

# *Farmácia e suas Interfaces com Vários Saberes*

## 2

Débora Luana Ribeiro Pessoa  
(Organizadora)



# *Farmácia e suas Interfaces com Vários Saberes*

## 2

Débora Luana Ribeiro Pessoa  
(Organizadora)



**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

## Farmácia e suas interfaces com vários saberes 2

**Bibliotecária:** Janaina Ramos  
**Diagramação:** Camila Alves de Cremonesi  
**Correção:** Flávia Roberta Barão  
**Edição de Arte:** Luiza Alves Batista  
**Revisão:** Os Autores  
**Organizadora:** Débora Luana Ribeiro Pessoa

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

F233 Farmácia e suas interfaces com vários saberes 2 /  
Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta  
Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF  
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader  
Modo de acesso: World Wide Web  
Inclui bibliografia  
ISBN 978-65-5983-181-4  
DOI 10.22533/at.ed.814211206

1. Farmácia. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro  
(Organizadora). II. Título.

CDD 615

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**  
Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
Telefone: +55 (42) 3323-5493  
[www.atenaeditora.com.br](http://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

A coleção “Farmácia e suas Interfaces com Vários Saberes” é uma obra organizada em dois volumes que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus 36 capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas e Ciências da Saúde. A obra abordará de forma interdisciplinar trabalhos originais, relatos de caso ou de experiência e revisões com temáticas nas diversas áreas de atuação do profissional Farmacêutico nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada e objetivo estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país. Em todos esses trabalhos a linha condutora foi o aspecto relacionado à atenção e assistência farmacêutica, farmacologia, saúde pública, controle de qualidade, produtos naturais e fitoterápicos, práticas integrativas e complementares, entre outras áreas. Estudos com este perfil podem nortear novas pesquisas na grande área das Ciências Farmacêuticas.

Temas diversos e interessantes são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam pela Farmácia, pois apresenta material que apresenta estratégias, abordagens e experiências com dados de regiões específicas do país, o que é muito relevante, assim como abordar temas atuais e de interesse direto da sociedade.

Deste modo a obra “Farmácia e suas Interfaces com Vários Saberes” apresenta resultados obtidos pelos pesquisadores que, de forma qualificada desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados. Boa leitura!

Débora Luana Ribeiro Pessoa

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### **UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL E NÃO LICENCIADOS EM UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVA NEONATAL**

Erika Gomes de Souza  
Cristiane Munaretto Ferreira  
Erica Freire Vasconcelos-Pereira  
Vanessa Marcon de Oliveira  
Vanessa Terezinha Gubert  
Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal

**DOI 10.22533/at.ed.8142112061**

### **CAPÍTULO 2..... 12**

#### **TEOR DE ÁGUA EM DIFERENTES MARCAS DE MÉIS COMERCIALIZADAS NO BRASIL**

Roberto da Silva Gusmão  
Vagner Santana Muslera  
Tacio Sousa Lima  
Aline Araújo dos Santos Viana  
Artur Eduardo Alves de Castro

**DOI 10.22533/at.ed.8142112062**

### **CAPÍTULO 3..... 26**

#### **SELF-MEDICATION PROFILE AMONG UNIVERSITY STUDENTS**

Apoliana Souza Sanches da Silva  
Bianca Rodrigues Acácio  
Erica Freire Vasconcelos-Pereira  
Cristiane Munaretto Ferreira  
Vanessa Marcon de Oliveira  
Vanessa Terezinha Gubert  
Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal

**DOI 10.22533/at.ed.8142112063**

### **CAPÍTULO 4..... 36**

#### **RELAÇÃO ENTRE TRANSTUZUMABE INOVADOR E BIOSSIMILAR UTILIZADO NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA: ESTUDO TRANSVERSAL DE IMPACTO FINANCEIRO**

Tamara Marques Previ  
André Fellipe Freitas Rodrigues

**DOI 10.22533/at.ed.8142112064**

### **CAPÍTULO 5..... 46**

#### **PUBERDADE PRECOCE FEMININA, TRATAMENTO E SEUS DESAFIOS**

Pedro Henrique Novais Maciel  
Vitor Hugo Cardoso Meireles  
Gabriella Lucas da Cruz Ferreira  
Riane David de Almeida  
Thiago Denoni

Ana Luiza Lima Barcelos  
Alice Ferreira Tomaz de Souza  
Sophia Filgueiras Vieira  
Luana Helena Teixeira Nuñez  
Fernando Ramos da Silveira  
José Helvécio Kalil de Souza  
Christiane Marize Garcia Rocha

**DOI 10.22533/at.ed.8142112065**

**CAPÍTULO 6.....57**

*PSEUDOMONAS AERUGINOSA* PRODUTORA DE METALOBETALACTAMASES:  
CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO E ASPECTOS LABORATORIAIS

Edson Soares da Silva  
Liliane Bezerra de Lima

**DOI 10.22533/at.ed.8142112066**

**CAPÍTULO 7.....70**

PLANTAS MEDICINAIS E PRODUTOS FITOTERÁPICOS - OS FUNDAMENTOS LEGAIS  
DA PRESCRIÇÃO POR PROFISSIONAIS DA SAÚDE

Valéria Silva Dibo  
Orlando Vieira de Sousa

**DOI 10.22533/at.ed.8142112067**

**CAPÍTULO 8.....100**

PERFIL DE TOXICIDADE ASSOCIADO AO USO DE IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO  
DO CÂNCER DE PULMÃO

Bruna de Cássia da Silva  
Hugo Santos Duarte

**DOI 10.22533/at.ed.8142112068**

**CAPÍTULO 9.....108**

O USO DE PROBIÓTICOS VIA ORAL NA DERMATITE ATÓPICA

Larissa Cristine Correa Leite  
Lauriane dos Santos Leal  
Raul Cartagena Rossi

**DOI 10.22533/at.ed.8142112069**

**CAPÍTULO 10.....121**

O USO DE MEDICAMENTOS NO CUIDADO INTENSIVO PÓS-OPERATÓRIO EM UM  
HOSPITAL TERCIÁRIO PEDIÁTRICO

Maria Aline Lima Saraiva Praseres  
Maria Zenaide Matos Albuquerque  
Rebecca Camurça Torquato  
Nadja Mara de Sousa Lopes

