

MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **2**



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Atena
Editora

Ano 2021

MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **2**



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Atena
Editora

Ano 2021

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Fernando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalves de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miraniide Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andrezza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Me. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa

Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFGA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lúvia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos

Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Medicina: aspectos epidemiológicos, clínicos e estratégicos de tratamento 2

Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Giovanna Sandrini de Azevedo
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 Medicina: aspectos epidemiológicos, clínicos e estratégicos de tratamento 2 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-062-6

DOI 10.22533/at.ed.626211205

1. Medicina. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título.

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

APRESENTAÇÃO

De forma geral sabemos que a Epidemiologia “é a ciência que tem como foco de estudo a distribuição e os determinantes dos problemas de saúde – assim como seus fenômenos e processos associados - nas populações humanas”. Ousamos dizer que é a ciência básica para a saúde coletiva, principal ciência de informação de saúde, fornecendo informações substanciais para atividades que envolvem cuidado, promoção de saúde, prevenção e/ou terapia pós dano ou pós adoecimento, envolvendo escuta, diagnóstico e orientação/tratamento.

As Ciências médicas são o campo que desenvolve estudos relacionados a saúde, vida e doença, formando profissionais com habilidades técnicas e atuação humanística, que se preocupam com o bem estar dos pacientes, sendo responsáveis pela investigação e estudo da origem de doenças humanas. Além disso, buscam proporcionar o tratamento adequado à recuperação da saúde.

Ressaltamos com propriedade que a formação e capacitação do profissional da área médica parte do princípio de conceitos e aplicações teóricas bem fundamentadas desde o estabelecimento da causa da patologia individual ou sobre a comunidade até os procedimentos estratégicos paliativos e/ou de mitigação da enfermidade.

Portanto, esta obra apresentada aqui em seis volumes, objetiva oferecer ao leitor (aluno, residente ou profissional) material de qualidade fundamentado na premissa que compõe o título da obra, ou seja, identificação de processos causadores de doenças na população e conseqüentemente o tratamento. A identificação, clínica, diagnóstico e tratamento, e conseqüentemente qualidade de vida da população foram as principais temáticas elencadas na seleção dos capítulos deste volume, contendo de forma específica descritores das diversas áreas da medicina,

De forma integrada e colaborativa a nossa proposta, apoiada pela Atena Editora, consegue entregar ao leitor produções acadêmicas relevantes desenvolvidas no território nacional abrangendo informações e estudos científicos no campo das ciências médicas. Finalmente destacamos que a disponibilização destes dados através de uma literatura, rigorosamente avaliada, fundamenta a importância de uma comunicação sólida e relevante na área médica.

Desejo uma excelente leitura a todos!

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

A DIFERENCIAÇÃO *IN VITRO* DE CÉLULAS-TRONCO DE MEMBRANA AMNIÓTICA E TECIDO ADIPOSEO EM CÉLULAS DE LINHAGEM MIOGÊNICA: UMA REVISÃO DOS MÉTODOS DE INDUÇÃO E REVELAÇÃO

Luca Fortes Furtado de Mendonça

Rosana Bizon Vieira Carias

DOI 10.22533/at.ed.6262112051

CAPÍTULO 2..... 10

ABORDAGEM INTEGRATIVA SOBRE OS FATORES DE RISCO DA PSORÍASE E SUAS COMPLICAÇÕES

Ramilli de Araújo Pegado

Túlio Maranhão Neto

Renê Maciel de Sousa Neto

Victoria Thamirys Costa Vilaça

Milena Nunes Alves de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.6262112052

CAPÍTULO 3..... 23

ANTICORPOS MONOCLONAIS: HISTÓRICO, ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Emerson Lucena da Silva

Celina de Jesus Guimarães

Priscilla Nascimento dos Santos

Raquel Nascimento da Silva Roriz

DOI 10.22533/at.ed.6262112053

CAPÍTULO 4..... 40

ASPECTOS PSICOPATOLÓGICOS DE PESSOAS QUE SOFRERAM VIOLÊNCIA SEXUAL NA VIDA ADULTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Rafael da Silva Pereira Lima

Fernanda Garcia Varga de Sobral

Tamara Melnik

Marco de Tubino Scanavino

DOI 10.22533/at.ed.6262112054

CAPÍTULO 5..... 53

AVALIAÇÃO DA TAXA DE INCIDÊNCIA DE HEPATITE B NO BRASIL, ENTRE O PERÍODO DE 2009 A 2018

Victor de Lima Lacerda

Felipe Xavier Camargo

DOI 10.22533/at.ed.6262112055

CAPÍTULO 6..... 57

CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DAS NEOPLASIAS E LESÕES PRÉ-MALIGNAS DO TRATO GASTROINTESTINAL EM UM MUNICÍPIO DO SUDOESTE GOIANO:

ANÁLISE DE 10 ANOS

Leana Ferreira Crispim
Anna Karollinna Pimenta de Paula
Marília Carneiro Viana
Érica Rezende Pereira
Severino Correia do Prado Neto

DOI 10.22533/at.ed.6262112056

CAPÍTULO 7..... 69

ENDOMETRIOSE: DOS SINTOMAS AO TRATAMENTO

Marcella Azevedo Fernandes
Sheila Nascimento de Souza Borges
Aroldo Vieira de Moraes Filho

DOI 10.22533/at.ed.6262112057

CAPÍTULO 8..... 81

ESTRESSE E DEPRESSÃO NO IDOSO: O PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO ASSOCIADO A INFLAMAÇÃO CRÔNICA

Ivo Emilio da Cruz Jung
Ivana Beatrice Mânica da Cruz
Joana Rosa Rodrigues
Wellington Claudino Ferreira
Barbara O. Turra
Euler Esteves Ribeiro
Thamara Graziela Flores
Fernanda Barbisan

DOI 10.22533/at.ed.6262112058

CAPÍTULO 9..... 102

FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE LESÃO POR PRESSÃO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Julianna Thamires da Conceição
Elizama Costa dos Santos Sousa
Polyana Coutinho Bento Neri
Cássio Nunes Brasileiro
Jessica de Moura Caminha
Rosane da Silva Santana
Paula Lima da Silva
Joseneide Barbosa de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.6262112059

CAPÍTULO 10..... 116

IRISINA, O HORMÔNIO PRODUZIDO NA ATIVIDADE FÍSICA ATUANDO NA DOENÇA MAL DE ALZHEIMER

Guilherme Vilela Rezende
Lorena Motta da Silva
Flávia Cristina Rocha Pereira

Benedito Rodrigues da Silva Neto

DOI 10.22533/at.ed.62621120510

CAPÍTULO 11..... 126

HEPATITE DELTA EM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA DE MANAUS

