonte inesgotável de compreensão, apoio e lealdade, meu muito obrigada.

À Rebeca Veiga, primeira colega de classe que eu conheci e que veio a mudar de curso, mas manteve a sua amizade, sendo para mim, uma fiel companheira de jornada, me ajudando, ouvindo e aconselhando diariamente, apesar da distância física.

À Pedro Leovegildo, minha dupla de curso. Pessoa com a qual sempre mantive um elo de muita parceria, amizade e companheirismo. Apesar da falta que me fez ao trancar o curso, terei sempre por você gratidão e muito carinho e hoje me sinto feliz por lhe ver realizado profissionalmente, jamais duvidei de sua capacidade.

Às meninas do grupo panelinha: Natália Barbosa, Kamilla Virgínio, Renally Lucena e Sara Efigênia, pela parceria de sempre e por todos os momentos colecionados durante a graduação, bem como, todo o auxílio prestado sempre que necessário.

À João Victor Belo, por desde sempre ter sido um amigo tão fiel e prestativo. Amizade que sempre foi além dos assuntos acadêmicos e que transcendeu as barreiras da universidade, se tornando uma pessoa da minha mais íntima confiança e carinho. Obrigada pelo companheirismo de sempre.

À Nathália Martins, que apesar da boa convivência na sala de aula, construímos nossa amizade durante a pandemia. Gratidão por todas as conversas, trabalhos, projeto e tudo que edificamos.

Aos demais colegas de classe: Avyner -com quem dividi experiências desde o ensino médio, no Colégio Imaculada Conceição (CIC DAMAS)-, Beatriz, Carlos, Hilthon, Jonas, Lucas -meu amigo caririzeiro do Congo, que muitas vezes me deu caronas, sempre regadas a boas conversas e risadas- e Maria Luíza, a todos, meu muito obrigada, pela paciência, união e amizade que construímos e por todos os momentos de alegria, auxílios e perrengues compartilhados durante todos os anos da graduação.

No mais, gostaria de agradecer a Daniela Araújo e Jefferson Gomes, pela amizade maravilhosa que construímos e pela confiança em mim depositada, me confiando o papel de madrinha de Augusto.

Agradeço a Ianca Rodrigues, Daniela Xavier e Vanderley Oliveira, pela amizade cultivada ao longo dos anos, ainda que nossas vidas tenham tomado rumos distintos, vocês são muito especiais, meus arq-amigos!

A todos os meus preceptores dos estágios, pela paciência e dedicação em cada ensinamento passado, e em especial a Brunno Félix (Redepharma), Jonatha Rodrigues e Samara Coutinho (Hospital da FAP), Kécia Ramos e Lourdinha (Laboratório de Análises Clínicas de Boa Vista), pela oportunidade, confiança e parceria profissional, além da amizade sincera que construímos, deixando em mim, ensinamentos eternos e saudades de cada um.

Aos professores do Curso de Farmácia da UEPB, que contribuíram da melhor forma possível ao longo de toda a graduação, por meio das disciplinas lecionadas. Em especial à Lindomar de Farias, pelo acolhimento no CIM e por todos os ensinamentos adquiridos nesse projeto de extensão enriquecedor, bem como à PROBEX pela bolsa concedida durante minha permanência no projeto.

Aos funcionários da UEPB, em especial ao querido Ronald, pela presteza e atendimento quando nos foi necessário,

À Universidade Estadual da Paraíba, que ano após ano, forma profissionais capacitados para todos os campos de atuação que lhe forem permitidos. Por todo o apoio ofertado aos alunos e por todas as oportunidades que essa instituição oferece. Minha eterna gratidão à minha amada UEPB.

RESUMO

Tendo em vista que a resistência das bactérias aos antimicrobianos de amplo espectro de ação, tornou-se um problema de saúde pública de proporção mundial, surgiu a necessidade de buscar formas alternativas para encontrar fármacos que consigam combater microrganismos multirresistentes. Neste contexto, as plantas medicinais se apresentam como promissoras fontes para essas novas alternativas, devido às suas propriedades antimicrobianas eficazes, que se dá pela presença de compostos fitoquímicos com atividades biológicas diversas. Desse modo, o objetivo dessa pesquisa é realizar a avaliação da atividade antimicrobiana e moduladora da *Schinopsis brasiliensis* Engl frente à cepas de *Klebsiella pneumoniae*. Realizou-se, então, uma pesquisa utilizando o método de diluição seriada em placa de 96 poços, a fim de analisar a possibilidade de associação do extrato vegetal com antibióticos utilizados na clínica, como uma nova alternativa terapêutica. Para tanto, foi necessário determinar a concentração inibitória mínima (CIM) do extrato hidroalcoólico da *S brasiliensis* (baraúna), bem como, determinar a CIM dos antibióticos utilizados, para por fim, determinar a concentração inibitória fracionada (CIF), indicando o tipo de associação dos extratos com o antibiótico. Após obtenção destes resultados, foi verificada a ação dos extratos e antibióticos sobre sete cepas de *K. pneumoniae* (1 cepa ATCC e 7 cepas clínicas resistentes), de maneira isolada e também realizou-se a associação do extrato com os antibióticos. Diante disso, verifica-se que tal associação apresentou, em sua maioria, ação sinérgica e esses resultados foram expressos por valores de CIF menores de 0,5mg/mL, apresentando resultados de até 0,0046mg/mL, sendo estes, resultados menores do que quando comparados ao extrato e antibióticos testados de maneira isolada. Portanto, isto impõe a constatação de que os estudos da atividade antimicrobiana e moduladora da *Schinopsis brasiliensis* frente à *Klebsiella pneumoniae* obtiveram resultados promissores, fornecendo dados suficientes para que as pesquisas nesta temática tenham continuidade, objetivando cada vez mais a tentativa de tornar possível a associação do extrato vegetal aos fármacos, proporcionando o surgimento de novas opções terapêuticas que aumentem a qualidade de vida.

Palavras-chave: *Schinopsis Brasiliensis* Engl; superbactéria; medicamento fitoterápico.

ABSTRACT

Considering that the resistance of bacteria to broad-spectrum antimicrobials has become a public health problem of worldwide proportion, the need arose to seek ways to combat alternatives to find resources that can support multidrug-resistant microorganisms. In this context, medicinal plants are proposed as promissory notes for these new alternatives, due to their antimicrobial properties, which give properties due to the presence of phytochemical compounds with different biological activities. Thus, the research objective is to carry out an evaluation of the antimicrobial and modulatory activity of *Schinopsis brasiliensis* Engl against strains of *Klebsiella pneumoniae*. A research was then carried out using the serial dilution method in a 96-well plate, in order to analyze the possibility of associating the plant extract with antibiotics used in the clinic, as a new therapeutic alternative. Therefore, it was necessary to determine a minimum inhibitory concentration (MIC) of the hydroalcoholic extract of *S brasiliensis* (baraúna), as well as to determine a MIC of the antibiotics used, to finally determine a fractional inhibitory concentration (CIF), indicating the type association of the extracts with the antibiotic. After these results, the action of extracts and antibiotics on seven strains of *K. pneumoniae* (1 ATCC strain and 7 clinical resistant strains) was verified, and the extractor was associated with the animals. Therefore, it appears that this association presented, for the most part, an energetic action and these results were expressed by CIF values lower than 0.5mg/mL, presenting results of up to 0.0046mg/mL, which are lower results than when compared to the extract and antibiotics tested in isolation. Therefore, it is necessary to determine a finding that the studies of the modulating antimicrobial activity to the modulating *Klebsiella pneumoniae* obtained results, deepening so that the researches continue to follow, aiming, from time to time, the attempt of each time possible to data from plant products to medicines, providing the best treatment options that increase the quality of life.

Keywords: *Schinopsis brasiliensis* Engl; superbug; herbal medicine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: gráfico representativo do percentual de resistência bacteriana comuns em infecções hospitalares no Brasil, juntamente à classe de antibióticos a qual apresentam resistência.	20
Figura 2: <i>Schinopsis brasiliensis</i> Engl.	23

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Concentração Inibitória mínima (CIM) do extrato isolados e em associação com Gentamicina sobre cepas de *Klebsiella pneumoniae*..... 27
- Tabela 2:** Concentração Inibitória mínima (CIM) do extrato do isolados e em associação com Cefritiaxona, sobre cepas *Klebsiella pneumoniae*..... 28
- Tabela 3:** Concentração Inibitória mínima (CIM) do extrato isolado e em associação com Meropenem, sobre cepas de *Klebsiella pneumoniae*..... 29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATCC	American Type Culture Collection.
Cepas AMB	Cepas de amostras biológicas.
CIF	Concentração inibitória fracionada.
CIM	Concentração inibitória mínima.
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute.
CTX	Ceftriaxona.
EBSL	Beta lactamase de espectro estendido.
EX	Extrato.
GEN	Gentamicina.
KPC	Klebsiella pneumoniae carbapenemase.
MER	Meropenem.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	Bactérias	15
2.1.1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16
2.2	Infecções bacterianas	17
2.3	Antibióticos	17
2.4	Resistência bacteriana	19
2.4.1	<i>ESBL</i>	20
2.4.2	<i>KPC</i>	21
2.5	Schinopsis brasiliensis Engler	22
3	METODOLOGIA	24
3.1	Amostras	24
3.2	Tecnologia de Obtenção dos Extratos Hidroalcoólicos	24
3.2.1	<i>Extratos Hidroalcoólicos</i>	24
3.2.2	<i>Extratos Sólidos</i>	24
3.3	Screening Microbiológico	24
3.3.1	<i>Cepas microbianas</i>	24
3.3.2	<i>Preparação da Suspensão Microbiana</i>	25
3.3.3	<i>Ensaio Microbiológico</i>	25
3.3.4	<i>Teste de susceptibilidade microbiana e determinação da concentração inibitória fracionada</i>	25
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
5	CONCLUSÃO	32
	REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

A incidência global de infecções causadas por bactérias cresceu significativamente nos últimos anos, sendo a principal causa de mortes prematuras no mundo. Paralelo a isso, o complexo diagnóstico de tais infecções e a disponibilidade relativamente baixa de fármacos com eficácia para o tratamento, constituem uma grande ameaça à toda a população (LOUREIRO et al., 2016).