**DOI 10.22533/at.ed.81421120610**

**CAPÍTULO 11..... 134**

**MORTALIDADE MASCULINA NO BRASIL: PROBLEMA DE SAÚDE OU SOCIOCULTURAL?**

Anatessia Miranda Costa  
Glauber Saraiva Sales  
José Yagoh Saraiva Rolim  
Jandir Saraiva Sales  
Marcos Vinícius Soares Silva

**DOI 10.22533/at.ed.81421120611**

**CAPÍTULO 12..... 141**

**INDICADORES DE ERROS E QUASE ERROS EM UMA FARMÁCIA ONCOLÓGICA PEDIÁTRICA**

Silvia Akemi Sato  
Ariana Hiromi de Freitas  
Katia Kazumi Nakada  
Francismar Vicente da Costa

**DOI 10.22533/at.ed.81421120612**

**CAPÍTULO 13..... 148**

**IMPORTÂNCIA DOS MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E/OU FITOTERÁPICOS NO TRATAMENTO PALIATIVO DE PACIENTES COM COVID-19**

Julianelly de Moraes Rodrigues  
Thamyres Fernanda Moura Pedrosa Souza

**DOI 10.22533/at.ed.81421120613**

**CAPÍTULO 14..... 154**

**IMPACTO DA COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA NA ADESÃO AO TRATAMENTO DA ASMA GRAVE E DPOC GRAVE**

Uriel Oliveira Massula Carvalho de Mello  
Kauê César Sá Justo  
Antônio Marcos Honorato  
Erica Freire Vasconcelos-Pereira  
Cristiane Munaretto Ferreira  
Vanessa Marcon de Oliveira  
Vanessa Terezinha Gubert  
Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal  
Mônica Cristina Toffoli-Kadri

**DOI 10.22533/at.ed.81421120614**

**CAPÍTULO 15..... 169**

**IMPACT OF PHARMACEUTICAL HOMECARE IN PATIENTS WITH NON-CONTROLLED HYPERTENSION**

Bianca Rodrigues Acacio  
Cristiane Munaretto Ferreira  
Erica Freire Vasconcelos-Pereira  
Marcos Antonio Ferreira Júnior  
Vanessa Marcon de Oliveira

Vanessa Terezinha Gubert  
Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal  
**DOI 10.22533/at.ed.81421120615**

**CAPÍTULO 16..... 182**

**FITOTERÁPICOS COMO ALTERNATIVA NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO**

Agripina Muniz Leite Esper  
Fernanda Oliveira Rodrigues  
Wesley Miranda de Souza  
Alice da Cunha Moraes Álvares

**DOI 10.22533/at.ed.81421120616**

**CAPÍTULO 17..... 192**

**EXPRESSÃO DO GENE SUPRESSOR TUMORAL p53 E SUA IMPORTÂNCIA EM NEOPLASIAS HUMANAS**

Irani Barbosa de Lima  
Luan Gustavo da Silva  
Tadeu José da Silva Peixoto Sobrinho

**DOI 10.22533/at.ed.81421120617**

**CAPÍTULO 18..... 199**

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES DO AMAPÁ DIAGNOSTICADAS COM CÂNCER NOS ANOS DE 2008 A 2015**

João Lucas Silva de Luna  
Gisele da Silva Rodrigues  
Alberto Gomes Tavares Júnior  
José Queiroz Filho  
Rafael Lima Resque  
Madson Ralide Fonseca Gomes  
Janaina Cristiana de Oliveira Crispim Freitas  
Érika Rodrigues Guimarães Costa  
Deyse de Souza Dantas

**DOI 10.22533/at.ed.81421120618**

**SOBRE A ORGANIZADORA..... 214**

**ÍNDICE REMISSIVO..... 215**

# CAPÍTULO 6

## PSEUDOMONAS AERUGINOSA PRODUTORA DE METALOBETALACTAMASES: CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO E ASPECTOS LABORATORIAIS

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 18/03/2021.

### Edson Soares da Silva

Graduação em Farmácia pelo Centro  
Universitário Maurício de Nassau  
Recife-PE, Brasil

### Liliane Bezerra de Lima

Docente do Curso de Farmácia do Centro  
Universitário UNIFBV, Doutora em Ciências  
Farmacêuticas pela Universidade Federal de  
Pernambuco (UFPE)  
Recife-PE, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/9575636487853826>

**RESUMO:** Dentre a variedade de bactérias patogênicas, *Pseudomonas aeruginosa* encontra-se amplamente relacionada a infecções nosocomiais. Devido a facilidade de troca de informações genéticas, *P. aeruginosa* adquire determinantes de resistência importantes como genes que codificam enzimas metalo- $\beta$ -lactamases (M $\beta$ LS). Essa família diversificada de enzimas pertencente à classificação B de Ambler, e sua expressão resulta na inativação de drogas como os carbapenems. Diante disso, a terapia limita-se a polimixina B ou colistina, fármacos de considerável toxicidade. A M $\beta$ L mais frequente no mundo é a VIM-2 e no Brasil a mais prevalente é a SPM-1. Em 2014, o *Clinical and Laboratory Standards Institute* padronizou testes laboratoriais para triagem de M $\beta$ L e, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância

Sanitária recomenda que o diagnóstico seja definido por técnicas moleculares. Dentre os ensaios fenotípicos destacam-se os de disco-aproximação com agentes quelantes como o EDTA ou 2-MPA juntamente com imipenem e ceftazidima. Outros testes vêm sendo propostos, como o EIM (EDTA-*imipenem microbiological assay*). Os testes moleculares são importantes, mas realizados em menor escala devido à necessidade de investimento em equipamentos e pessoal treinado. A confirmação de M $\beta$ LS nos isolados de *P. aeruginosa* não é realizada rotineiramente, mas é importante para o conhecimento da epidemiologia local destas enzimas.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Pseudomonas aeruginosa*. M $\beta$ L. Resistência Bacteriana.

### PSEUDOMONAS AERUGINOSA PRODUCER OF METALOBETALACTAMASES: EPIDEMIOLOGICAL SCENERY AND LABORATORY ASPECTS

**ABSTRACT:** Among the variety of pathogenic bacteria, *Pseudomonas aeruginosa* is largely related to nosocomial infections. Due to the ease of exchanging genetic information, *P. aeruginosa* acquires important resistance determinants such as genes that encode metallo- $\beta$ -lactamases enzymes (M $\beta$ LS). This diverse family of enzymes belonging to the Ambler B classification, and their expression results in the inactivation of drugs such as carbapenems. Therefore, therapy is limited to polymyxin B or colistin, drugs of considerable toxicity. The most frequent M $\beta$ L in the world

is VIM-2 and in Brazil the most prevalent is SPM-1. In 2014, the Clinical and Laboratory Standards Institute standardized laboratory tests for screening M $\beta$ L and, in Brazil, the National Health Surveillance Agency recommends that the diagnosis be defined by molecular techniques. Among the phenotypic tests, disk-approximation tests with chelating agents such as EDTA or 2-MPA stand out together with imipenem and ceftazidime. Other tests have been proposed, such as EIM (EDTA-imipenem microbiological assay). Molecular tests are important but performed on a smaller scale due to the need for investment in equipment and trained personnel. Confirmation of M $\beta$ Ls in *P. aeruginosa* isolates is not routinely performed, but it is important for understanding the local epidemiology of these enzymes.

**KEYWORDS:** *Pseudomonas aeruginosa*. M $\beta$ L. Bacterial Resistance.

## 1 | INTRODUÇÃO

Bacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose oferecem maior risco para pacientes, devido ao perfil de sensibilidade reduzido aos antimicrobianos utilizados. Neste grupo, *Pseudomonas aeruginosa* é amplamente isolada em hospitais em todo o mundo, estando associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade em pacientes críticos de unidade de terapia intensiva (MARRA *et al.*, 2006), particularmente com pneumonia associada à ventilação (MADDOCKS *et al.*, 2019). São considerados fatores de risco para colonização ou infecção invasiva por *P. aeruginosa* multirresistente o uso prévio de antimicrobianos, hospitalização de médio prazo, doença de base grave, cirurgia e imunossupressão (ARRUDA *et al.*, 1999; HARRIS *et al.*, 2002; HU *et al.*, 2019).

*P. aeruginosa* tem apresentado aumento no perfil de resistência a cefalosporinas de 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração, restringindo a terapia a antimicrobianos de maior espectro, como os carbapenêmicos (HU *et al.*, 2019). O uso de carbapenêmicos exerce pressão seletiva sobre microrganismos nosocomiais, causando aumento de resistência por seleção de subpopulações menos sensíveis (MENDES *et al.*, 2006). Outra via de aquisição de resistência é a transmissão horizontal de bactérias resistentes, vinculada às más práticas de assepsia nas unidades hospitalares (NOUÉR *et al.*, 2005; HASSUNA *et al.*, 2020).

Os mecanismos pelos quais *P. aeruginosa* apresenta-se resistente são diversificados, sendo uma forma comum a inativação antibiótica devido a mutações em porinas (diminuição de OprD) combinada à supressão do gene AmpC cromossômico (KIM *et al.*, 2005), superexpressão de bombas de efluxo (MexAB-OprM) e/ou produção de enzimas hidrolíticas que degradam o antimicrobiano, como as metalo- $\beta$ -lactamases (M $\beta$ Ls) (CHAIRAT *et al.*, 2019). Estas enzimas estão emergindo no contexto mundial, especialmente na Ásia, Europa e América do Sul (DIXIT *et al.*, 2019). Quando detectadas em *P. aeruginosa*, a farmacoterapia limita-se a polimixina B ou colistina (MARRA *et al.*, 2006; HASSUNA *et al.*, 2020).

Diante do exposto, este trabalho contempla aspectos relacionados à produção de enzimas do tipo M $\beta$ L, em cepas de *P. aeruginosa*, destacando pontos relevantes como epidemiologia nacional e mundial, bem como, métodos de identificação laboratorial

possíveis de serem utilizados.

## 2 | METODOLOGIA

O estudo exploratório descritivo foi realizado por levantamento bibliográfico, extraído das bases de dados *Scientific Electronic Libray Online* (SciELO), Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS) e Biblioteca Regional de Medicina (BIREME). Foram incluídos artigos abrangendo as palavras-chaves: “Produção de Metalobetalactamase”, “Classificação de M $\beta$ L”, “*Pseudomonas aeruginosa*”, “Diagnóstico Laboratorial” e “Carbapenêmicos”.