Lyrkis Paraense Barbosa Silva Neto

Antonio Solon Mendes Pereira

Diandra Sant'Ana Dutra Barros

Emídio Almeida Tavares Júnior

Karoline Teixeira Loiola

Ketlin Batista de Moraes Mendes

Lina Miyuri Suizu

Patricia Jeane de Oliveira Costa

Yanna Queiroz Pereira de Sá

Arlene dos Santo Pinto

DOI 10.22533/at.ed.62621120511

CAPÍTULO 12..... 137

IMPORTÂNCIA DA ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM NO ATENDIMENTO PRÉ-HOSPITALAR

Silvana da Silva Rosa

Rita Carla Pereira Batista

Camila Alexandre de Araújo

Maria José Maciel de Oliveira

Palloma Cirimele Lira da Silva

Pamalla Cirimele Lira

Raiza Rafaela dos Santos Cruz

Luana Cristina Gabym Ferreira da Silva

Jamylle Ribeiro dos Santos

Antônio Campoverde

Pollyana Cirimele Lira

DOI 10.22533/at.ed.62621120512

CAPÍTULO 13..... 141

INFLUÊNCIA DA TUBERCULOSE NO COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO DOS INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1

Andressa dos Reis Sales

Maria de Lourdes Santana Bastos

Edgar Marcelino de Carvalho Filho

DOI 10.22533/at.ed.62621120513

CAPÍTULO 14..... 153

LEISHMANIOSE VISCERAL: DA EPIDEMIOLOGIA AO TRATAMENTO

Camila Valadares Giardini

Emmy Lorryne Moura Martins

Guilherme Ferreira Fernandes Amaral

Hotair Phellipe Martins Fernandes

Larissa Rocha Brasil

Luma Lainny Pereira de Oliveira
Wynni Gabrielly Pereira de Oliveira
Rosângela do Socorro Pereira Ribeiro

DOI 10.22533/at.ed.62621120514

CAPÍTULO 15..... 164

LIPOMA DE CORPO CALOSO: RELATO DE CASO

Moacir Pereira Leite Neto
Francisco Daniel Bezerra Amorim
Isabela Orieta de Oliveira Macedo
Francisco Marcos Bezerra da Cunha
Isabel Monique Leite Romualdo
Taysa Leite de Aquino

DOI 10.22533/at.ed.62621120515

CAPÍTULO 16..... 171

CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE SÍFILIS NOTIFICADOS EM UM MUNICÍPIO DO SUL DO BRASIL NOS ANOS DE 2018 E 2019 ATRAVÉS DE FICHAS FÍSICAS DO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN)

Italo Mattos Rinaldi
Bruno Cardoso Schmoeller
Deisy da Silva Fernandes Nascimento

DOI 10.22533/at.ed.62621120516

CAPÍTULO 17..... 178

MENINGITE BACTERIANA INFANTIL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Rayanni Fernandes
Alecssander Silva de Alexandre
Érica Lucca Nantes
Sílvia Kamiya Yonamine Reinheimer

DOI 10.22533/at.ed.62621120517

CAPÍTULO 18..... 188

O IMPACTO DAS DEFICIÊNCIAS SENSORIAIS MEDIANTE O NEUROENVELHECIMENTO FISIOLÓGICO

Rildo Alves Junior
Anna de Paula Freitas Borges
Jhenefr Ribeiro Brito
Mônia Rieth Corrêa
Gabriela Cunha Fialho Cantarelli Bastos

DOI 10.22533/at.ed.62621120518

CAPÍTULO 19..... 197

PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 COM RISCO DE AMPUTAÇÃO DE MEMBROS INFERIORES

Claudia Maria Torre de Carvalho Barbosa

DOI 10.22533/at.ed.62621120519

CAPÍTULO 20.....204

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DA SÍFILIS GESTACIONAL NO BRASIL:
REVISÃO INTEGRATIVA**

Antônia Vanessa Leal de Sousa
Yara Cristina Martins de Sousa
Fabrícia Castelo Branco de Andrade Brito
Elizama Costa dos Santos Sousa
Jessica de Moura Caminha
Julianna Thamires da Conceição
Rosane da Silva Santana
Polyana Coutinho Bento Neri
Cássio Nunes Brasileiro
Paula Lima da Silva

DOI 10.22533/at.ed.62621120520

CAPÍTULO 21.....221

PNEUMATOSE INTESTINAL EM IMUNOSSUPRIMIDO: RELATO DE CASO

Wagner de Oliveira Júnior
Marcio Valle Cortez
Raul Rodrigues da Costa Neto
Alexandre Balbino da Costa
Marianna Facchinetti Brock
Ricardo Monteiro da Silva
Renan Danilo Lima da Rocha

DOI 10.22533/at.ed.62621120521

CAPÍTULO 22.....225

PREVALÊNCIA DE LER/DORT EM PROFISSIONAIS BRASILEIROS

Andressa Ribeiro da Costa
Gabriel Antunes Sousa Silva
Nicole Nogueira Cardoso
Raquel Braga Rossi
Vinícius Rodrigues França
Wesley Pereira Duarte
Virgínia Braz da Silva Vaz
Daniel Martins Borges
Bárbara Matos de Moraes
Warley Almeida Quixabeira
Karinny Guimarães Couto
Viviana Cristina de Souza Carvalho

DOI 10.22533/at.ed.62621120522

CAPÍTULO 23.....233

***Pseudomonas aeruginosa*: MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA,
FATORES DE VIRULÊNCIA E SEU IMPACTO CLÍNICO**

Stephanie de Almeida Alves
Francisco Cesar Barroso Barbosa

Ludimila Gomes Pinheiro
Guilherme Mendes Prado
Raquel Oliveira dos Santos Fontenelle

DOI 10.22533/at.ed.62621120523

CAPÍTULO 24.....245

RELATO DE CASO: TUMOR DESMOIDE – PRINCIPAIS FATORES CONTRIBUENTES PARA SUA RECIDIVA

Amanda Brentam Perencini
Cristiane Mara Reis Rodrigues
Tiago Abrão Querino dos Santos
Ingrid de Salvi Coutinho
Natália Tabah Tellini
Marina Parzewski Moreti
Denner Alves Cardoso

DOI 10.22533/at.ed.62621120524

CAPÍTULO 25.....252

TRATAMENTO DE FÍSTULA ENTEROCUTÂNEA BILABIADA COM CURATIVO A VÁCUO EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE FORTALEZA

Hannah Rodrigues Fernandes
Marcell Araújo Franco
Mariana Gabriella Correia Viana
Alessandrino Terceiro de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.62621120525

CAPÍTULO 26.....255

UTILIZAÇÃO DE GEL DE GLICOSE NO TRATAMENTO DE HIPOGLICEMIA NEONATAL

Lara Dias de Azevedo
Raphael Del Roio Liberatore Junior

DOI 10.22533/at.ed.62621120526

SOBRE O ORGANIZADOR.....268

ÍNDICE REMISSIVO.....269

Pseudomonas aeruginosa: MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA, FATORES DE VIRULÊNCIA E SEU IMPACTO CLÍNICO

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 08/03/2021

Stephanie de Almeida Alves

Universidade Federal do Ceará-UFC/Campus
Sobral, Laboratório de Microbiologia (FAMED)
Sobral – CE
<http://lattes.cnpq.br/9028449051407731>