Um dos gêneros comumente isolados de infecções urinárias, hospitalares e septicemia é a *Kebsiella pneumoniae*, cada vez mais relacionada com altas taxas de morbimortalidade (CORREIA, 2018). Essa bactéria configura-se como um microrganismo oportunista, tendo como principais alvos indivíduos imunodeprimidos e hospitalizados, podendo causar infecções em qualquer sítio. Possui elevada prevalência entre as causadoras de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, sendo responsável por cerca de um terço de todas as infecções causadas por bactérias gram-negativas (FRANCISCO, 2018).

A resistência aos fármacos carbapenêmicos no antibiograma de *Klebsiella pneumoniae* pode não predizer a presença da enzima KPC, mas sim ESBL (betalactamase de espectro estendido) associada à AMP cíclico, ou ainda outro mecanismo de resistência, como perda de porina. Desse modo, o antibiograma deve ser analisado cautelosamente, para que essas diferentes enzimas sejam bem identificadas quando possível (CORREIA, 2017).

A terapêutica dos antibióticos revolucionou o tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias, provocando considerável diminuição das taxas mundiais de morbidade e mortalidade associadas a infecções bacterianas (COSTA; SILVA JUNIOR, 2017). O uso dessa classe de fármacos foi amplamente difundido, desde sua descoberta, até mesmo durante a Segunda Guerra Mundial, onde o uso indiscriminado da penicilina fez surgir as primeiras cepas de bactérias Gram-positivas não susceptíveis a antibióticos penicilínicos (VIEIRA, 2017).

Para Costa e Silva Junior (2017), se tratando de saúde pública, a resistência bacteriana caracteriza-se como um risco à qualidade de vida humana, conquistada ao longo de muitos anos com o avanço de ciências como engenharia, farmácia, microbiologia e medicina, comprometendo o orçamento público ou privado e intensificando um grande problema da saúde pública global, as infecções hospitalares.

A *Schinopsis* é um gênero pertencente à família Anacardiaceae, classe Dicotyledoneae, uma subclasse das Rosidae, da ordem Sapindales (PRADO et al. 1995). *Schinopsis brasiliensis* Engler é uma espécie típica da caatinga, com distribuição nos estados de Alagoas, Bahia, Ceará,

Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe, ocorrendo em áreas de Caatinga e Cerrado (FLORA DO BRASIL 2020). Conhecida popularmente como braúna, baraúna, braúna parda, braúna do sertão, maria preta da mata e ubiraúna (LORENZI, 1998; MAIA, 2004).

Na medicina popular, esta espécie de planta possui diversos usos e indicações. Dentre eles estão o uso contra histeria e nervosismo, dores de dente e de ouvido (FIGUEIRÔA et al., 2005), bem como, no tratamento de inflamações em geral, problemas respiratórios, antisséptico, gripe, febre, tosse, diarreia, disenteria, fraturas e impotência sexual (ALBUQUERQUE, 2006).

De acordo com os estudos desenvolvidos por Silva, Costa, Pinheiro, Alves e Silva (2018), as ações antimicrobiana e antioxidante de *S. brasiliensis* são as que mais se destacam, especialmente com extratos da folha. Além disso, os rebentos da braúna-do-sertão em alcoolaturas são dotados de propriedades antihistéricas e nervostênicas. A tintura da resina, em pequena dose, é tônica (CARVALHO, 2009).

Torna-se preocupante o modo como esses fármacos vêm sendo utilizados no decorrer dos anos, em ambientes domésticos, ambulatoriais e hospitalares, como forma de tratamento ou profilaxia de doenças humanas, favorecendo a seleção de patógenos resistentes, que podem causar doenças de difícil tratamento (ORÚS et al., 2015). Por isso, fez-se necessário a busca de novas alternativas para tratar infecções por bactérias multidrogas resistentes (MDR), sejam estas, drogas de origem vegetal ou sintética.

Diante tamanha incidência da resistência bacteriana frente aos antimicrobianos disponíveis no mercado, tornou-se necessária a pesquisa de novos meios de tratamento para essas infecções. O presente estudo possui como objetivo avaliar a atividade antibacteriana da *Schinopsis brasiliensis* Engl frente à bactéria *Klebsiella pneumoniae* e determinar o potencial modulador dessa espécie como forma de intensificar o efeito de antimicrobianos frente a microorganismos que apresentam resistência bacteriana. Para tanto, faz-se necessário determinar a concentração inibitória mínima (CIM) dos extratos da planta e dos antibióticos, bem como a concentração inibitória fracionada (CIF), indicando o tipo de associação dos extratos com o antibiótico e sua possível ação sinérgica, antagônica ou indiferente.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Bactérias

Por se tratarem de seres microscópicos, as bactérias só foram vistas pela primeira vez, após o descobrimento do microscópio, a partir do século XVII, sendo então, classificados como indivíduos unicelulares (ARAÚJO, 2017). Ademais, apenas no século XIX, através dos elegantes experimentos de Louis Pasteur, surgiu a hipótese de as bactérias serem patogênicas. Foi quando os microorganismos causadores de doenças graves da época, como tuberculose, febre tifoide e cólera foram isolados por Robert Koch (LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017).

As bactérias se apresentam morfológicamente de formas variadas. As de formato esférico, são chamadas de cocos, e além de redondas, podem se apresentar como ovais ou aspecto mais alongado. De acordo com a sua organização em cadeias ou em cachos, é feita a identificação dos grupamentos de microrganismos em estreptococos e estafilococos, respectivamente. Os bacilos se assemelham a bastonetes, enquanto os espirilos se parecem com vírgulas (SANTOS, 2017).

Morfológicamente, a célula bacteriana apresenta genoma, citoplasma, membrana citoplasmática, parede celular e algumas podem apresentar uma cápsula externa. Estas se diferenciam pelos componentes, funções e estrutura da parede celular, sendo a partir desta, classificadas em gram-positivas ou gram-negativas (ALMEIDA, 2014).

Devido à coloração transparente desses microorganismos, é comum a utilização de corantes para a visualização de cada arranjo bacteriano. Em 1884, Christian Gram desenvolveu um método de coloração que posteriormente recebeu seu nome e é utilizada na bacteriologia médica até os dias atuais. Esse método permite dividir as bactérias em dois grandes grupos: gram positivas e gram negativas. Ao analisar microscopicamente um esfregaço bacteriano corado pelo método de Gram, as bactérias gram negativas apresentam cor avermelhada e as gram positivas, arroxeadas (TRABULSI; ALTERTHUM, 2004).

A diferença entre esses dois grupos se dá em sua morfologia. Enquanto a parede celular das gram positivas é composta por uma espessa camada de peptidoglicanos, ácido lipoteicoicos e polissacarídeos, por volta de toda a célula, as bactérias gram negativas possuem uma camada basal delgada de peptidoglicanos e uma membrana externa, composta por lipopolissacarídeos, proteínas, lipoproteínas e fosfolipídios (VIEIRA, 2012).

2.1.1 *Klebsiella pneumoniae*

A *Klebsiella pneumoniae* possui como características morfológicas de identificação sendo um bacilo gram-negativo que faz parte da flora intestinal normal dos seres humanos e a sua transmissão ocorre através do contato. Sua estrutura é caracterizada por ser encapsulada, ausente de flagelo, capaz de fermentar a glicose e não produtora do citocromo oxidase. A sua virulência está relacionada à presença de um sistema de captação de ferro, fenótipo mucoide, lipopolissacarídeo tóxico e cápsula polissacarídica (KANO, 2020).

Quando essa superbactéria adentra a corrente sanguínea, pode causar febre alta, formação de secreção purulenta e pneumonia. Os casos mais complicados ocorrem em pacientes imunodeprimidos, como os portadores de doenças de base, cânceres em estágios avançados e indivíduos hospitalizados. A dificuldade do tratamento dessas infecções é devido à maioria dos antibióticos não surtirem efeito no combate à KPC (SIVA et al., 2019).

Essa bactéria pode sobreviver por muito tempo na pele e em ambientes secos, como superfícies, sendo esta espécie um importante patógeno de ambiente hospitalar, com alto potencial causador de morbimortalidade severa. Dados de vigilância internacionais no Brasil, revelam a prevalência de isolamento de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (EBSL) de aproximadamente 50% (PERNA et al., 2015).

O termo KPC refere-se à uma espécie bacteriana isolada pela primeira vez em 1996, nos Estados Unidos e significa *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*. Apesar de ocorrer mais frequentemente neste gênero, essa enzima foi encontrada em todos os membros da família *Enterobacteriaceae*. Porém, a *Klebsiella pneumoniae* apresentou a maior resistência aos fármacos carbapenêmicos (62%), seguida pela *Enterobacter sp.* (SIVA et al., 2019).