Foram selecionadas 38 referências bibliográficas com período de publicação de 2005 a 2020 em Português, Inglês e Espanhol. A seleção e obtenção das informações contidas nos artigos foram realizadas com o critério de relevância do tema sobre metalobetalactamase, incluindo aspectos moleculares, entraves para o diagnóstico laboratorial e a produção dessa enzima por cepas de *P. aeruginosa*, procurando um delineamento de estudo adequado para evitar ausência de conflito de interesses.

## 3 | REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 *Pseudomonas aeruginosa* e antibióticos $\beta$ -lactâmicos

*Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria baciliforme, Gram-negativa e de aeróbia. Seu ambiente de origem é o solo. Constitui-se agente etiológico de infecções de trato respiratório, urinário, auditivo, queimaduras e bacteremias. Por ser um patógeno oportunista e ter resistência intrínseca a grande número de antibióticos e antissépticos, *P. aeruginosa* prevalece em infecções hospitalares, sendo comumente isolado em equipamentos médicos e hospitalares (ARRUDA *et al.*, 1999; HARRIS *et al.*, 2002; WANG; WANG, 2020).

Antibióticos  $\beta$ -lactâmicos possuem em comum a presença do anel  $\beta$ -lactâmico em seu núcleo estrutural, o qual confere atividade bactericida. Pertencem a este grupo penicilinas, cefalosporinas, carbapenens e monobactâmicos (HU *et al.*, 2019). Os representantes desta classe interferem na síntese do peptidoglicano (responsável pela integridade da parede bacteriana) e o mecanismo de indução de resistência a estes fármacos podem ser por produção de  $\beta$ -lactamases, por modificações estruturais das proteínas ligadoras de penicilinas (PBP) codificadas pelo gene *MecA* e/ou por modificações nas porinas, este último causando diminuição da permeabilidade bacteriana ao antimicrobiano (FRITSCHÉ *et al.*, 2005; HU *et al.*, 2019).

### 3.2 *Pseudomonas aeruginosa* e Resistência Bacteriana

A maior incidência de bacilos Gram-negativos resistentes a cefalosporinas de espectro estendido dispara o emprego de  $\beta$ -lactâmicos mais potentes, como os carbapenêmicos. A

utilização destes fármacos exerce maior pressão seletiva sobre a microbiota hospitalar, o que pode ocasionar aumento da resistência bacteriana. Dentre os mecanismos de resistência desenvolvidos para carbapenêmicos estão a produção de  $\beta$ -lactamases, como, por exemplo, as pertencentes à classe D de Ambler e as que pertencem à classe B de Ambler, ou metalo- $\beta$ -lactamases (M $\beta$ L). Estas enzimas hidrolisam todos betalactâmicos comercialmente disponíveis, a exceção dos monobactâmicos (CHAIRAT *et al.*, 2019; MENDES *et al.*, 2006).

Desde o início da década de 1990, novos genes que codificam M $\beta$ LS têm sido descritos em microrganismos clinicamente importantes, como *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. e membros da família Enterobacteriaceae. Metodologias fenotípicas para detecção da produção de M $\beta$ LS começaram a ser empregadas com o intuito de prevenir a disseminação dessa resistência, uma vez que genes que codificam M $\beta$ LS localizam-se em estruturas genéticas que propiciam sua mobilidade, como plasmídeos, transposons, e integrons, sendo por isso facilmente disseminados (FRITSCHÉ *et al.*, 2005; MENDES *et al.*, 2006; CHAIRAT *et al.*, 2019).

A plasticidade dos genes que codificam as M $\beta$ L aliada à dificuldade de erradicação dos microrganismos produtores desta enzima, representam uma clara ameaça à terapia antimicrobiana atual (NOUÉR *et al.*, 2005; HASSUNA *et al.*, 2020). No Brasil, a emergência e disseminação de um clone epidêmico produtor de M $\beta$ L têm contribuído para as altas taxas de resistência aos carbapenêmicos observadas entre isolados hospitalares de *P. aeruginosa* (HASSUNA *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2005; ZAVASCKI *et al.*, 2006).

### 3.3 Produção de $\beta$ -lactamases e de metalo- $\beta$ -lactamases (M $\beta$ L)

As enzimas denominadas  $\beta$ -lactamases são assim definidas devido a sua capacidade em hidrolisar ligações amidas, amidinas e outras ligações carbono-nitrogênio (C-N) de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. Recebem nomenclatura de acordo com o substrato utilizado, propriedades bioquímicas, peculiaridades da sequência genética, local de descoberta, localização do gene no cromossomo, espécies de bactérias produtoras e paciente de onde se originou o isolado, podendo-se eleger, por fim, o nome do pesquisador envolvido na descoberta da enzima (MENDES *et al.*, 2006; CHAIRAT *et al.*, 2019).

Metalo- $\beta$ -lactamases (M $\beta$ LS) são enzimas bacterianas codificadas por genes plasmidiais e que apresentam um largo espectro de atividade (CHAIRAT *et al.*, 2019; DIXIT *et al.*, 2019). Necessitam de cátions divalentes (p.ex.: Zn<sup>2+</sup>) como cofatores enzimáticos e são inibidas pela ação de agentes quelantes e por componentes derivados de tiois como o ácido tiolático ou ácido 2-mercaptopropiônico (2-MPA) (CHAIRAT *et al.*, 2019; MENDES *et al.*, 2006).

As M $\beta$ LS, como todas as  $\beta$ -lactamases, podem ser divididas em enzimas cromossomo-mediadas e naquelas codificadas por genes transferíveis. Muitas vêm sendo descobertas e espalham-se rapidamente devido ao seu potencial de transferência intra

e interespecies. Em alguns países, os isolados de *P. aeruginosa* com metalo-enzimas representam 20%, embora em outros países este número seja muito inferior (CHAIRAT et al., 2019; DIXIT et al., 2019).