Francisco Cesar Barroso Barbosa

Universidade Federal do Ceará-UFC/Campus
Sobral, Laboratório de Microbiologia (FAMED)
Sobral – CE
<http://lattes.cnpq.br/3251670003132829>

Ludimila Gomes Pinheiro

Universidade Federal do Ceará-UFC/Campus
Sobral, Laboratório de Microbiologia (FAMED)
Sobral – CE
<http://lattes.cnpq.br/8737416947152482>

Guilherme Mendes Prado

Universidade Federal do Ceará-UFC/Campus
Sobral, Laboratório de Microbiologia (FAMED)
Sobral – CE
<http://lattes.cnpq.br/3060598615596696>

Raquel Oliveira dos Santos Fontenelle

Universidade Estadual Vale do Acaraú (UVA),
Laboratório de Microbiologia, Campus da
Betânia
Sobral – CE
<http://lattes.cnpq.br/6218393513653184>

RESUMO: *Pseudomonas aeruginosa* é um bacilo oportunista, multidroga resistente, comumente

envolvido em Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). Esse microrganismo tem sido associado a uma ampla variedade de infecções, como pneumonias, infecções do trato urinário, queimaduras, infecções do sítio cirúrgico, fibroses císticas, infecções ósseas e articulares e infecções sistêmicas em indivíduos imunossuprimidos, as quais podem se agravar pela resistência desse patógeno a diversos antimicrobianos, incluindo os carbapenêmicos. Carbapenemases são betalactamases capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos. Essas enzimas são codificadas por genes que podem ser transferidos horizontalmente e que estão associados a determinantes de resistência de outras classes de antimicrobianos. Atualmente, a propagação de microrganismos produtores de carbapenemases, especialmente em bactérias Gram-negativas, como é o caso de *P. aeruginosa*, é um problema de saúde pública de grande importância e que deve ser investigado, a fim de controlar sua disseminação. Além dos diversos mecanismos de resistência detectados entre isolados de *P. aeruginosa*, este microrganismo pode produzir fatores de virulência que atuam aumentando o dano tecidual, causando morte celular, necrose e auxiliando as bactérias na evasão do sistema imunológico do hospedeiro, contribuindo para o estabelecimento e manutenção do processo infeccioso. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão atualizada da literatura sobre os principais mecanismos de resistência, fatores de virulência e o impacto clínico de *P. aeruginosa*, uma vez que a geração dessas informações poderá ser útil no

controle da disseminação desse patógeno multidroga resistente, implicando diretamente nos eixos de segurança do paciente e melhorando a qualidade da assistência.

PALAVRAS-CHAVE: Assistência à Saúde; Infecção Hospitalar; *Pseudomonas aeruginosa*; Resistência Bacteriana; Virulência.

Pseudomonas aeruginosa: ANTIMICROBIAL RESISTANCE MECHANISMS, VIRULENCE FACTORS AND ITS CLINICAL IMPACT

ABSTRACT: *Pseudomonas aeruginosa* is an opportunistic, multidrug-resistant bacillus, commonly involved in Healthcare-Related Infections. This microorganism has been associated with a wide variety of infections, such as pneumonia, urinary tract infections, burns, surgical site infections, cystic fibrosis, bone and joint infections and systemic infections in immunosuppressed individuals, which can be aggravated by the resistance of this pathogen various antimicrobials, including carbapenems. Carbapenemases are beta-lactamases capable of hydrolyzing penicillins, cephalosporins, monobactams and carbapenems. These enzymes are encoded by genes that can be transferred horizontally and that are associated with resistance determinants of other classes of antimicrobials. Currently, the spread of carbapenemase-producing microorganisms, especially in Gram-negative bacteria, such as *P. aeruginosa*, is a major public health problem that must be investigated in order to control its spread. In addition to the various resistance mechanisms detected among *P. aeruginosa* isolates, this microorganism can produce virulence factors that act by increasing tissue damage, causing cell death, necrosis and assisting bacteria in evading the host's immune system, contributing to the establishment and maintenance of the infectious process. Thus, the aim of this study was to carry out an updated review of the literature on the main resistance mechanisms, virulence factors and the clinical impact of *P. aeruginosa*, since the generation of this information may be useful in controlling the spread of this resistant multidrug pathogen, directly affecting the patient's safety axes and improving the quality of care.

KEYWORDS: Health Care; Cross Infection; *Pseudomonas aeruginosa*; Bacterial Resistance; Virulence.

1 | INTRODUÇÃO

Pseudomonas aeruginosa é um bacilo gram-negativo, comumente envolvido em Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e que pode ser considerado um patógeno oportunista, uma vez que afeta pacientes imunocomprometidos (KIM *et al.*, 2016).

Esse microrganismo tem sido associado a uma ampla variedade de infecções, como, pneumonias, infecções do trato urinário, queimaduras, infecções do sítio cirúrgico, fibroses císticas, infecções ósseas e articulares e infecções sistêmicas em indivíduos imunossuprimidos, como pacientes portadores de HIV positivo, câncer e úlceras de leito (SADER *et al.*, 2017; RIQUEÑA *et al.*, 2020).

Uma capacidade notável de adquirir mais mecanismos de resistência a várias classes de agentes antimicrobianos é uma importante característica desse bacilo, sendo que as infecções causadas por espécimes multidroga resistentes (MDR) representam um

desafio para a terapêutica, estando associadas ao aumento das taxas de morbimortalidade, bem como aos custos de hospitalização (ARCA-SUARÉZ *et al.*, 2019).

Os carbapenêmicos são potentes betalactâmicos utilizados no tratamento de infecções por *P. aeruginosa* MDR. No entanto, a produção de carbapenemases tem provocado o aumento das taxas de resistência a esses antimicrobianos, limitando o seu uso e reduzindo as opções de tratamento para essas enfermidades (BALEIRO-DE PAULA *et al.*, 2017).

Além dos diversos mecanismos de resistência detectados entre isolados de *P. aeruginosa*, este microrganismo pode produzir fatores de virulência, que atuam aumentando o dano tecidual, causando morte celular, necrose e auxiliando as bactérias a evadir ao reconhecimento do sistema imunológico do hospedeiro, contribuindo para o estabelecimento e manutenção do processo infeccioso (MORADALI *et al.*, 2017).

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão atualizada da literatura sobre os principais mecanismos de resistência, fatores de virulência e o impacto clínico de *P. aeruginosa*, uma vez que a geração dessas informações poderá ser útil no controle da disseminação desse patógeno multidroga resistente, implicando diretamente nos eixos de segurança do paciente e melhorando a qualidade da assistência.

2 | REVISÃO DA LITERATURA

2.1 *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa é uma bactéria pertencente à família Pseudomonaceae, sendo considerada a espécie mais importante do gênero *Pseudomonas*. Caracteriza-se como um bacilo gram-negativo reto ou ligeiramente curvo, aeróbio estrito e não-fermentador de glicose, medindo em torno de 0,5-1,0 x 1,5 a 5 μm . Esse microrganismo é amplamente difundido no solo, na vegetação na matéria orgânica em decomposição, em animais e em ambientes aquáticos, podendo ocorrer como bactéria isolada ou em cadeias curtas, revelando mobilidade através de flagelo polar monotríqueo (HIRSH; TAM, 2010).