A enzima KPC, é gerada pelas bactérias gram-negativas (enterobactérias), e confere a esses microorganismos resistência aos antibióticos mais utilizados na terapia antimicrobiana, que são os betalactâmicos. A enzima KPC age de modo a inativar penicilinas, monobactâmicos, cefalosporinas e carbapenêmicos (SANTANA et al., 2021).

O quadro clínico dos pacientes acometidos por essa bactéria é caracterizado por hipotermia, febre, taquicardia, produção de pus, dentre outros sintomas. Tratando-se das infecções, as bactérias produtoras da enzima KPC podem causar pneumonia, infecção sanguínea e urinária. Porém, fora do ambiente hospitalar, esta bactéria não apresenta perigo (SIVA et al., 2019).

2.2 Infecções bacterianas

As bactérias podem causar doenças através de dois mecanismos: produção de toxinas e invasão e inflamação. As toxinas, classificam-se em exotoxinas e endotoxinas. As primeiras são polipetídeos liberados pelas células, enquanto as segundas são lipopolissacarídeos, parte integral da parede celular. Essas causam febre e choque, dentre outros sintomas e são observadas em bacilos e cocos gram negativos (LEVINSON, 2016).

As doenças infecciosas são transmitidas de um indivíduo para o outro, de formas variadas. De acordo com a proporção que essa infecção toma, ela pode ser classificada em pandemia, quando ocorre a nível global; endemia, quando uma determinada população é atingida e epidemia quando uma frequência superior à de costume é registrada da doença (WALDMAN; SATO; FORTALEZA, 2016).

Infecções bacterianas podem ser diagnosticadas por métodos diversos, dentre eles a cultura bacteriológica. Esse exame tem como objetivo a identificação do microrganismo, através de seu isolamento. Para tanto, necessita-se de material biológico, colhido no sítio infeccioso e posterior cultura, com materiais e condições adequadas (LAGIER et al., 2018).

Métodos imunológicos como a pesquisa de antígenos e anticorpos, resposta imunológica celular e visualização das bactérias através do método da coloração de Gram, são alguns dos outros métodos utilizados para identificar microrganismos e diagnosticar infecções bacterianas (COELHO JÚNIOR et al., 2020).

Para o tratamento dessas infecções, são utilizados fármacos antibióticos. Estes podem assumir um caráter bactericida, que matam as bactérias ou bacteriostáticos, que não matam a bactéria, mas inibem o seu crescimento. A escolha do fármaco a ser utilizado na terapêutica de cada paciente depende do microrganismo causador da infecção. O uso do fármaco correto depende do diagnóstico e identificação da bactéria, sendo esta, uma forma de conter a resistência bacteriana e o uso incorreto de medicamentos (LEVINSON, 2016).

2.3 Antibióticos

O descobrimento dos antibióticos foi um marco na saúde pública e os benefícios trazidos por essas drogas são irrefutáveis. De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde, os agentes infecciosos são responsáveis por aproximadamente 25% das mortes globais, chegando a quase o dobro disso em país menos desenvolvidos. Além do mais, estes

medicamentos configuram-se como a classe de fármacos mais prescrita para tratar infecções, especialmente ambiente hospitalar (PIMENTEL et al., 2020).

O primeiro medicamento antibacteriano foi desenvolvido por volta de 1910, por Paul Ehrlich, considerado o pai da quimioterapia. O salvarsan foi o primeiro antibiótico de origem sintética capaz de inibir a proliferação bacteriana, com toxicidade tolerável ao hospedeiro, utilizado contra sífilis. Em 1934, este pesquisador desenvolveu a proflavina, substância utilizada para tratar feridas de soldados da Segunda Guerra Mundial, porém esta droga apresentou caráter tóxico (VIEIRA, 2017).

Gerhard Domagk, em 1935, descobriu o vermelho prontossil, que apresentou ação in vivo contra infecções por *Streptococcus*, a partir deste, desenvolveu-se uma nova classe de antibióticos sintéticos, as sulfonamidas ou sulfas, consideradas a primeira classe de antibióticos com ação sistêmica, porém, apresentavam baixo espectro de ação (VIEIRA, 2017).

Por voltas dos anos de 1930, Alexander Fleming descobriu um antibiótico natural. A penicilina, ao ser introduzida no mercado e na terapêutica, diminuiu significativamente as mortes causadas, sobretudo por *Streptococcus* sp. Este fármaco, além de superior aos descobertos anteriormente, tais como as sulfonamidas, apresentou amplo espectro de ação (ORTEGA-CISNEROS et al., 2022).

Devido à sua eficácia, o uso da penicilina foi disseminado, porém sem critérios definidos. Passando a ser utilizado contra dor e febre, surgindo as primeiras cepas resistentes à penicilina, devido à produção de enzimas como as beta-lactamases, tornando o tratamento ineficaz contra tais infecções (MARQUIOTI CMJ, LANES LC, CASTRO GFP, 2015).

Dessa forma, outros fármacos antibióticos foram introduzidos na terapêutica, como os fármacos carbapenêmicos, que possuíam maior potência e espectro de ação para bactérias gram positivas e gram negativas. Porém, a bactéria *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) entre outros, mostraram-se resistentes a estes fármacos (VELÁSQUEZ et al., 2013).

A KPC foi identificada no final dos anos 1990. Devido à sua capacidade de mobilização por plasmídeos, sua disseminação foi de grande sucesso. Bactérias gram negativas produtoras de enzima betalactamase demonstraram resistência aos fármacos carbapenêmicos, podendo ainda inutilizar penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos (DIENSTMANN et al., 2017).

Entre as décadas 1940 e 1960, vários antibióticos naturais foram desenvolvidos e a grande maioria apresentava eficácia contra bactérias gram positivas. Entre eles estão cefalosporina, cloranfenicol, rifampicina, clindamicina, poliximicina, estreptomicina, eritromicina, as tetraciclina, os aminoglicosídeos, os betalactâmicos, os macrolídeos e os peptídeos. Nesse mesmo período apenas três antibióticos sintéticos foram introduzidos no

mercado: isoniazida, trimetropim e metronidazol (GUIMARÃES DO; MOMESSO L; PUPO MT, 2010).

A partir dos anos 1960 até 1980, a penicilina G foi o ponto de partida para o desenvolvimento de novos fármacos, já que esta apresentava maior atividade do que às sulfas e capacidade de controlar a proliferação bacteriana (SILVA CHPM, NEUFELD PM, 2006). A pesquisa de novos antibióticos visa a modificação molecular e variação estrutural de antibióticos tóxicos ou menos efetivos (HARAGUCHI T, 2010).

O uso inadequado de antibióticos propicia o aumento dessa resistência, causando ineficácia dos antimicrobianos, sendo necessária a anamnese correta do paciente, com indicação médica, dispensação e dosagem e cumprimento da receita adequadas (LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017).

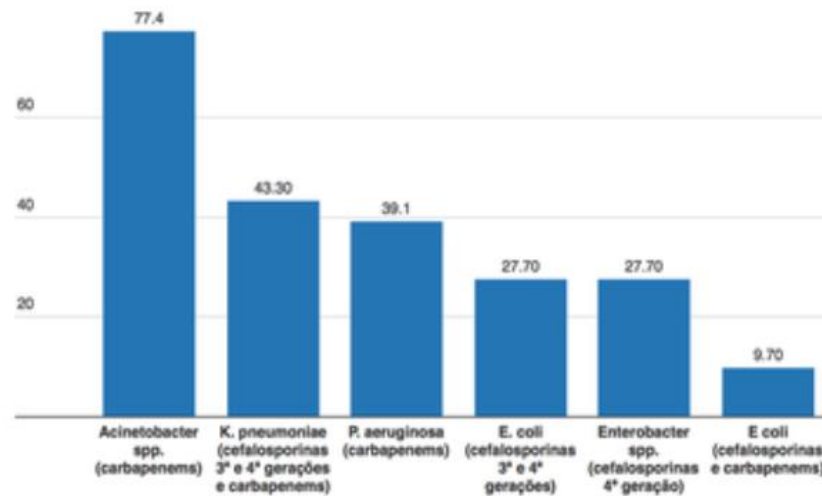
2.4 Resistência bacteriana

O fenômeno da resistência bacteriana está relacionado com o aumento da morbimortalidade e é responsável por diversas consequências graves, sobretudo clínicas e econômicas. A resistência promove uma hospitalização prolongada, bem como o uso de diferentes fármacos antimicrobianos de primeira linha. Consequentemente, haverá maior despesa, sendo este, um relevante problema particular, levando em conta os finitos recursos que conservam os sistemas de saúde, contribuindo desse modo, para a crise econômica e financeira (LOUREIRO et al., 2016).

É correto ressaltar, que no decorrer da história da farmácia e medicina, os fármacos antimicrobianos, das mais diversas classes, tais como: tetraciclina, estreptomicina, quinolonas e outros, possibilitaram o desenvolvimento de procedimentos cirúrgicos e redução do sofrimento causado pelas doenças infecciosas, salvando vidas. Desde o início dos anos 2000, vem sendo observado um crescente número de microorganismos que desenvolveram resistência aos antibióticos convencionais, disponíveis no mercado (CORREIA, 2018).

A resistência bacteriana aos fármacos antibióticos tem apresentado crescimento contínuo, configurando-se como o principal problema de saúde pública da última década (Mostachio A, 2010). Sendo assim, o fenômeno da resistência bacteriana é um problema de grande relevância, uma vez que, bactérias anteriormente passíveis aos antimicrobianos usados, passaram a não mais responderem a esses agentes (CORREIA, 2018).