As variantes de metalo-enzimas dos tipos IMP (Imipenemase, descoberta no Japão), VIM (Verona imipenemase, em Verona-Itália), SPM-1 (São Paulo Metalo- $\beta$ -lactamase, em São Paulo, Brasil) e GIM-1 (German Imipenemase, na Alemanha) são mais relevantes clinicamente (ALI et al., 2019). Na Europa, as variantes de IMP são menos comuns que as enzimas tipo VIM (TOLEMAN et al., 2003; 2005). Cronologicamente, a primeira M $\beta$ L descoberta foi a IMP, seguida de VIM, SPM-1, GIM-1. Também foi descoberta a SIM-1 (Seul imipenemase), detectada em isolados de *Acinetobacter baumannii*, em Seul, Coréia, e as variantes NDM-1 até NDM-19 identificadas em Nova Delhi, Índia, as quais são mais comumente expressas na família Enterobacteriaceae (LEE et al., 2005; ALI et al., 2019).

### 3.4 Epidemiologia de M $\beta$ LS

As M $\beta$ LS são produzidas intrinsecamente por determinados microrganismos, como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacillus cereus*, *Chryseobacterium meningosepticum*, *Chryseobacterium indologenes*, *Legionella gormanii*, *Caulobacter crescentus* e *Aeromonas* spp. (CHAIRAT et al., 2019; HASSUNA et al., 2020). Contudo, desde o início da década de 1990, novos genes que codificam M $\beta$ LS têm sido descritos em patógenos clinicamente importantes, como *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. e membros da família Enterobacteriaceae (ALI et al., 2019; CHAIRAT et al., 2019).

O microrganismo mais relacionado é *P. aeruginosa* e os tipos de M $\beta$ LS mais frequentes relacionados são IMP e VIM. As variantes pertencentes à subclasse IMP (imipenemase) são mais prevalentes na Ásia e encontradas, principalmente, em microrganismos não-fermentadores tais como *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* sp. Contudo, estas enzimas já foram detectadas em microrganismos da família Enterobacteriaceae, como *Serratia marcescens*, *Shigella* sp. e *Klebsiella pneumoniae* (MENDES et al., 2006; PAZ-ZARZA et al., 2019).

A M $\beta$ L VIM compõe uma família de 14 enzimas, porém a literatura aponta que o tipo VIM-2 (gene blaVIM-2) em isolados de *P. aeruginosa* predomina na maioria dos surtos. Nos Estados Unidos da América, foi possível associar duas características clínicas nos casos detectados ao longo de 17 meses: todos os pacientes tinham doença crônica e haviam recebido terapia intravenosa (RANKIN et al., 2018).

China, Índia, Taiwan, Cingapura, Coréia, Itália, França, Grécia, Austrália, Alemanha, Áustria, Turquia, Bulgária, Holanda, Espanha, México, Colômbia e EUA representam os principais países com incidência de *P. aeruginosa* produtora de M $\beta$ L. A taxa de mortalidade chega a 90% e os genes blaIMP-1 ou blaVIM-2 tem sido relacionados (WANG; WANG, 2020).

No Brasil, o primeiro relato da ocorrência de amostras produtoras de M $\beta$ L adquirida

ocorreu em 2002. Entretanto, esse relato não caracterizou o determinante de resistência envolvido. Mais tarde, em 2003, uma variante de IMP foi relatada em *A. baumannii* isolada no complexo Hospital São Paulo/UNIFESP produtora de IMP-1. A análise do resultado de sequenciamento dos 400-bp (pares de base) provenientes da reação da polimerase em cadeia (PCR) revelou tratar-se de um gene apresentando 100% de similaridade genética com a sequência do gene blaIMP-6 (MAGALHÃES; LINS; MAGALHÃES, 2005).

O Programa de Vigilância Antimicrobiana SENTRY foi estabelecido em 1997 e abrange mais de 750.000 isolados de bactérias de mais de 400 centros médicos em todo o mundo. Dentre os patógenos testados, *Pseudomonas aeruginosa* cresce em ocorrência de MβLs, em pacientes hospitalizados na Ásia, Europa e América Latina. Isolados brasileiros de *P. aeruginosa* resistentes ao imipenem chegaram a 45,5% em 2016, neste estudo (SADER *et al.*, 2005; SHORTRIDGE *et al.*, 2019).

Dados conduzidos com amostras de *P. aeruginosa* obtidas na cidade de Porto Alegre (Rio Grande do Sul) revelaram elevadas taxas de MβLs. Zavascki e colaboradores (2005), ao estudarem cepas em pacientes com pneumonia nosocomial associada à ventilação encontraram 57,1% de amostras positivas para MβLs. Num Hospital Universitário no Rio de Janeiro foi apontada taxa de 20% de MβLs tipo SPM-1 em isolados de *P. aeruginosa* resistentes ao imipenem (CARVALHO *et al.*, 2006).

Em outro trabalho, uma taxa ainda maior de MβL em *P. aeruginosa* (77%) foi estimada, sendo o gene blaSPM-1 o predominante. Elevadas taxas de mortalidade (48,1%) associadas a infecções respiratórias por *P. aeruginosa* resistente aos carbapenems foram atribuídas à transmissão horizontal (ZAVASCKI *et al.*, 2006). Esses dados mostram que cepas de *P. aeruginosa* MβL positivas implicam em desfecho clínico desfavorável, sendo de total relevância a capacitação dos laboratórios de microbiologia para detecção fenotípica.