Esse patógeno é capaz de produzir quatro tipos de pigmentos: piocianina, pioverdina, piomelanina e piorrubina, sendo os dois primeiros os mais frequentes. Nenhum outro bacilo gram-negativo não fermentador produz piocianina, logo sua presença pode identificar a espécie. Somente cerca de 4% dos isolados de amostras clínicas não produzem piocianina, sendo chamadas de amostras apiocinogênicas (BROOKS *et al.*, 2014).

2.2 Relevância Clínica de *P. aeruginosa*

A infecção hospitalar é considerada um grave problema de Saúde Pública, gerando implicações sociais e econômicas. São consideradas o evento adverso mais comum das hospitalizações e têm ameaçado a segurança dos pacientes em todo o mundo (ALBUQUERQUE *et al.*, 2014).

Dados do programa SENTRY de Vigilância de Resistência mostraram que no Brasil, *P. aeruginosa* foi o patógeno mais frequentemente isolado em pacientes com pneumonia hospitalar, a segunda causa mais frequente de infecção urinária e infecção de ferida cirúrgica e o sétimo patógeno mais comum em infecções da corrente sanguínea nos hospitais avaliados pelo programa. Foi, também, o segundo patógeno mais frequente em pacientes queimados. Em crianças e neonatos, essa bactéria tem sido relacionada como um importante causador de infecções graves, levando a diversas consequências como sepse, infecções do trato urinário, pneumonias associadas à ventilação, infecções de pele e mucosas e infecções respiratórias associadas à fibrose cística (RIQUENA *et al.*, 2020).

2.3 Resistência a antimicrobianos

A resistência das diversas espécies bacterianas aos antimicrobianos pode ser um problema hospitalar ou comunitário e pode ser um fenômeno genético ou não. Os fenômenos genéticos estão relacionados com a existência de genes ou elementos móveis (plasmídeos, transposons e integrons) presentes nos microrganismos, que codificam diferentes mecanismos bioquímicos, impedindo a ação das drogas, sendo conhecidos como resistência adquirida (CHROMA; KOLAR, 2010).

Os carbapenêmicos são betalactâmicos de amplo espectro, com atividade bactericida no tratamento de infecções provocadas por isolados MDR de *P. aeruginosa*. Possuem considerável estabilidade diante da maioria das betalactamases, incluindo as β -lactamases de Espectro Ampliado (ESBL), por essa razão, são considerados fármacos de reserva, frequentemente empregados como último recurso no tratamento de infecções hospitalares causadas por bactérias Gram-negativas resistentes aos demais betalactâmicos ou a outros antibacterianos (CHUANG *et al.*, 2014).

A frequência de *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos tem aumentado significativamente e como a indústria farmacêutica não tem lançado uma alternativa terapêutica com um espectro de atividade similar ou superior a esses fármacos, o atual prognóstico das infecções por bactérias MDR muitas vezes é desfavorável. Nesses casos, torna-se necessário lançar mão de medicamentos que possuem alta toxicidade como as polimixinas (polimixina B e colistina).

A disseminação de resistência aos carbapenêmicos ocorre devido à produção de enzimas carbapenemases. Essas diferentes enzimas estão muito relacionadas com organismos com perfil de resistência a múltiplas drogas, como é o caso de *P. aeruginosa*, que ao adquirirem uma carbapenemase, podem se tornar vetores de transmissão dessas enzimas a outros microrganismos, como algumas espécies da família *Enterobacteriaceae*.

Aproximadamente 27,0% de *P. aeruginosa* isoladas na América Latina são MDR (VEGA; DOWZIKHY, 2017). Notadamente, nesta região, foram observadas maiores taxas de resistência em relação aos demais continentes (GALES *et al.*, 2012). Além disso,

verificou-se que houve uma tendência global de aumento de resistência ao longo do tempo e que a distribuição se alterou entre as diversas regiões (LIU *et al.*, 2016). Ainda na América Latina, reportou-se, em média, 27,6% e 34,7% de isolados de *P. aeruginosa* resistentes ao Imipenem e Meropenem, respectivamente. Mais recentemente, nesta mesma região, foram observadas elevadas taxas de resistência ao Meropenem (36,9%). No Brasil há relatos de taxas de resistência aos carbapenêmicos entre 22,9% e 45,8% (DE ALMEIDA SILVA *et al.*, 2017).

2.4 Mecanismos de Resistência

Dentre os mecanismos de resistência, o mais importante é a produção de enzimas betalactamases, no entanto, a resistência também pode ser ocasionada pela hiperexpressão de sistemas de efluxo, pela alteração da permeabilidade da membrana externa e pela síntese de proteínas de ligação à penicilina (PBPs) com baixa afinidade por β -lactâmicos. Em *P. aeruginosa*, todos esses mecanismos podem existir simultaneamente (STRATEVA; YORDANOV, 2009). Além disso, essa bactéria é intrinsecamente resistente a diversos antimicrobianos, como as cefalosporinas de primeira e segunda geração, macrolídeos, tetraciclina, sulfametoxazol-trimetropim, clorafenicol, rifampicina e tigeciclina (XIA *et al.*, 2016). Os principais mecanismos de resistência de *P. aeruginosa* envolvem:

2.4.1 Perda de Porinas

Alguns antimicrobianos hidrofílicos, como beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas atravessam a membrana externa utilizando as porinas. Desta forma, modificações e/ou deficiência de porinas são associadas à diminuição da entrada destes agentes e, conseqüentemente, responsáveis pelo aumento da resistência antimicrobiana em *P. aeruginosa* (XIA *et al.*, 2016).

Em geral, os carbapenêmicos penetram na célula de *P. aeruginosa* através de porinas. A principal porina para entrada dos carbapenêmicos é a OprD, cuja inativação por mutações tem sido documentada como causadora de resistência ao Imipenem e, em menor escala, ao Meropenem. As mutações no gene oprD podem conduzir à inativação da OprD, com perda da porina na membrana externa, o que aumenta as concentrações inibitórias mínimas (CIMS) para os carbapenêmicos. Em *P. aeruginosa*, porém, a principal porina expressa é a OprF, que está associada à virulência deste patógeno, principalmente relacionada à adesão e reconhecimento de células do hospedeiro. Provavelmente, essa é a porina mais utilizada para penetração da maioria dos β -lactâmicos na célula bacteriana (NEVES *et al.*, 2011).