Figura 1: gráfico representativo do percentual de resistência bacteriana comuns em infecções hospitalares no Brasil, juntamente à classe de antibióticos a qual apresentam resistência.



Fonte: *Klebsiella pneumoniae* carbapenamase (KPC): bactéria multirresistente a antibióticos (SIVA et al. 2019). Disponível em: <https://revistarebis.rebis.com.br/index.php/rebis/article/view/3/2>. Acesso em: 11 mar. 2022.

O surgimento da resistência bacteriana aos antimicrobianos é e continuará a ser um dos grandes problemas do ponto de vista clínico e de saúde pública, visto que as principais causas são mutações espontâneas e recombinação de genes, pois o genoma bacteriano é bastante dinâmico. Estudos comprovam que o uso indiscriminado dessas drogas, favorecem a resistência bacteriana, sendo de extrema importância o isolamento e identificação dos agentes, para uma terapêutica eficaz e adequada (MOTA et al., 2005).

2.4.1 ESBL

ESBL é a sigla usada para as beta-lactamases de espectro ampliado, que são enzimas produzidas por bactérias capazes de inativar e hidrolisar fármacos antimicrobianos β -lactâmicos (QUEIROZ et al., 2012; SILVA., et al., 2015). Mais de 200 tipos de β -lactamases já foram identificadas, sendo de origem cromossômica ou plasmidial de diferentes bactérias. Essas enzimas produzem reações enzimáticas de três tipos, sendo elas hidrólise, oxirredução e transferência de grupo químico, sendo estas reações as responsáveis pela resistência (COSTA e JUNIOR., 2016).

Plasmídeos, transposons e integrons são elementos genéticos móveis que possuem os genes capazes de codificar as enzimas ESBL. Tais elementos possuem também genes de resistência a outras classes de antibióticos. Assim, a principal causa da ineficácia terapêutica

dos antimicrobianos é o isolamento de cepas produtoras de ESBL, proporcionando considerável aumento da morbidade por infecções bacterianas (SILVA et al., 2012).

As enzimas ESBL agem hidrolisando o anel β -lactâmico de cefalosporinas e monobactâmicos. Assim, tais enzimas, codificadas por genes plasmidiais como CTX-M, configuram resistência às penicilinas e cefalosporinas de terceira geração, mas não às cefamicinas e carbapenêmicos (COSTA E JUNIOR et al., 2017; VERDI et al., 2016).

Devido à alta incidência e variedade dos agentes etiológicos da família das *Enterobacteriaceae*, sobretudo a *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, presente na comunidade e no ambiente hospitalar, graves problemas de saúde pública são gerados. Contudo, achados de ESBL em bactérias gram-negativas não fermentadoras, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, vêm causando aumento na incidência de resistência, devido principalmente à presença de plasmídeos que se disseminam com facilidade e ao uso indiscriminado de antibióticos (QUEIROZ et al., 2012).

2.4.2 KPC

Os mecanismos pelos quais a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) pode causar resistência são variados e podem ocorrer por bloqueio da ação dos carbapenens, impermeabilidade da membrana com betalactamases de espectro estendido (ESBL) ou cromossômicas (AmpC), resistência que pode surgir ocasionalmente. Essas carbapenemases são classificadas em moléculas de Ambler, divididas em três grupos: A, B e D. O grupo A inclui membros chamados SME, IMI, NMC, GES e as KPCs, sendo estas as mais recorrentes, encontradas em plasmídeos de *Klebsiella pneumoniae* (DEINSTMANN et al 2010).

Bactérias KPCs possuem um gene SHV-1 responsável por codificar enzimas de resistência, tornando essas bactérias imunes a quase todos os tipos de fármacos antimicrobianos, até mesmo aqueles específicos para emergências e tratamento de infecções por bactérias multirresistentes, os carbapenêmicos (MOREIRA et al., 2008), visto que esta classe é amplamente utilizada no tratamento de infecções por *Enterobacteriaceas* multirresistentes (DEINSTMANN et al., 2010).

A enzima carbapenemase possui grande chance de disseminação, pois os genes responsáveis por sua codificação localizam-se nos plasmídeos, que possuem grande capacidade de transferência e aquisição de genes de resistência, dificultando o controle de epidemias e

contribuindo para o aumento da prevalência da mortalidade por tais infecções (VERDI et al., 2016).

Dessa forma, a resistência da KPC às mais diversas classes de antimicrobianos, tais como, β -lactâmicos, aminoglicosídeos e fluorquinolonas, configura-se como um grande problema de saúde pública a ser solucionado, visto que o índice de mortalidade causado por essas infecções se aproxima de 50% (QUEIROZ et al., 2012). Por meio de estudos moleculares, a KPC já foi encontrada em variadas bactérias, sendo a KPC-1 isolada em *Klebsiella pneumoniae*, KPC-2 em *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Salmonella* entérica e *Enterobacter sp*; KPC-3 em *K. pneumoniae* e *Enterobacter cloacae*; KPC-4 não foi encontrada em nenhum teste (DEINSTIMANN et al 2010).

2.5 *Schinopsis brasiliensis* Engler

A caatinga compreende os estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, Sergipe e parte de Minas Gerais (IBGE, 2004). É um bioma extremamente importante, pois a sua distribuição ocorre somente no Brasil, representando 70% da cobertura vegetal do Nordeste (SILVA; SOUZA, 2018). Internacionalmente difundida, ocorre na Bolívia e Paraguai (SANTOS, 2013).

As plantas da caatinga possuem potencialidades diversas, entre elas: medicinais, madeireiras, frutíferas e forrageiras (KIILL, 2011). Porém, este é um dos biomas brasileiros que mais sofrem alterações devido às atividades humanas. Muito de sua biodiversidade já foi perdida e cerca de 19 espécies estão ameaçadas de extinção (BIODIVERSITAS, 2001).

Dentre as espécies ameaçadas de extinção, está a *Schinopsis brasiliensis* Engler (BIODIVERSITAS, 2001). Pertencente à família das Anacardiaceas, com distribuição pantropical, constituída de 80 gêneros e 600 espécies. Destes, 13 gêneros e 68 espécies são encontradas no Brasil. Dentre os gêneros, destaca-se o *Schinopsis*, que contem sete espécies. As de maior relevância econômica são: *S. brasiliensis* Engl, *S. haenklana*, *S. lorentzii* e *S. balansae* (SANTOS, 2013).

A espécie *Schinopsis brasiliensis* Engler é também popularmente conhecida como baraúna, braúna, braúna-sertão, braúna-parda ou chamacoco, no pantanal mato-grossense. Esta planta é muito comum no Nordeste brasileiro, sobretudo nas regiões de caatinga. Possui característica heliófita, xerófito, decídua (durante o período seco), com florações em períodos variáveis ao longo do ano (LORENZI H, 1998).

A baraúna é uma das árvores mais comuns na composição das paisagens vegetais do Nordeste (KIILL, 2011), apresentando grande potencial econômico, graças ao seu aproveitamento madeireiro. Porém, essa espécie também é amplamente utilizada na medicina popular, utilizada contra histeria, nervosismo, dor de dente e de ouvido, sendo ainda utilizada na medicina veterinária, como forrageira para caprinos e ovinos e no tratamento de verminoses, além do seu uso industrial em curtume, devido aos taninos presentes em sua casca (FIGUEIRÔA et al., 2005).

Na área medicinal, o seu extrato da casca ou folha apresenta composição fitoquímica variada e apresenta: albumina, alcaloide, antocianidina, antocianina, aurona, chalcona, flavona, flavonoides, flavonol, fenol, leucocianina, resina, saponina, tanino e xantona em grandes quantidades nesta planta (SANTOS, 2013).

Além disso, as folhas, os frutos e as cascas do caule são amplamente utilizados na medicina, com ação antidiarreica, antisséptica, antimicrobiana, anti-inflamatória e analgésica (ALBUQUERQUE, 2006). Estudos *in vitro* avaliam ações farmacológicas dessa planta com ação antioxidante, através de extratos das folhas (SARAIVA et al., 2011) e ação antimicrobiana, através do extrato de cascas (SILVA et al., 2012).

As árvores *Schinopsis brasiliensis* Engler (figura 2) podem variar quanto ao tamanho, mas geralmente apresentam de 12 a 15m de altura e 60cm de diâmetro, com ramos providos de espinhos fortes (ENGLER, 1879), tronco lenhoso, fuste curto, ramificação dicotômica, casca áspera e folhas pinadas com sete folíolos. São aromáticas e as flores são pequenas e brancas, suavemente perfumadas. O fruto é alado e as sementes são obovoides (SANTOS, 2013).

Figura 2: *Schinopsis brasiliensis* Engl.



Fonte: Sítio Baraúna. Disponível em: <https://sitiobarauna.com.br/> Acesso em: 11/03/2022.

3 METODOLOGIA

3.1 Amostras

As amostras vegetais de *Schinopsis brasiliensis* Engl foram coletadas em zona rural, a partir de espécimes adultas selecionadas, atendendo à época e o horário ideais para a coleta. A partir destas, foram produzidas exsiccatas das amostras coletadas, para comprovação de sua autenticidade.