### 3.5 Detecção laboratorial de MβLs

Em 2014, o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) padronizou testes laboratoriais como técnicas de triagem diagnóstica para a presença de MβL. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recomenda que o diagnóstico final do mecanismo de resistência seja obtido através de técnicas moleculares (ABRANTES; NOGUEIRA, 2017).

As publicações disponíveis relacionadas à pesquisa de MβL são diversificadas, apresentando técnicas diferentes que são importantes de acordo com o tipo de enzima presente. Esta afirmação é fundamentada nos achados de diferentes autores que apontam dado método fenotípico como sendo o mais indicado para detecção de metalo-enzima específica.

No teste de susceptibilidade aos antimicrobianos, alguns achados são importantes indicadores de bactéria produtora de metalo-enzima e devem ser investigados. Entre eles a

detecção de perfil de sensibilidade reduzido em cepas de *P. aeruginosa* frente à imipenem (MAGALHÃES; LINS; MAGALHÃES, 2005; PITOUT *et al.*, 2005). De acordo com o CLSI 2014, o ertapenem é o carbapenêmico mais sensível para este mecanismo de resistência; e a ANVISA recomenda, em sua última nota técnica de diagnóstico laboratorial, que sejam feitos testes incluindo imipenem e meropenem (ANVISA, 2013).

Alguns autores sugerem que isolados resistentes a todos os  $\beta$ -lactâmicos exceto o aztreonam sejam testados para pesquisa de M $\beta$ L usando testes fenotípicos. O antibiograma de *P. aeruginosa* apresentando ceftazidima com halo menor que 18 mm pode ser um bom sinalizador para pesquisa desta enzima (ANVISA, 2013; ABRANTES; NOGUEIRA, 2017; CLSI, 2014; LEE *et al.* 2003; YONG *et al.*, 2002).

### 3.5.1 Testes fenotípicos

Os métodos fenotípicos são baseados na capacidade dos agentes quelantes, como o EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) ou componentes à base de tióis (ácido 2-mercaptopropiônico ou 2-MPA), em inibir a atividade das M $\beta$ Ls. Podem ser empregados testes de sinergia com duplo-disco (EDTA com imipenem ou com ceftazidima), 2-MPA com cefatazidima ou imipenem, o E-teste M $\beta$ L e, ainda, a microdiluição usando EDTA e 1,10-fenantrolina com imipenem (PITOUT *et al.*, 2005). A maioria dos métodos fenotípicos citados para detecção de M $\beta$ L, especialmente sinergia de duplo-disco, é de interpretação subjetiva e difícil (LEE *et al.* 2003; PITOUT *et al.*, 2005; YONG *et al.*, 2002).

#### 3.5.1.1 2MPA (Ácido 2-mercaptopropiônico)

O uso do ácido 2-mercaptopropiônico não diluído é feito através da sua deposição em disco de papel filtro posicionado entre discos de ceftazidima e imipenem, a 25 mm de centro a centro (MENDES *et al.*, 2006). Este teste pode ser realizado utilizando-se 2 ou 3  $\mu$ L de 2-MPA no disco de papel filtro, contudo o melhor resultado parece ser obtido no emprego do último volume citado (LEE *et al.* 2003; YONG *et al.*, 2002).

Na leitura deste teste de difusão, um aumento (distorção) na zona de inibição entre o disco com quelante e um/ambos os substratos é indicativo de produção de metalo-enzima (MAGALHÃES; LINS; MAGALHÃES, 2005). A interpretação negativa do teste é a não observação de alteração no halo de inibição de crescimento da bactéria teste (MENDES *et al.*, 2006).

Um inconveniente importante do teste com 2-MPA é a toxicidade para manipulação rotineira, devendo ser necessária à tomada de medidas de precaução especiais ao trabalhar com este composto (PITOUT *et al.*, 2005). Para tanto, pode-se manusear o reagente em capela de exaustão.

### 3.5.1.2 EDTA (Ácido etilenodiaminotetracético)

Uma das técnicas empregando EDTA consiste em comparar os tamanhos das zonas de inibição produzidas por dois discos de imipenem (10µg), um com 750µg de EDTA e outro sem. Com um aumento de pelo menos 7 mm no halo do EDTA-imipenem é considerado resultado positivo (MAGALHÃES; LINS; MAGALHÃES, 2005). Este método foi originalmente descrito por Yong e colaboradores, em 2002. Segundo estes autores, este método oferece excelente sensibilidade e especificidade na detecção de VIM-2 e IMP-1 em *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp.

Outra técnica que emprega o uso deste quelante (EDTA) é o E-teste *MβL*. A fita é incorporada com imipenem (IPM) em uma das extremidades e este mesmo antimicrobiano associado ao EDTA na outra. A leitura deste ensaio de difusão é feita através da determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de cada um dos lados da fita; a bactéria é considerada *MβL* positiva se apresentar CIM IPM+EDTA três diluições menor que àquela encontrada somente para o IPM. As desvantagens desta metodologia são seu elevado custo e menor sensibilidade que o teste com disco de EDTA (PITOUT *et al.*, 2005; BERRY *et al.*, 2019).

Em pesquisa de *MβL* realizada por Marra e colaboradores (2006), alguns métodos de detecção de metalo-enzimas foram comparados. Foi concluído que o EDTA foi muito eficaz na detecção de tais enzimas enquanto o 2-MPA não teve desempenho tão satisfatório. Neste estudo, 81,1% das cepas com fenótipo de resistência ao imipenem não continham *MβL*, indicando que outros mecanismos de resistência como diminuição de permeabilidade da membrana (perda de porinas) ou sistemas de efluxo (bombas de efluxo) estavam presentes.