2.4.2 Sistemas de Efluxo

A habilidade de bombear antibióticos para fora das células é a forma mais comum de resistência à maioria das classes de antibióticos. Em *P. aeruginosa*, o efluxo ativo é

um importante mecanismo não enzimático de resistência aos β -lactâmicos (STRATEVA; YORDANOV, 2009). Além de antibióticos, biocidas e detergentes, essas bombas exportam diversas outras moléculas. Os genes que codificam bombas de efluxo localizados no cromossomo estão frequentemente relacionados à resistência intrínseca. A resistência adquirida pode ocorrer devido a mutação e amplificação dos genes que codificam transportadores multidrogas, alterando seu nível de expressão ou atividade; as mutações em genes específicos ou genes regulatórios globais, resultando em uma maior expressão desses transportadores; e transferência de genes entre bactérias, através de plasmídios ou transposons. Uma bomba de efluxo pode apresentar especificidade por um determinado substrato ou pode agir sobre uma ampla variedade de drogas, de forma que um único sistema de efluxo pode diminuir a suscetibilidade da célula a um amplo espectro de antimicrobianos, o que representa um dos principais problemas na Medicina (MOREIRA *et al.*, 2004).

Os sistemas de efluxo de maior relevância clínica em bactérias Gram-negativas são os da família RND, vários dos quais são expressos por *P. aeruginosa*. Dentre eles, MexA-MexB-OprM, MexC-MexD-OprJ, MexEMexF-OprN e MexX-MexY-OprM são determinantes significativos para a resistência a diversas drogas (MORITA *et al.*, 2006). Essas bombas são sistemas com três componentes. O primeiro componente é uma proteína localizada na membrana citoplasmática (MexB, MexD, MexF e MexY), que opera como uma bomba dependente de energia com ampla especificidade de substratos. O segundo componente é uma proteína de membrana externa, uma porina (OprM, OprJ e OprN). E a terceira proteína (MexA, MexC, MexE e MexX) se localiza no espaço periplasmático e liga as outras duas. A energia utilizada para o transporte pode ser proveniente da hidrólise de trifosfato de adenosina (ATP) ou do gradiente eletroquímico de prótons (MOREIRA *et al.*, 2004).

2.4.3 *Betalactamases*

A produção de betalactamases é o mecanismo de resistência mais comum aos antibióticos betalactâmicos em bactérias Gram-negativas clinicamente importantes (BUSH; JACOBY, 2010).

A primeira betalactamase codificada por elemento genético móvel foi a enzima TEM-1. A sua localização em plasmídeos e transposons possibilitou a disseminação por transferência horizontal entre espécies de enterobactérias e *P. aeruginosa*. Da mesma forma, SHV-1 tornou-se mundialmente disseminada (SILVA; LICOPAN, 2012).

No entanto, com a introdução das cefalosporinas de espectro estendido na prática médica, em meados dos anos de 1980, tais como cefotaxima e ceftazidima, as ESBLs começaram a ser identificadas em amostras clínicas resistentes a esses antimicrobianos. Estas enzimas são capazes de hidrolisar antibióticos betalactâmicos de terceira e quarta geração, restando como opção terapêutica apenas os carbapenêmicos (DOI; PATERSON,

2007).

Atualmente, as ESBLs dos grupos CTX-M-2, CTX-M-15 são as mais prevalentes em território brasileiro, seguidas pelas variantes CTX-M-8, CTX-M-9 e CTX-M-59 (ROCHA *et al.*, 2016).

Já as carbapenemases são betalactamases com capacidades hidrolíticas versáteis. Apresentam a capacidade de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos. Essas enzimas são codificadas por genes que podem ser transferidos lateralmente e que estão associados a determinantes de resistência de outras classes de antimicrobianos (BIALVAEI *et al.*, 2015). Foram descritas pela primeira vez na década de 90 e passaram a ser notificadas todos os anos, com taxas crescentes. Essas diferentes enzimas estão muito relacionadas com organismos que possuem perfil de resistência a múltiplas drogas, como é o caso de *P. aeruginosa*.

Segundo a classificação proposta por Ambler, em 1980, as betalactamases foram agrupadas em quatro classes: A, B, C e D, de acordo com sua estrutura proteica primária. As betalactamases das classes A, C e D atuam por um mecanismo serino-dependente, ou seja, necessitam de um aminoácido serina em seu sítio ativo, enquanto que as betalactamases da classe B utilizam o íon zinco (Zn^{2+}) como cofator para sua atividade catalítica, sendo conhecidas por metalobetalactamases (BĂLĂȘOIU *et al.*, 2014).

A primeira metalobetalactamase (MbL) descrita em *P. aeruginosa* foi a IMP-1 (Imipenemase) em 1988 no Japão. As variantes de IMP parecem ser mais prevalentes na Ásia, sendo comumente encontradas em bacilos Gram-negativos não-fermentadores de glicose. No entanto, já houve relatos da produção dessas enzimas por microrganismos pertencentes à família *Enterobacteriaceae* (YAN *et al.*, 2001).

A MbL VIM-1 (Verona imipenemase) foi primeiramente descoberta em um isolado de *P. aeruginosa* em Verona, na Itália, em 1997, em seguida este gene foi detectado em um isolado de *Achromobacter xylosoxidans* recuperado no mesmo hospital. Desde então, foram descritas 51 variantes, das quais 27 foram reportadas em *P. aeruginosa*, geralmente associadas a infecções nosocomiais (BALERO DE PAULA *et al.*, 2017).

A segunda variante é a VIM-2, que foi isolada logo depois da VIM-1, de uma amostra de *P. aeruginosa*, na França. Atualmente, é considerada a variante mais predominante, já tendo sido relatada em várias regiões e em diferentes espécies bacterianas (CASTANHEIRA *et al.*, 2003).

O primeiro relato da MbL SPM-1 ocorreu no Brasil, em 1997, isolada do trato urinário de um paciente internado no Hospital São Paulo, da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Essa amostra bacteriana foi enviada ao programa SENTRY que, em parceria com o laboratório *Bristol Centre for Antimicrobial Research and Evaluation* (BCARE), da Universidade de Bristol, Inglaterra, caracterizou esse novo determinante de resistência (TOLEMAN *et al.*, 2002). O gene *bla*_{SPM-1}, que codifica a enzima SPM-1, parece estar especificamente relacionado à espécie *P. aeruginosa*, uma vez que, até então, não foi

detectado em outros microrganismos nosocomiais (GALES *et al.*, 2003).

A betalactamase GES (Guiana Extended-Spectrum β -lactamase) foi detectada pela primeira vez na França, em 1998, em um isolado de *K. pneumoniae*. Essa enzima, GES-1, conferia resistência às cefalosporinas de espectro estendido, além de Ácido Clavulânico, Tazobactam e Imipenem (POIREL *et al.*, 2000).

A enzima GES-1 já foi identificada na Argentina, Brasil, Portugal e Holanda em isolados clínicos de *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *Serratia marcescens* (PELLEGRINO *et al.*, 2006). Embora as enzimas da família GES inicialmente não fossem consideradas como carbapenemases, seus espectros hidrolíticos incluem carbapenêmicos e, por isso, são atualmente classificadas como carbapenemases (BEBRONE *et al.*, 2013).

2.5 Fatores de virulência

A capacidade de *P. aeruginosa* causar diversos tipos de infecções em diferentes grupos de indivíduos resulta da combinação da sua versatilidade metabólica com a resistência a antimicrobianos, seja ela intrínseca e/ou adquirida, com a capacidade de se adaptar à presença desses antibióticos, aliada ainda à possibilidade de produzir diferentes fatores de virulência, tais como a presença de endotoxinas, motilidade, pili, cápsulas e diversas exotoxinas (proteases, hemolisinas, lecitinases, elastases e DNAses) (BALASUBRAMANIAN *et al.*, 2013).