3.2 Tecnologia de Obtenção dos Extratos Hidroalcoólicos

3.2.1 Extratos Hidroalcoólicos

As amostras da planta foram submetidas ao processo de secagem em estufa com renovação e circulação de ar, à temperatura de 40°C, até que haja estabilização da umidade. Os extratos hidroalcoólicos foram obtidos através do processo de maceração (a frio), em diferentes concentrações de água:etanol a 30%.

3.2.2 Extratos Sólidos

Os extratos sólidos passaram pela secagem, através da nebulização, em um aparelho *Spray Dryer*, utilizando estabilizantes farmacotécnicos.

3.3 Screening Microbiológico

3.3.1 Cepas microbianas

A atividade antimicrobiana dos extratos de *Schinopsis brasiliensis* Engl obtidos através da coleta de espécies vegetais foi avaliada utilizando-se cepas-padrão American Type Culture Collection (ATCC) de *Klebsiella pneumoniae*, disponibilizadas pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ – RJ) e obtidas a partir de isolados clínicos.

3.3.2 Preparação da Suspensão Microbiana

Antes do uso, o inóculo microbiano foi padronizado, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira V edição (2010) e no CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI, 2017).

3.3.3 Ensaio Microbiológico

Este ensaio foi realizado utilizando a técnica de microdiluição, baseada na técnica descrita no CLSI (2017).

3.3.4 Teste de susceptibilidade microbiana e determinação da concentração inibitória fracionada

Foram testados os extratos vegetais, em isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae*.

Os microorganismos foram cultivados em ágar Mueller Hinton a $37,0 \pm 1,0$ °C durante 24 horas e mantidos em tubos de ensaio contendo ágar BHI. A CMI (Concentração Mínima Inibitória) foi determinada utilizando-se o método de microdiluição, de acordo com os procedimentos recomendados pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2017). A padronização dos inóculos ocorreu em tubos, contendo 5mL de solução salina a 0,9% esterilizada. Foi realizado o ajuste da suspensão bacteriana, utilizando-se um espectrofotômetro de comprimento de onda de 625nm, equivalente a 105 UFC/ μ L, 100 μ L do extrato que foi diluído em série com caldo Mueller Hinton, esterilizado em uma placa de 96 poços para cada cepa estudada, 10 μ L do inóculo de cada microorganismo, foi adicionado em todos os poços em suas respectivas placas. Estas, por sua vez, foram incubadas a $37,0 \pm 1,0$ °C e o crescimento bacteriano foi indicado pela adição de 20 μ L da solução aquosa de resazurina (Sigma-Aldrich) a 0,01% com posterior incubação a $37,0 \pm 1,0$ °C.

As bactérias viáveis, reduziram o corante, havendo mudança de coloração de azul para rosa e a CIM foi definida como a menor concentração da substância que inibiu a mudança de coloração da resazurina. Foi utilizado o etanol 96% como controle negativo.

Foi procedido o ensaio de modulação da resistência, onde a CIM do antibiótico foi definida na presença de uma concentração sub-inibitória dos extratos (CIM/8). Foi realizado o cálculo da Concentração Inibitória Fracionada (CIF) para obtenção de um coeficiente que

indicou se a associação dos extratos vegetais com o antibiótico produziu efeito sinérgico ($FIC \leq 0,5$), indiferente ($4,0 > CIF > 0,5$), ou antagonista ($FIC > 4,0$), de acordo com a fórmula abaixo, descrita por Mackay et al. (2000).

$$CIF = \frac{\text{CIM do antibiótico em combinação com o extrato}}{\text{CIM do antibiótico isolado}}$$

Foram testados antibióticos de relevante papel no combate às infecções de origem bacterianas e de uso frequente na clínica médica.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados descritos na tabela 1, exibiram que os extratos isolados analisados, apresentaram atividade antimicrobiana frente a todas as cepas que foram testadas, com uma concentração inibitória mínima (CIM) efetiva do extrato da *Schinopsis brasiliensis* de 1,12mg/mL.

Após análise dos valores das CIM dos isolados do antibiótico gentamicina e os valores desta, combinados ao extrato, foi possível constatar que a associação do extrato da *S. brasiliensis* à gentamicina, apresentou dosagens significativamente menores sobre as cepas de *Klebsiella pneumoniae* ATT (CIF = 0,47), AMB 02 (CIF = 0,2), AMB 03 (CIF = 0,35), AMB 04 (CIF = 0,3), AMB 05 (CIF = 0,22), apontando efeitos sinérgicos à associação, quando comparados às dosagens do antimicrobiano testado de forma isolada. Porém, o antibiótico combinado ao extrato, testado frente às cepas *K. pneumoniae* AMB 01 (CIF = 0,75) e AMB 06 (CIF = 0,93) não apresentaram diferenças significativas frente à associação. Porém, mesmo que necessária a utilização de dosagens maiores para AMB 01 e AMB 06, comparado às outras cepas testadas, as dosagens da associação são expressivamente menores quando comparado ao antimicrobiano testado de maneira isolada.

Tabela 1 Concentração Inibitória mínima (CIM) do extrato isolados e em associação com Gentamicina sobre cepas de *Klebsiella pneumoniae*

Mecanismo Interpretação	CIM (mg/mL)			CIF	
	GEN	EX	COMBINADA		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>					
ATCC 259223	0,007	1,12	0,0033	0,47	SINÉRGICO
AMB 01	12,24	1,12	9,25	0,75	INDIFERENTE
AMB 02	15,21	1,12	0,31	0,2	SINÉRGICO
AMB 03	12,33	1,12	4,31	0,35	SINÉRGICO
AMB 04	7,25	1,12	2,11	0,3	SINÉRGICO
AMB 05	11,21	1,12	2,46	0,22	SINÉRGICO
AMB 06	2,1	1,12	1,95	0,93	INDIFERENTE

GEN: Gentamicina ; Ex: Extrato; CIF: Concentração Inibitória Fracionada.

Fonte: Elaborada pelo autor, 2022.

A partir dos resultados expostos na tabela 2, foi possível observar que o extrato isolado em análise, apresentou atividade antimicrobiana frente a todas as cepas que foram testadas, numa concentração efetiva mínima (CIM) de 1,12mg/ml.

Ao analisar o resultado da concentração inibitória fracionada (CIF), que indica a associação do extrato vegetal de *S. brasiliensis* com o antibiótico ceftriaxona frente às cepas de *K. pneumoniae*, obteve-se resultados sinérgicos nas cepas ATCC (CIF = 0,14), AMB 02 (CIF = 0,06), AMB 03 (CIF = 0,18), AMB 04 (CIF = 0,05) e AMB 06 (CIF = 0,18). Já frente às cepas AMB 01 (CIF = 0,73) e AMB 05 (CIF = 0,57), as dosagens apresentadas foram maiores, porém apresentaram resultados indiferentes frente à associação. Em todos os casos, de resultados sinérgicos e indiferentes, as dosagens da associação são significativamente menores quando comparados ao antimicrobiano testado isoladamente.

Tabela 2 Concentração Inibitória mínima (CIM) do extrato do isolados e em associação com Cefritiaxona, sobre cepas *Klebsiella pneumoniae*

Mecanismo Interpretação	CIM (mg/mL)			CIF	
	CTX	EX	COMBINADA		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>					
ATCC 259223	0,005	1,12	0,0007	0,14	SINÉRGICO
AMB 01	16,33	1,12	12,00	0,73	INDIFERENTE
AMB 02	13,69	1,12	0,90	0,06	SINÉRGICO
AMB 03	22,32	1,12	4,17	0,18	SINÉRGICO
AMB 04	21,02	1,12	1,24	0,05	SINÉRGICO
AMB 05	19,76	1,12	11,25	0,57	INDIFERENTE
AMB 06	13,5	1,12	2,52	0,18	SINÉRGICO

CTX: Cefritiaxona; Ex: Extrato; CIF: Concentração Inibitória Fracionada.

Fonte: Elaborada pelo autor, 2022.

Através da tabela 3, foi possível observar que o extrato bruto isolado em análise apresentou atividade antimicrobiana contra todas as cepas testadas, exibindo concentração mínima inibitória de 1,12 mg/mL.

Analisando os resultados obtidos, tem-se que todas as cepas ambulatoriais testadas, apresentaram efeitos sinérgicos à combinação de meropenem e do extrato vegetal de *S. brasiliensis*. AMB 01 (CIF = 0,32), AMB 02 (CIF = 0,32), AMB 03 (CIF = 0,17), AMB 04 (CIF = 0,12), AMB 05 (CIF = 0,10) e AMB 06 (CIF = 0,28), apresentando dosagens combinadas significativamente menores quando testadas com os antibióticos isolados. Porém,

frente à cepa ATCC o resultado da CIF = 0,92, tem-se que a dosagem da combinação não obteve menor concentração do que quando testado o antimicrobiano de modo isolado, desse modo, a associação possui efeito indiferente.

Tabela 3 Concentração Inibitória mínima (CIM) do extrato isolado e em associação com Meropenem, sobre cepas de *Klebsiella pneumoniae*

Mecanismo Interpretação	CIM (mg/mL)			CIF	
	MER	EX	COMBINADA		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>					
ATCC 259223	0,005	1,12	0,0046	0,92	INDIFERENTE
AMB 01	15,32	1,12	5,00	0,32	SINÉRGICO
AMB 02	10,63	1,12	3,48	0,32	SINÉRGICO
AMB 03	12,21	1,12	5,07	0,17	SINÉRGICO
AMB 04	7,09	1,12	0,91	0,12	SINÉRGICO
AMB 05	12,09	1,12	1,24	0,10	SINÉRGICO
AMB 06	12,51	1,12	3,60	0,28	SINÉRGICO

MER: Meropenem; EB: Extrato bruto; CIF: Concentração Inibitória Fracionada.