Segundo Pitout (2005) os testes fenotípicos são úteis no rastreamento de amostras *MβL*, mas algumas amostras podem dar resultado falso positivo. Embora isso possa ocorrer, o teste fenotípico modificado, empregando 930 µg de EDTA, e antimicrobianos como imipenem e meropenem, revelou sensibilidade 100% e especificidade de 97% no uso da última droga. Para o imipenem, os números foram menores, sendo 96% em sensibilidade e 91% de especificidade. O teste com MIC (E-teste *MβL*) teve resultados equivalentes aos do imipenem. Assim, recomenda-se no teste de *screening* o uso tanto de imipenem como de meropenem, conforme orientação preconizada pela ANVISA (ANVISA, 2013).

Pode-se citar, ainda, o teste de sinergia de discos, semelhante ao descrito para o 2-MPA. Nesse teste, o disco com agente quelante em questão, EDTA, é colocado entre dois discos, um de cefatzidima e outro de imipenem, a 10 mm de centro a centro. A leitura do teste será positiva se for evidenciada ampliação do halo na área de difusão do quelante (MENDES *et al.*, 2006).

### 3.5.1.3 EIM (EDTA-imipenem microbiological assay) - Novo teste

Um ensaio foi desenvolvido por Marchiaro e colaboradores (2005) visando a identificação de MβLs em bactérias Gram-negativas não-fermentadoras. Designado EIM (EDTA-imipenem microbiological assay), apresenta facilidade na interpretação dos resultados, contudo requer tratamento prévio da amostra em teste com sonicação.

A metodologia consiste em preparar um extrato bacteriano por sonicação ou por ciclos de congelamento/descongelamento. O extrato celular obtido é clarificado por centrifugação (15.000 rpm por 15 minutos a 4°C) e o sobrenadante é utilizado para detecção de MβL. A detecção fenotípica é realizada em placa de Agar Müller Hinton inoculada com cultura indicadora – *Escherichia coli* ATCC 25922 (0,5 McFarland). Na superfície desta placa é aplicado um disco de imipenem (10μg) ao centro e, periféricamente, quatro discos de papel filtro diferentes: um recebe 20 μL do sobrenadante; o segundo disco (S/Zn) possui o sobredandante suplementado com solução de ZnSO<sub>4</sub> 0,1 mM para estimular a MβL eventualmente presente; o terceiro disco (S/E) tem o sobrenadante junto com solução de EDTA 20 mM a fim de inibir a MβL possivelmente presente; e o quarto disco (B) tem 20μL de tampão tris-HCl 50mM, consistindo no “branco” do ensaio. A placa deve ser incubada *overnigth* a 37°C.

Caso o sobrenadante testado possua β-lactamase que hidrolisa o imipenem, a bactéria indicadora (*E. coli* ATCC 25922) crescerá ao redor dos discos. Por outro lado, as MβLs conseguem ser distinguidas das não-MβLs pela inibição de *E. coli* ao redor do disco contendo o quelante (S/E) (MARCHIARO *et al.*, 2005).

## 3.5.2 Testes Moleculares

### 3.5.2.1 PCR (Reação em Cadeia da Polimerase)

A detecção molecular de MβLs através de Reação em Cadeia Polimerase (PCR) apresenta relevância no contexto epidemiológico. Através destes estudos é possível verificar se dada enzima é disseminada horizontalmente ou se a resistência é decorrente da pressão exercida pelos antimicrobianos, bem como possibilita determinar qual tipo de MβL é mais prevalente em certas localidades (HASSUNA *et al.*, 2020).

Contudo, o achado de enzimas do tipo MβL em isolados bacterianos através de testes moleculares não significa resistência obrigatoriamente. Para que a resistência esteja presente é necessária a expressão enzimática e não apenas sua presença num dado microrganismo. Para aplicação de testes moleculares são necessários equipamentos específicos e uso de sondas, associado a pessoal qualificado para execução. Assim sendo, o emprego dessa técnica fica restrito a locais que disponham dos recursos envolvidos, limitando as informações a centros de pesquisa (BERRY *et al.*, 2019; JESUDASON; KANDATHIL; BALAJI, 2005).

No teste por PCR selecionam-se primers de oligonucleotídeos alvo de regiões conservadas dos genes a serem pesquisados. Em trabalho de Gasparetto e colaboradores (2007), foram realizadas pesquisas dos genes blaSPM-1, blaIMP-1 e blaVIM-2 em isolados de *P. aeruginosa* com fenótipo de resistência MβL, obtidos de três hospitais universitários de Porto Alegre (RS). Para amplificação do gene blaSPM-1 foi empregado 95°C por 5 minutos, seguido de 30 ciclos (95°C por 1 minuto, 50°C 1 minuto e 68°C por 1 minuto). Já para amplificação do gene blaIMP-1 usou-se 95°C por 2 minutos, 94°C por 2 seguido de 33 ciclos (94°C por 1 minuto, 60°C por 1 minuto e 72°C por 1 minuto). Por fim, para o gene blaVIM-2 ser amplificado: 94°C por 3 minutos seguido por 35 ciclos (94°C por 1 minuto, 61°C por 1 minuto e 72°C por 1 minuto) finalizando com 7 minutos a 72°C. Destaca-se a necessidade de utilizar, também, controles positivos nos ensaios de biologia molecular.

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O encontro de diferentes enzimas em diferentes espécies bacterianas evidencia a real capacidade de disseminação desses elementos genéticos e causa grande preocupação. Isso acarreta importante impacto clínico e redução de opções terapêuticas para casos de infecção nosocomial por *P. aeruginosa*.