O desenvolvimento de infecções causadas por *P. aeruginosa* inicia-se com a alteração ou neutralização das defesas naturais do hospedeiro. Este processo é multifatorial e causado por uma variedade desses fatores que se desenvolvem ao longo das três fases da infecção: aderência e colonização, invasão local e disseminação sistêmica (STRATEVA; YORDANOV, 2009).

Há uma diversidade de fatores de virulência, podendo ser divididos em vários tipos, a depender da sua função no processo de infecção. As exotoxinas causam danos às células do hospedeiro; as modulinas desencadeiam respostas inflamatórias; algumas enzimas destroem os tecidos proporcionando nutrientes à bactéria ou atenuam as respostas imunológicas; as adesinas e estruturas de mobilidade, possuem importância na fixação às células do hospedeiro; as cápsulas, proporcionam proteção contra as defesas do hospedeiro e em alguns casos contribuem na aderência; produção de determinantes de evasão ao sistema do complemento; produção de pigmentos; a capacidade de formar biofilmes auxilia a bactéria a isolar-se dos mecanismos de defesa do hospedeiro e dos antibióticos (CASADEVALL; PIROFSKI, 2009).

Dentre os fatores de virulência de *P. aeruginosa* caracterizados como adesinas, estão as fímbrias, os flagelos e o alginato. Já os fatores que facilitam o rompimento da integridade epitelial incluem as elastases, protease alcalina, fosfolipase C, dentre outros. Estes também são responsáveis por degradar ou inativar importantes componentes do sistema imune. Os determinantes de virulência extracelular desta bactéria contribuem para

a citotoxicidade, necrose, invasão e disseminação (KHALIFA *et al.*, 2015).

Os operonfenazinas (*phzI* e *phzII*) e genes *phzH*, *phzM* e *phzS* codificam proteínas precursoras envolvidas na formação de três compostos fenazínicos secretados passivamente por *P. aeruginosa*: piocianina, 1-hidroxyfenazina, e fenazina-1-carboxamida, responsáveis pelo aumento do estresse oxidativo intracelular. Outros fatores de virulência são a exotoxina A (*exoA*), protease alcalina (*aprA*), exoenzima S, U e T (*exoS*, *exoU* e *exoT*), elastase e sialidase (FAZELI; MONTAZ, 2014).

Os lipopolissarídeos, por exemplo, são endotoxinas que compõem a membrana externa da parede celular de *P. aeruginosa*, podendo impedir a entrada de vários antibióticos na célula bacteriana. Outro exemplo são as culturas das amostras clínicas de pacientes com fibrose cística. Estas originam colônias mucóides de *P. aeruginosa* em consequência da superprodução de alginato, considerado um exopolissacarídeo (ZHANG *et al.*, 2018).

Uma metaloprotease de zinco chamada *lasB* tem uma atividade elastolítica no tecido humano e especialmente no tecido pulmonar. O gene chamado *nan1* codifica a sialidase, responsável pela adesão celular. Os fosfolipídios tensoativos contidos no pulmão podem ser hidrolisados por duas fosfolipases C, codificados por *plcH* e *plcN*. Acredita-se que uma neuraminidase extracelular desempenhe um papel importante na implantação dessa bactéria (ZHANG *et al.*, 2018).

A piocianina também é considerada um importante fator de virulência em *P. aeruginosa*. Esse pigmento desempenha efeitos tóxicos nos tecidos do hospedeiro, principalmente no epitélio respiratório. Estudos mostram que a biossíntese de piocianina é necessária para a virulência de *P. aeruginosa* em casos de sepse e pneumonia em modelos murinos. Além disso, foram detectadas elevadas concentrações deste pigmento em escarros de pacientes com fibrose cística (BROOKS *et al.*, 2014).

Contudo, a expressão de fatores de virulência pode variar de acordo com o sítio anatômico, progressão da doença, perfil de resistência dos isolados e tratamento das infecções. Além disso, a capacidade de formar biofilmes é um determinante crucial para a persistência e, portanto, propagação endêmica de *P. aeruginosa* no ambiente hospitalar. Formação de biofilme nativo, assim como a capacidade de formar biofilmes sob condições desfavoráveis, como a terapia antibiótica, parece ser vantajosa para sobrevivência e estabelecimento neste cenário (KAISER *et al.*, 2017).

3 | CONCLUSÃO

Portanto, os resultados desse estudo alertam para a notável capacidade da aquisição de mecanismos de resistência a várias classes de agentes antimicrobianos por *P. aeruginosa*, inclusive aos carbapenêmicos, tornando as infecções causadas por microrganismos multidroga resistentes um desafio para a terapêutica. Além disso, ressaltam a capacidade de expressar diversos fatores de virulência que contribuem para a

citotoxicidade, necrose, invasão e disseminação dessa bactéria, acarretando numa maior frequência de infecções relacionadas à assistência à saúde.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, S.E.; CAVALCANTE, R.D.E.S; PONCE, D.; FORTALEZA, C.M. Epidemiology of healthcare-associated infections among patients from a hemodialysis unit in southeastern Brazil. **Braz J Infect Dis.**, v. 18, p. 327-30, 2014.

ARCA-SUÁREZ, J.; FRAILE-RIBOT, P.; VÁZQUEZ-UCHA, J. C.; CABOT, G.; MARTÍNEZ-GUITIÁN, M.; LENCE, E.; BOU, G. Challenging antimicrobial susceptibility and evolution of resistance (OXA-681) during treatment of a long-term nosocomial infection caused by a *Pseudomonas aeruginosa* ST175 clone. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 63, n. 10, p. e01110-19, 2019.

BĂLĂȘOIU, M.; BĂLĂȘOIU, A.T.; MĂNESCU, R.; AVRAMESCU, C.; IONETE, O. *Pseudomonas aeruginosa* resistance phenotypes and phenotypic highlighting methods. **Curr Health Sci J.**, v. 40, p. 85-92, 2014.

BALASUBRAMANIAN, D.; SCHNEPER, L.; KUMARI, H.; MATHEE, K. A dynamic and intricate regulatory network determines *Pseudomonas aeruginosa* virulence. **Nucleic Acids Res.**, v. 41, p. 1-20, 2013.

BALERO DE PAULA, S.; CAYÔ, R.; STRELING, A.P.; SILVA NODARI, C.; PEREIRA MATOS, A.; ECHES PERUGINI, M.R.; GALES, A.C.; CARRARA-MARRONI, F.E.; YAMADA-OGATTA, S.F. Detection of blaVIM-7 in an extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolate belonging to ST1284 in Brazil. **Diagn Microbiol Infect Dis.**, v. 89, p. 80-82, 2017.