Fonte: Elaborada pelo autor, 2022.

Comparando os resultados obtidos nas 3 tabelas acima, é possível perceber que os resultados sinérgicos foram externados de modo mais pronunciado na presença do antibiótico da classe dos beta lactâmicos, do grupo das carbapenens, o meropenem, quando combinado ao extrato na mesma CIM de 1,12 mg/mL. Na tabela 3, é possível observar que a concentração combinada que obteve efeito sinérgico foi expressivamente menor do que a concentração do antimicrobiano quando testado isolado.

O uso universal de plantas é validado cientificamente para os mais diversos efeitos medicinais, incluindo seu uso como agentes antibacterianos (POZETTI et al., 1972). A associação feita entre produtos naturais e antimicrobianos usados na clínica tem demonstrado que essa junção age de forma sinérgica, resultando numa melhor atividade antimicrobiana contra diversas cepas multirresistentes (ALENCAR et al, 2015).

São vários os mecanismos através dos quais os extratos de plantas medicinais poderão inibir o crescimento microbiano, o que é parcialmente explanado através da natureza hidrofóbica de alguns elementos químicos. Estes, por sua vez, podem atuar interagindo com a bicamada lipídica da membrana celular, afetando a cadeia respiratória e síntese de energia ou

celular. Para alcançar tais mecanismos de ação, faz-se uma associação entre um agente antimicrobiano, com um extrato vegetal abaixo da concentração inibitória, sendo aplicado diretamente no meio (TINTINO et al, 2013).

Nascimento et al. (2000) avaliaram a atividade antibacteriana de vários extratos vegetais e botânicos contra bactérias sensíveis e resistentes a antibióticos. Nesse caso, a fabricação de novos agentes antibacterianos contra esses microrganismos é estabelecida através de pesquisas com produtos naturais. (MESSIAS et al. 2018).

Os resultados sinérgicos obtidos na tabela 3, que descreve a ação da CIM 0,0046 mg/mL da *S. brasiliensis* em associação com o antibiótico meropenem frente as cepas de *K. pneumoniae* ATCC e AMB, quando comparados aos resultados obtidos por Pereira (2019), realizados com cepas *K. pneumoniae* AMB em associação com extrato bruto da braúna, conseguiu inibir numa concentração de 1,6 mg/mL e o extrato associado ao antibiótico amoxicilina, conseguiu inibir numa concentração de 0,8 mg/mL. Porém, não conseguiram obter resultados superiores aos estudos da *S. brasiliensis* 0,0046 mg/mL, pois o sinergismo obtido no presente trabalho, foi mais complementado, uma vez que a CIM é expressivamente menor.

Através dos resultados obtidos por Saraiva et al. (2011), a partir de um estudo antimicrobiano das frações das folhas de *S. brasiliensis* frente às bactérias Gram positivas e Gram negativas, considerando os parâmetros de Alves et al. (2000), apresentaram-se como muito ativo e ativo na atividade antimicrobiana, em particular, frente às cepas de *E. coli* e *S. aureus*, incluindo *S. aureus* multirresistentes. Desse modo, foi possível observar uma importante ação aditiva e sinérgica, ainda que as CMI apresentadas, não foram valores classificados como sensíveis.

Sendo assim, os estudos realizados por Saraiva et al. (2011), corroboram os resultados obtidos neste trabalho quanto à atividade antimicrobiana da *Schinopsis brasiliensis*, em suas mais diversas formas exploradas. Tais resultados foram promissores e impulsionam pesquisas futuras, pois sabe-se que as doenças infecciosas bacterianas causam grande preocupação à saúde pública global, e as plantas medicinais são, portanto, um meio promissor de tratamento dessas infecções, devido às suas ricas fontes de atividade antimicrobiana e baixo custo (Debalke et al., 2018).

Estudos realizados por Lima-Saraiva et al., em 2017, analisaram que a atividade antimicrobiana do extrato vegetal de *Schinopsis brasiliensis* foi avaliada determinando a pequena quantidade de substâncias necessárias para inibir o crescimento de microrganismos (CIM). Esse extrato inibiu o crescimento bacteriano em todos os microrganismos testados em

concentrações variando de 12,5 a 0,39 mg/mL. Assim, o extrato em estudo apresentou atividade antibacteriana, principalmente relacionada à inibição do crescimento.

Na literatura, existem estudos que comprovam essa atividade, como o trabalho realizado com o extrato metanólico seco da folha de *Schinopsis brasiliensis* em que mostrou boa atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas. A pesquisa de novos antibióticos a partir de plantas medicinais é uma temática importante a ser estudada, devido à crescente incidência de múltiplos microrganismos patogênicos resistentes a medicamentos que estão atualmente em uso clínico (LIMA-SARAIVA et al., 2017).

Em 2015, Souza desenvolveu um estudo utilizando micropartículas de quitosana carregadas com extrato vegetal de *Schinopsis brasiliensis* Engler. Foi realizada uma triagem de quatro amostras de *S. brasiliensis*, nas quais foi possível observar que todas apresentaram CIM de maiores valores (0,25–0,50 mg/mL) do que a solução de clorexidina, utilizado como controle positivo, uma vez que esta droga é considerada o antimicrobiano padrão ouro em odontologia (0,06 mg/mL), contra *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

Além disso, observou-se ainda, que apenas o CMSb4 e a clorexidina mostraram atividade antimicrobiana frente à bactéria *Enterococcus faecalis* (valores de CIM de 0,50 e 0,12 mg/mL, respectivamente). Relatos da literatura, estudaram o potencial antimicrobiano de produtos naturais contra *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, obtendo valores de CIM variando de 0,07 a 2,50 mg/mL, desse modo, os resultados obtidos por Souza (2015) apresentaram atividade biológica em uma faixa semelhante a estes.

Foram testados antibióticos sintéticos utilizados na clínica, como gentamicina e penicilina. Estas, por sua vez, apresentaram valores de CIM variando entre 0,62 e 1,00 mg/mL, respectivamente. Assim, esses resultados destacam o potencial promissor do CMSb como agente antimicrobiano (SOUZA, 2015).

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que o objetivo geral de avaliar a atividade antibacteriana do extrato da baraúna frente à *K. pneumoniae* e determinar seu potencial modulador como forma de intensificar o efeito dos antimicrobianos frente aos organismos que apresentam resistência bacteriana, foi atendido, pois o trabalho conseguiu demonstrar os efeitos causados por essa associação. Do mesmo modo, os objetivos específicos de obtenção do extrato da baraúna e determinação da CIM do extrato vegetal e dos antibióticos e da CIF dessa associação, foram atendidos, pois todos esses resultados foram obtidos e demonstrados ao longo do trabalho.

A presente pesquisa partiu da hipótese de que a associação do extrato vegetal da baraúna, associado a antibióticos utilizados na clínica médica, poderia apresentar sinergismo no tocante ao tratamento de infecções bacterianas, sobretudo frente àquelas bactérias que apresentavam resistência a esses antibióticos, utilizada, neste caso, a *Klebsiella pneumoniae*. Essa hipótese foi confirmada ao longo dos resultados obtidos pela presente pesquisa, pois a associação do extrato vegetal com os antibióticos configura-se como uma possível alternativa no tratamento dessas infecções, devido ao sinergismo obtido em grande parte dos casos testados.

Através dos resultados obtidos e demonstrados ao longo do trabalho e de dados da literatura, foi possível observar que a associação de fármacos ao extrato vegetal, obteve efeito sinérgico, apresentando concentrações expressivamente menores do que a concentração do antimicrobiano de modo isolado, resultando numa melhor atividade antimicrobiana contra cepas multirresistentes.

Desse modo, constata-se que o extrato vegetal da *S. brasiliensis* apresenta efeito antibacteriano, sendo essa uma característica conhecida e já utilizada pela medicina popular e de conhecimento da comunidade científica. Por fim, observa-se que essa ação pode ser ainda melhor aproveitada, quando associada a antibióticos sintéticos utilizados na clínica médica, proporcionando uma maior ação e efetividade na terapêutica.

Por fim, conclui-se que os estudos da atividade antimicrobiana e moduladora da *Schinopsis brasiliensis* frente à *Klebsiella pneumoniae* obtiveram resultados promissores e fornecem dados suficientes para que as pesquisas nesta temática tenham continuidade, sendo necessários estudos futuros, tais como estudos toxicológicos, objetivando cada vez mais a tentativa de tornar possível a associação do extrato vegetal aos fármacos e o surgimento de novas opções terapêuticas que aumentem a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, U. P. Re-examining hypotheses concerning the use and knowledge of medicinal plants: a study in the Caatinga vegetation of NE Brazil, *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, v. 2, p. 30, 2006.
- ALENCAR, L.C.B.; CHAVES, T.P.; SANTOS, J. DA S.; NOBREGA, F.P.; ARAUJO, R.M.; SANTOS, L. D.; FELISMINO, C.; MEDEIROS A.C. Efeito modulador do extrato de plantas medicinais do gênero *Spondias* sobre a resistência de cepas de *Staphylococcus aureus* à Eritromicina. *Rev. Ciênc. Farm. Básica. Apl.*, 2015;36(1):111-116.
- ALMEIDA, Valber Elias de. **Classificação de bactérias utilizando imagens digitais e SPALDA**. 2014. 48 f. TCC (Graduação) - Curso de Química Industrial, Centro de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2014.
- ALVES, T.M.A. et al. Biological Screening of Brazilian Medicinal Plants. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v.95, n.3, p.367-73, 2000.
- ARAÚJO, Layanne Sthefany de Andrade. **Identificação de bactérias isoladas do solo semiárido paraibano: avaliando seu potencial probiótico**. 2017. 63 f. TCC (Graduação) - Curso de Ciências Biológicas, Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba, João Pessoa, 2017.
- BIODIVERSITAS, 2001. Espécies da flora ameaçada e presumivelmente ameaçada de Minas Gerais, por bioma e categoria de ameaça. Disponível em <https://www.biodiversitas.org>. Acesso em: 06 de março 2022.
- CARVALHO, Paulo Ernani Ramalho. **Comunicado Técnico 222: braúna-do-sertão schinopsis brasiliensis**. Braúna-do-Sertão *Schinopsis brasiliensis*. 2009. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/578550/1/CT222.pdf>. Acesso em: 20 fev. 2022.

COELHO JÚNIOR, João Batista Lopes; MEDRADO, Lendro; SANTOS, Douglas Pereira dos; NOGUEIRA, Joseli Maria da Rocha. Microbiologia em quadrinhos: uma tarde com a Escherichia coli Microbiology in comics: an afternoon with Escherichia coli. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 3, p. 328-336, set. 2020. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/revista-rbac/4-5/>. Acesso em: 30 jun. 2022.

COSTA, Anderson Luiz Pena da; SILVA JUNIOR, Antonio Carlos Souza. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (Unifap)**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 45, 23 ago. 2017. Universidade Federal do Amapá. <http://dx.doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>.

CORREIA, Izabelly Gonçalves de Andrade. **Agentes bacteriológicos envolvidos em infecções do trato urinário: uma pesquisa a partir de prontuários clínicos em Campina Grande PB**. 2018. 38 f. TCC (Graduação) - Curso de Ciências Biológicas, Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2018.

DA COSTA, A.L.P. e JUNIOR, A.C.S.S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Est. Cient. (UNIFAP)*, Macapá, v. 7, n. 2, p. 45-57, maio/ago. 2017.

Debalke, D., Birhan, M., Kinubeh, A., & Yayeh, M. (2018). Assessments of Antibacterial Effects of Aqueous - Ethanolic Extracts of *Sida rhombifolia*'s Aerial Part. *The Scientific World Journal*, (Artigo ID 8429809), 1-8.

Dienstmann R, Picoli SU, Meyer G, Schenkel T, Steyer J. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. *J Bras Patol Med Lab* [Internet]. 2017.

DIENSTMANN, S.U.; PICOLI, G.; MEYER, T.; SCHENKE, J.; STEYER. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar.. *J. Bras. Patol. Med. Lab*, v. 46 • n. 1 • p. 23-27 • fevereiro 2010.

ENGLER, A. Anacardiaceae. **Flora brasilienses**, v.12, n.2, p.367-418, 1879.

FRANCISCO, Gabriela Rodrigues. **Análise do genoma completo de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC-2 isoladas do meio ambiente e ambiente hospitalar.** 2018. 182 f. Tese (Doutorado) - Curso de Doutorado em Ciências, Programa de Pósgraduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2018. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/08/996461/tese-versao-final-gabriela-francisco.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2022.

FIGUERÔA, J. M.; PAREYN, F. G. C.; DRUMOND, M. A.; ARAÚJO, E. L. Madeiras. In: SAMPAIO, E. V. S. B.; PAREYNS, F. G. C; FIGUEIRÔA, J. M.; JUNIOR, A. G. S. (Eds.). *Espécies da flora nordestina de importância econômica potencial*. Recife: Associação Plantas do Nordeste, 2005. p.101-134.

FLORA DO BRASIL 2020 em construção. Anacardiaceae. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: . Acesso em: 11 Out. 2017.

GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, [S.L.], v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422010000300035>.

Haraguchi T. Antibióticos: classificação geral. Rev Bras Med [Internet] 2010.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Mapa de biomas e de vegetação. 2004.

KANO, Cecilia Hissami. **DISSEMINAÇÃO DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* CARBAPENEMASE (KPC): REVISÃO EPIDEMIOLÓGICA.** 2020. 38 f. Monografia (Doutorado) - Curso de Especialização-Vigilância Laboratorial em Saúde Pública, Adolfo Lutz- Unidade do Centro de Formação de Recursos Humanos Para O Sus/Sp, São Paulo, 2020. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/11/1128729/programa-2-cecilia-hissami-kano.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2022.

KIILL, L. H. P.; LIMA, P. C. F. Plano de manejo para espécies da Caatinga ameaçadas de extinção na Reserva Legal do Projeto Salitre. Petrolina: Embrapa Semiárido, 2011. 55p. (Embrapa Semiárido. Documentos, 243).

LAGIER, Jean-Christophe; DUBOURG, Grégory; MILLION, Matthieu; CADORET, Frédéric; BILEN, Melhem; FENOLLAR, Florence; LEVASSEUR, Anthony; ROLAIN, Jean-Marc; FOURNIER, Pierre-Edouard; RAOULT, Didier. Culturing the human microbiota and culturomics. **Springer Nature**, Marseille, France, v. 16, n. 2, p. 540-550, set. 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0041-0>. Acesso em: 30 jun. 2022.

LEVINSON, Warren. **Microbiologia Médica e Imunologia**. 13^a. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. 800 p.

LIMA, Camila Correa; BENJAMIM, Sandra Cristina Calixto; SANTOS, Rosana Francisco Siqueira dos. MECANISMO DE RESISTÊNCIA BACTERIANA FRENTE AOS FÁRMACOS: UMA REVISÃO. **Cuidarte Enfermagem**, Campinas, v. 1, n. 11, p. 105-113, jun. 2017. Disponível em: http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2017v1/15%20Artigo_Mecanismo%20resist%C3%Aancia%20bacteriana%20a%20antibi%C3%B3ticos_27-07-17.pdf. Acesso em: 08 mar. 2022.

LIMA-SARAIVA, Sarah Raquel Gomes de; OLIVEIRA, Fernanda Granja da Silva; OLIVEIRA JUNIOR, Raimundo Gonçalves de; ARAÚJO, Camila de Souza; OLIVEIRA, Ana Paula de; PACHECO, Alessandra Gomes Marques; ROLIM, Larissa Araújo; AMORIM, Elba Lúcia Cavalcanti de; CÉSAR, Francine Celise Siqueira; ALMEIDA, Jackson Roberto Guedes da Silva. Chemical Analysis and Evaluation of Antioxidant, Antimicrobial, and Photoprotective Activities of *Schinopsis brasiliensis* Engl. (Anacardiaceae). **The Scientific World Journal**. Petrolina, p. 81-91. out. 2017. Disponível em: <https://downloads.hindawi.com/journals/tswj/2017/1713921.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2022.

LORENZI, H. Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas do Brasil. Nova Odessa: Plantarum, 1998. 352p.

LOUREIRO, Rui João; ROQUE, Fátima; RODRIGUES, Antônio Teixeira; HERDEIRO, Maria Teresa; RAMALHEIRA, Elmano. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, Lisboa, v. 1, n. 34, p. 77-84, 2016. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S087090251500067X?token=DE654B4787D8EA41FE5C1FDF096B0307E49DF9082E4FFA6D7871C36A67198C367F98DC3040512DC255CFB70475805F9D&originRegion=us-east-1&originCreation=20220309211513>. Acesso em: 09 mar. 2022.

MAIA, G. N. Caatinga: árvores e arbustos e suas utilidades. São Paulo: D & Z. Computação gráfica, 2004. 413p.

Marquioti CMJ, Lanes LC, Castro GFP. Uso irracional de antibióticos na infância: contribuição do profissional farmacêutico para a promoção da saúde. Rev Transformar [Internet]. 2015.

MESSIAS, N. L.; RIBEIRO, A.P.; FÔNSECA N.F.; LIMA, P. N. D.; FELISMINO. C. Avaliação da atividade antimicrobiana e moduladores de extrato etanólico nebulizados de folhas da *Momordica charantia* L frente a cepas bacterianas multirresistentes. Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde, 2018- Livro resumos.

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.

Mostachio A. Characterization of carbapenems and outer membrane proteins of carbapenems *Acinetobacter* resistant spp. Isolates from blood. Dissertation of the master's Program of Infections and Parasitic Diseases. Faculdade de Medicina. São Paulo, 2010.

MOTA, Rinaldo Aparecido; SILVA, Karla Patrícia Chaves da; FREITAS, Manuela Figueiroa Lyra de; PORTO, Wagner José Nascimento; SILVA, Leonildo Bento Galiza da. Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresidência bacteriana. **Revista**

Usp, São Paulo, v. 42, n. 6, p. 465-470, nov. 2005. Disponível em:

<https://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/26406/28189>. Acesso em: 09 mar. 2022.

Nascimento GGF, Locatelli J, Freitas PCD, Silva GL 2000. Antibacterial activity of plant extract and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. *Braz J Microbiol* 31: 247-256.

ORTEGA-CISNEROS, Margarita; MORAS-VILLELA, Victoria Leilani; DELGADO-BAÑUELOS, Angélica; MADRIGAL-BEAS, Ileana Maria; AGUILAR-CHÁVEZ, Yoal; OCHOA-GARCÍA, Itzel Vianey; CHÁVEZ-MELÉNDEZ, Miguel Ángel; GÓMEZ-HERNÁNDEZ, Noemí. Alergia à penicilina. **Revista Alergia México**, [s. l], v. 69, p. 81-83, 2022.