BEBRONE, C.; BOGAERTS, P.; DELBRUCK, H.; BENNINK, S.; KUPPER, M.B.; DE CASTRO, R.R.; GLUPCZYNSKI, Y.; HOFFMANN, K.M. GES-18, a new carbapenemhydrolyzing GES-type β -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* that contains Ile80 and Ser170 residues. **Antimicrob Agents Chemother.**, v.57, n.1, p.396-401, 2013.

BIALVAEI, A.; KAFIL, H. S.; LEYLABADLO, H. E.; ASGHARZADEH, M.; AGHAZADEH, M. Dissemination of carbapenemases producing Gram negative bacteria in the Middle East. **Irã J Microbiol.**, v. 7, n. 5, p. 226-246, 2015.

BROOKS, G.F.; CARROLL, K.C.; BUTEL, J.S.; MORSE, S.A.; MIETZNER, T.A. **Microbiologia Médica de Jawetz**, Melnick e Adelberg. 26 ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2014, 872p.

BUSH, K.; JACOBY, G.A. Updated functional classification of beta-lactamases. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 54, p. 969-76, 2010.

CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L-A. Virulence factors and their mechanisms of action: the view from a damage–response framework. **J Water Health**, v. 7, n. S1, p. S2-S18, 2009.

CASTANHEIRA, M. *et al.* Characterisation of mobile elements carrying metallo- β -lactamase genes, blaIMP-1, blaIMP-16, blaSPM-1, blaVIM-2 from Latin American Medical Centres: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **43rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, n. C2-2023, p. 153, 2003.

CHROMA, M.; KOLAR, M. Genetic methods for detection of antibiotic resistance: Focus on extended spectrum β -lactamases. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky.**, v. 154, n. 4, p.289–296, 2010.

- CHUANG, Y. C.; SHENG, W. H.; LAUDERDALE, T. L.; LI, S. Y.; WANG, J. T.; CHEN, Y. C.; CHANG, S. C. Molecular epidemiology, antimicrobial susceptibility and carbapenemase resistance determinants among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, v. 47, n. 4, p. 324- 332, 2014.
- DE ALMEIDA SILVA, K.C.F.; CALOMINO, M.A.; DEUTSCH, G.; DE CASTILHO, S.R.; DE PAULA, G.R.; ESPER, L.M.R.; TEIXEIRA, L.A. Molecular characterization of multidrug-resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* isolated in a burn center. *Burns*, v. 43, p. 137-43, 2017.
- DOI Y.; PATERSON D. L. Detection of plasmid-mediated class C beta-lactamases. *Int J Infect Dis.*, v. 11, n. 3, p. 191-7, 2007.
- FAZELI, N; MONTAZ, R. Virulence Gene Profiles of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolated From Iranian Hospital Infections. *Iran Red Crescent Med J.*, v.16, n.10, p. 1-10, 2014.
- GALES, A.C.; MENEZES, L.C.; SILBERT, S.; SADER, H.S. Dissemination in distinct Brazilian regions of an epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo-beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother.*, v. 52; p. 699- 702, 2003.
- GALES, A.C.; CASTANHEIRA, M.; JONES, R.N.; SADER, H.S. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis.*, v. 73, p. 354-60, 2012.
- HIRSCH, E.B.; TAM, V.H. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.*, v.10, n.4, p 441–515, 2010.
- KAISER, S.J.; MUTTERS, N.T.; DEROSA, A.; EWERS, C.; FRANK, U.; GÜNTHER, F. Determinants for persistence of *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals: interplay between resistance, virulence and biofilm formation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, v. 36, p. 243-35, 2017.
- KHALIFA, B.H.; MOISSENET, D.; THIEN, H; KHENDER, M. Virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and modes of regulation. *Ann Biol Clin.*, v. 69, n.4, p 393-403, 2015.
- KIM, J.H; HYUNG, S.K.; JAE, M.L. Rapid Detection of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* Harboring bla VIM-2, bla IMP-1 and bla OXA-23 Genes by Using Loop-Mediated Isothermal Amplification Methods. *Ann Lab Med.*, v.36, p.15-22, 2016.
- LIU, Y.Y.; WANG, Y., WALSH, T.R.; SPENCER, J.; DOI, Y.; TIAN, G., DONG, B; HUANG, X., YU L.F.; GU, D.; REN, H.; CHEN, X; LY, L.; HE, D.; ZHOU, H.; LIANG, Z.; LIU, J.H.; SHEN, J. Emergence of plasmid mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.*, v. 16, p. 161-168, 2016.
- MORADALI, M.F.; GHODS, S.; REHM, B.H. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Front Cell Infect Microbiol.*, v. 4, p. 39, 2017.
- MOREIRA, M.A.S; SOUZA, E.C., MORAES, C.A. Multidrug efflux systems in Gram-negative bacteria. *Braz J Microbiol.*, v. 35, p. 19-28, 2004.
- MORITA, Y.; CAO, L.; GOULD, VC; AVISON, M.B.; POOLE, K. D encodes a second repressor of the mexAB-oprM multidrug efflux operon of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol.*, v. 188, p.8649-8654, 2006.

NEVES, P.R.; MAMIZUKA, E.M.; LEVY, C.E.; LINCOPAN, N. Pseudomonas aeruginosa multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **J Bras Patol Med Lab.**, v. 47, p. 409-420, 2011.

PELLEGRINO, F.L.; CASALI, N.; DOS SANTOS, K.R.; NOUÉR, S.A.; SCHEIDEGGER, E.M.; RILEY, L.W.; MOREIRA, B.M. Pseudomonas aeruginosa 106 epidemic strain carrying blaSPM metallo-beta-lactamase detected in Rio de Janeiro, Brazil. **J Chemother.**, v. 18, p. 151-6, 2006.

POIREL, L.; THOMAS, I.; NAAS, T.; KARIM, A.; NORDMANN, P. Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum beta-lactamase, and the class 1 integron In52 from Klebsiella pneumoniae. **Antimicrob Agents Chemother.**, v.44, n.3, p.622-632, 2000.

RIQUENA, Barbara et al. Efetividade de um protocolo de tratamento de erradicação em fases de Pseudomonas aeruginosa em crianças com fibrose cística no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 4, p. e20180294-e20180294, 2020.

ROCHA, F.R.; PINTO, V.P.T.; BARBOSA, F.C.B. The spread of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases in Brazil: a systematic review. **Microbial Drug Resist.**, v. 22, n. 4, p. 301-311, 2016.

SADER, H.S.; HUBAND, M.D.; CASTANHEIRA, M.; FLAMM, R.K. Pseudomonas aeruginosa Antimicrobial Susceptibility Results from Four Years (2012 to 2015) of the International Network for Optimal Resistance Monitoring Program in the United States. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 63, p. pii: e02252-16, 2017.

SILVA, K. C.; LINCOPAN, N. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases in Brazil: clinical impact and implications for agribusiness. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 2, p. 91-99, 2012.

STRATEVA, T.; YORDANOV, D. Pseudomonas aeruginosa - a phenomenon of bacterial resistance. **J Med Microbiol.**, v. 58, p. 1133- 1148, 2009.