ORÚS, P. et al. Increasing Antibiotic Resistance in Preservative-Tolerant Bacterial Strains Isolated from Cosmetic Products. *International Microbiology*, n.18, p. 51-59, 2015.

PEREIRA, Paulo Sérgio da Silva. **PROSPECÇÃO QUÍMICA E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO EXTRATO ETANÓLICO DAS FOLHAS DE *Schinopsis brasiliensis* ENGL.** 2019. 48 f. TCC (Graduação) - Curso de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco- Ufrpe, Serra Talhada, 2019.

PERNA, Thaíssa Daulis Gonçalves da Silva; PUIATTI, Mariane Araújo; PERNA, Driss Hallabi; PEREIRA, Nayara Maria Martins; COURI, Maíra Gouvêa; FERREIRA, Cristiane Marcos Dias. Prevalência de infecção hospitalar pela bactéria do gênero klebsiella em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, Juiz de Fora, v. 2, n. 13, p. 119-123, jun. 2015. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2015/v13n2/a4740.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2022.

PIMENTEL, Joana Carolina da Silva; URTIGA, Virginia Leyla dos Santos Costa; BARROS, Samara Andréia de; SILVA, Renata Kelly dos Santos e; CARVALHO, Rhanna Emanuela Fontelene Lima de; PEREIRA, Francisco Gilberto Fernandes. Perfil dos erros nas prescrições e no aprazamento de antibacteriano. **Journal Of Nursing And Health**. Picos, p. 1-13. 05 out. 2020. Disponível em:

<https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/enfermagem/article/view/18934/11923>. Acesso em: 27 jun. 2022.

POZETTI, G.L. et al. Determinação da atividade antimicrobiana de plantas brasileiras. *Revista da Faculdade de Farmácia e Odontologia*, v.6, p.29-33, 1972.

PRADO, M.C.G.; BARBOSA, D.C.A.; ALVES, J.L.H. Aspecto Morfo-Estruturais da Unidade de Dispersão de *Schinopsis brasiliensis* Engl. “Baraúna” (Anacardiaceae). *Boletim da Sociedade Broteriana de Coimbra*, v.67, n.2, p.187-97, 1995.

QUEIROZ, G.M.; SILVA, L.A.M; PIETRO R.C.L.R.; SALGADO H.R.N. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis Microbial multi-resistance and available therapeutic options *Ver. Bras. Clin. Med. São Paulo*, 2012 mar-abr;10(2):132-8.

SANTANA, Rosane da Silva; SILVA, Naiana Maria Diogo da; SOUSA, Teresa Raquel de Carvalho Castro; DIAS, Samya Raquel Soares; SILVA, Igor Almeida; SILVA, Aline dos Santos. Fatores relacionados à infecção por *Klebsiella pneumoniae* em um hospital privado. **Revista Online de Pesquisa Cuidado É Fundamental**, [s. l], v. 13, p. 757-762, dez. 2021. Acesso em 27 jun. 2022.

SANTOS, Edvania Emanuelle Pinheiro. **Síntese e avaliação da atividade antibacteriana de derivados de 2-cianoacetamida**. 2017. 59 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Departamento de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2017.

SANTOS, Neusa de Queiroz. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [S.L.], v. 13, n. , p. 64-70, 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-07072004000500007>.

SANTOS, Ravelly Lucena. **Desenvolvimento de um dentifrício a partir de extrato nebulizado de *Schinopsis brasiliensis* Engler**. 2013. 147 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2013. Disponível em: file:///C:/Users/Sabrina/Downloads/PDF%20-%20Ravelly%20Lucena%20Santos.pdf. Acesso em: 15 mar. 2022.

Saraiva AM, Castro RHA, Cordeiro RP, Peixoto Sobrinho TJS, Castro VTNA, Amorim ELC, Xavier HS, Pisciotano MNC. In vitro evaluation of antioxidant, antimicrobial and toxicity

properties of extracts of *Schinopsis brasiliensis* Engl. (Anacardiaceae). *Afr. J Pharm Pharmacol.* 2011;5:1724–31.

SILVA, A.A. Beta-lactamases de espectro ampliado (esbl) produzido por enterobactérias: mecanismos de ação, diagnóstico, e controle. Trabalho de conclusão de curso apresentada ao Programa de Pós-graduação em Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais. 2015.

SILVA, Ana Hosana da; COSTA, Aline Marta de Medeiros; PINHEIRO3, Ana Cristina Dantas; ALVES, Maciel da Costa; SILVA, Kiriaki Nurit. REVISÃO DAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE *Schinopsis brasiliensis* Engler, ESPÉCIE NATIVA DA CAATINGA. **II Conidis**, Cuité, v. 2, n. 12, p. 1-11, 2018.

Silva CHPM, Neufeld PM. Bacteriologia e micologia para o laboratório clínico. In: Silva CHPM, Neufeld PM. Rio de Janeiro: Revinter; 2006. p. 18-20.

SILVA, Denilça Souto; SOUZA, Danilo Diego de. POTENCIALIDADES DA BARAÚNA (*SCHINOPSIS BRASILIENSIS* ENGL.) E AMEAÇA DE EXTINÇÃO. In: IV WORKSHOP NACIONAL DE MEIO AMBIENTE E SUSTENTABILIDADE NOS TERRITÓRIOS SEMIÁRIDOS, 4., 2018, Petrolina. **POTENCIALIDADES DA BARAÚNA (*SCHINOPSIS BRASILIENSIS* ENGL.) E AMEAÇA DE EXTINÇÃO**. Petrolina: Isbn, 2013. p. 1-7.

Disponível em:

https://www.researchgate.net/profile/DdSouza/publication/341164078_Potencialidades_da_barauna_Schinopsis_brasiliensis_Engl_e_ameaca_de_extincao/links/5eb1acd345851592d6bd39f2/Potencialidades-da-barauna-Schinopsis-brasiliensis-Engl-e-ameaca-de-extincao.pdf.

Acesso em: 15 mar. 2022.

SIVA, Eliana Lacerda da; SILVA, Marcela Souza da; AOYAMA, Elisângela de Andrade; SOUZA, Rafael Assunção Gomes de. *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* CARBAPENAMASE (KPC): BACTÉRIA MULTIRRESISTENTE A ANTIBIÓTICOS. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, [s. l], v. 1, n. 1, p. 62-66, 2019. Disponível em:

<https://revistarebis.rebis.com.br/index.php/rebis/article/view/3/2>. Acesso em: 11 mar. 2022.

Silva MSP, Brandão DO, Chaves TP, Formiga Filho ALN, Costa EMMB, Santos VL, Medeiros ACD. Study Bioprospecting of-Medicinal Plant Extracts of the Semi-arid Northeast: Contribution to the Control of Oral Microorganisms. Evidence-Based Compl Alternat Med. 2012;doi:10.1155/2012/681207.

SOUZA, Pedro Henrique Sette de. **Potencial de extratos da *Schinopsis brasiliensis* Engl. para desenvolvimento de produtos odontológicos.** 2015. 137 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Odontologia, Odontologia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2015.

TINTINO. S.R.; FRANCISCO. A.B.C.; KARLA K.A.S.; GLAUCIA M M G, CELESTINA S.S.E.; EDINARDO F,F,M.; MARIA F. B. M.B.; JACQUELINE C. A.; JOSÉ G.M. COSTA²,M.; AUDILENE F.; HENRIQUE D.M.C.; Atividade moduladora de extratos etanólico e hexânico de raiz de *Costus cf. arabicus* sobre drogas antimicrobianas. R. bras. bioci. porto alegre, v. 11, n. 2, p. 157-162, abr./jun. 2013

TRABULSI, Luiz Rachid; ALTERTHUM, Flávio. **Microbiologia.** 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2004. 665 p.

Velásquez J, Hernández R, Pamo O, Candiotti M, Pinedo Y, Sacsquispe R, et al. *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenemes: primer caso de carbapenemasa tipo KPC en Perú. Rev Soc Peru Med Interna [Internet]. 2013.

VERDI, C.M.; ZIMMERMANN, C.E.P.; ANDRADE, E.N.C.; LEDUR, P.C.; VELASQUEZ P.G. Detecção laboratorial dos mecanismos de resistência da *klebsiella pneumoniae*: uma revisão. Rev. Sau. Int., v.9, n. 17 (2016).

VIEIRA, Darlene Ana de Paula. *Microbiologia Geral / Darlene Ana de Paula Veira, Nayara Cláudia de Assunção Queiroz.* – Inhumas: IFG; Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, 2017. 100 p.

WALDMAN, Eliseu Alves; SATO, Ana Paula Sayuri; FORTALEZA, Carlos Magno Castelo Branco. Doenças Infecciosas: das Endemias Rurais às Modernas Pandemias (1980-2010). In: MONTEIRO, Carlos Augusto; LEVY, Renata Bertazzi. **Velhos e Novos Machos da Saúde no Brasil: de Geisel a Dilma.** São Paulo: Hucitec Editora - Nupens/Usp, 2016. p. 234-311.

Disponível em:

https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/6078894/mod_resource/content/2/Doen%C3%A7as%20infecciosas%20no%20Brasil%20das%20endemias%20rurais%20%C3%A0s%20modernas%20pandemias.pdf. Acesso em: 27 jun. 2022.