TOLEMAN, M.A.; SIMM, A.M.; MURPHY, T.A.; GALES, A.C.; BIEDENBACH, D.J.; JONES, R.N.; WALSH, T.R. Molecular characterization of SPM-1, a novel metallo-beta-lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme. **J Antimicrob Chemother.**, v. 50, p. 673-9, 2002.

VEGA, S.; DOWZICKY, M. J. Antimicrobial susceptibility among Gram-positive and Gram-negative organisms collected from the Latin American region between 2004 and 2015 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. **Ann Clin Microbiol Antimicrob.**, v. 16, n. 1, p. 50, 2017.

YAN, J. J.; HSUEH, P. R.; KO, W. C.; LUH, K. T.; TSAI, S. H.; WU, H. M.; WU, J. J. Metallo- β -lactamases in clinical Pseudomonas aeruginosa isolates in Taiwan and identification of VIM-3, a novel variant of VIM-2 enzyme. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 45, p. 2224-2228, 2001.

XIA, J.; GAO, J.; TANG, W. Nosocomial infection and its molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Biosci Trends.**, v. 10, p. 14-21, 2016.

ZHANG, A.; VEENSEMEYER, J.L.; HAUSER, A.R. Phosphatidylinositol 4,5- Bisphosphate-Dependent Oligomerization of the Pseudomonas aeruginosa Cytotoxin ExoU. **Infect Immun.**, v. 86, n. 1, p.1-19, 2018.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Abuso sexual 40, 44, 47, 48, 49, 50

Amazonas 23, 81, 126, 127, 131, 208, 209, 210, 219, 221

Asma 23, 27, 29, 33, 34, 36, 91, 111, 258

Assistência de enfermagem 115, 137, 138, 139

Atendimento pré-hospitalar 137, 138, 139, 140

Atividade física 64, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 166, 168

B

Biópsia 11, 57, 58, 59, 60, 61, 69, 70, 74, 245, 248, 251

C

Câncer 10, 16, 18, 23, 27, 29, 31, 35, 36, 57, 58, 59, 64, 65, 66, 67, 68, 83, 84, 85, 95, 99, 100, 111, 234

Células-tronco 1, 3, 5, 6

Complicações 10, 12, 13, 16, 17, 19, 20, 58, 70, 76, 109, 157, 168, 181, 182, 184, 200, 203, 252

Corpo caloso 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170

D

Diagnóstico 11, 19, 40, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 57, 58, 59, 60, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 74, 75, 77, 79, 83, 119, 120, 124, 125, 131, 135, 141, 145, 147, 148, 149, 150, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 161, 162, 163, 164, 165, 168, 169, 172, 173, 175, 178, 179, 180, 181, 182, 184, 185, 205, 206, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 223, 230, 245, 247, 249, 250, 251, 260

Dismenorreia 69, 70, 73

Dor pélvica 69, 70, 73, 74, 76, 79

E

Emergência 138, 139, 223

Epidemiologia 12, 51, 53, 71, 142, 150, 153, 154, 155, 184, 187, 205, 207, 210, 217, 219

Epilepsia 164, 165, 168, 169

Estupro 40, 42, 44, 48

F

Fatores de risco 10, 12, 13, 15, 16, 18, 64, 66, 68, 83, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 144, 193, 206, 218, 221, 224, 255, 260, 261

Fibromatose 245, 246, 247, 249, 251

Fluido amniótico 1, 6

G

Gel de glicose 255, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265

H

Hepatite B 53, 54, 55, 56, 127, 128, 131, 132, 134, 172

Hepatite D 126, 127, 131, 132, 133, 134

Hipoglicemia neonatal 255, 256, 257, 258, 259, 260, 262, 263, 264, 265, 266

I

Imunoglobulinas 23, 24, 26, 28

Incidência 42, 53, 54, 55, 56, 59, 63, 64, 66, 67, 68, 103, 104, 106, 107, 108, 112, 113, 114, 133, 153, 154, 165, 178, 179, 180, 183, 185, 212, 217, 223, 258, 263

Infertilidade 69, 70, 73, 74, 76, 77, 78, 80

Irisina 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125

L

Leishmaniose visceral 153, 154, 155, 156, 158, 162, 163

Lesão por pressão 102, 103, 104, 105, 108, 112, 113

Lipoma 164, 165, 166, 167, 169, 170

M

Mal de Alzheimer 116, 117, 118, 119, 124

Membrana amniótica 1

Miogênese 1

P

Pacientes 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 27, 30, 32, 33, 34, 53, 54, 59, 66, 67, 68, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 83, 85, 91, 95, 96, 102, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 120, 123, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 141, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 157, 160, 161, 168, 169, 172, 174, 175, 176, 194, 197, 198, 199, 202, 203, 206, 210, 211, 219, 221, 223, 224, 234, 235, 236, 241, 247, 259, 264

Prevenção 26, 53, 56, 68, 104, 108, 109, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 123, 124, 153, 154, 155, 162, 177, 179, 183, 185, 186, 197, 198, 199, 201, 202, 203, 206, 214, 217, 230, 263, 264

Psiquiatria 164

Psoríase 10, 11, 12, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 32

R

Reincidência 217, 245, 246, 251

Resistência bacteriana 179, 234

S

SARS-CoV-2 23, 24, 35, 36, 39

Saúde 10, 12, 13, 21, 39, 41, 42, 43, 44, 46, 49, 50, 51, 53, 54, 56, 65, 66, 68, 69, 70, 77, 79, 81, 83, 84, 85, 88, 89, 102, 103, 104, 105, 107, 109, 112, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 124, 125, 126, 127, 135, 138, 139, 140, 152, 153, 154, 155, 159, 161, 162, 163, 164, 166, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 180, 181, 183, 185, 186, 187, 191, 192, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 209, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 225, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 242, 255, 260, 261, 264, 268

Saúde pública 39, 53, 54, 66, 126, 127, 135, 163, 171, 177, 180, 186, 201, 206, 217, 218, 231, 233, 235, 268

T

Tecido adiposo 1, 3, 5, 117, 121, 122

Terapia-alvo 23

Tratamento 2, 10, 12, 16, 18, 20, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 36, 37, 57, 58, 59, 66, 69, 70, 75, 76, 77, 78, 79, 83, 89, 108, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 123, 124, 125, 133, 135, 153, 155, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 178, 179, 180, 181, 182, 199, 201, 205, 206, 209, 210, 211, 212, 214, 215, 216, 217, 218, 223, 224, 230, 235, 236, 241, 244, 246, 247, 250, 251, 252, 253, 255, 257, 258, 259, 261, 262, 263, 264, 265

Trato gastrointestinal 57, 58, 61

U

Unidade de terapia intensiva 102, 103, 104, 106, 107, 109, 112, 114, 115, 258, 265

V

Violência sexual 40, 41, 42, 43, 44, 47, 48, 49, 50

Virulência 233, 234, 235, 237, 240, 241

MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **2**

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

 **Atena**
Editora

Ano 2021

MEDICINA:



Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **2**

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

 **Atena**
Editora

Ano 2021