VIM-2 é MβL mais ubíqua no mundo e no Brasil SPM-1 é a mais importante. Epidemiologicamente, é interessante pesquisar a presença de MβL, pois o seu achado constitui dado auxiliar na tomada de medidas que minimizem sua disseminação. Ao fazer *screening* para MβL, usando-se 930 μg EDTA em discos de imipenem e meropenem (10 μg) pode-se confirmar a produção enzimática. A detecção fenotípica de MβL em cepas resistentes aos carbapenems limita a terapêutica a polimixina B e colistina.

Cepas MβL positivas estão, normalmente, associadas à elevada taxa de mortalidade. No Brasil a prevalência de MβLs é diversificada, predominando em São Paulo, no Recife, no Rio de Janeiro e em Porto Alegre. Medidas de racionalização do uso de agentes antimicrobianos de espectro ampliado devem ser implantadas com o intuito de minimizar a seleção de subpopulações bacterianas produtoras de MβL. Uma vez selecionadas essas subpopulações, metodologias fenotípicas podem ser utilizadas para rastreamento, auxiliando condutas de controle de infecção. Ademais, há necessidade de desenvolvimento de novas drogas antimicrobianas capazes de atuar sobre *P. aeruginosa* produtora de MβL.

## REFERÊNCIAS

ABRANTES, JA; NOGUEIRA, J M R. The use of phenotypic tests for the research of carbapenamases in Enterobacteria: A tool for clinical orientation. **Brazilian Journal of Clinical Analyses**, v 1, 3, 2017.

ALI, A., GUPTA, D., SRIVASTAVA, G., SHARMA, A., KHAN, Molecular and computational approaches to understand resistance of New Delhi metallo β-lactamase variants (NDM-1, NDM-4, NDM-5, NDM-6, NDM-7)-producing strains against carbapenems. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, 37(8), 2061-2071, 2019.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Nota técnica nº 01/2013 – Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multiresistentes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, 2013.

ARRUDA EA, MARINHO IS, BOULOS M, SINTO SI, CAIAFFA HH, MENDES CM, OPLUSTIL CP, SADER H, LEVY CE, LEVIN AS. Nosocomial infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 20:620-623, 1999.

BERRY, C., DAVIES, K., WOODFORD, N., WILCOX, M., CHILTON, C. Survey of screening methods, rates and policies for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in English hospitals. **Journal of Hospital Infection**, 101(2), 158-162. 2019.

CARVALHO AP, ALBANO RM, DE OLIVEIRA DN, CIDADE DA, TEIXEIRA LM, MARQUES EA. Characterization of an epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM-1 metallo-beta-lactamase in a hospital located in Rio de Janeiro, Brazil. **Microb Drug Resist**. Summer; 12:103-8. 2006.

CHAIRAT, S., BEN YAHIA, H., ROJO-BEZARES, B., SÁENZ, Y., TORRES, C., BEN SLAMA, K. High prevalence of imipenem-resistant and metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in the Burns Hospital in Tunisia: detection of a novel class 1 integron. **Journal of Chemotherapy**, 31(3), 120-126, 2019.

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing**; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, Pennsylvania. 2014.

DIXIT, A., KUMAR, N., KUMAR, S., TRIGUN, V. Antimicrobial resistance: Progress in the decade since emergence of New Delhi metallo-β-lactamase in India. **Indian journal of community medicine: official publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine**, 44(1), 4., 2019.

FRITSCH TR, SADER HS, TOLEMAN MA, WALSH TR, JONES RN. Emerging metallo-β-lactamase-mediated resistances: a summary report from the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program. **Clin Infect Dis**. 41(suppl4):276-278, 2005.

GASPARETTO PB, MARTINS, AF, ZAVASCKI A, BARTH AL. Ocorrência de blaSPM-1 and blaIMP-1 genes of metallo-beta-lactamases in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from three university hospitals in the city of Porto Alegre, Brazil. **Braz. J. Microbiol**. 38:108-109. 2007

HARRIS AD, SMITH D, JOHNSON JA, BRADHAM DD, ROGHMANN MC. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. **Clinical infectious diseases**, 34(3):340-5,2002.

HASSUNA, N. A., DARWISH, M. K., SAYED, M., IBRAHEM, R. A. Molecular Epidemiology and Mechanisms of High-Level Resistance to Meropenem and Imipenem in *Pseudomonas aeruginosa*. **Infection and Drug Resistance**, 13, 285, 2020.

HU, Y. Y., CAO, J. M., YANG, Q., CHEN, S., LV, H. Y., ZHOU, H. W., ... & ZHANG, R. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*, Zhejiang Province, China. **Emerging infectious diseases**, 25(10), 1861, 2019.

JESUDASON MV, KANDATHIL AJ, BALAJI V. Comparison of two methods to detect carbapenemase e metallo- $\beta$ -lactamase production in clinical isolates. **Indian J Med Res.**121: 780-783, 2005.

KIM IS, LEE NY, KI CS, OH WS, PECK KR, SONG JH. Increasing prevalence of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and molecular typing of metallo-  $\beta$ -lactamase producers in a Korean hospital. **Microbial Drug Resistance**;11:355-359, 2005.

LEE K, LIM YS, YONG D, YUM JH, CHONG Y. Evaluation of the Hodge Test and the Imipenem-EDTA Double-Disk Synergy Test for Differentiating Metallo- $\beta$ - Lactamase-Producing Isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. **Journal of Clinical Microbiology.** 2003, 41:4623-4629.

LEE K, YONG D, YUM JH, LIM YS, BOLMSTRÖM A, QWÄRNSTRÖM A, KARLSSON A, CHONG Y. Evaluation of Etest MBL for detection of bla IMP-1 and bla VIM-2 allele-positive clinical isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. **Journal of Clinical Microbiology**; 43: 942-944. 2005.

LEE K, YUM JH, YONG D, LEE HM, KIM HD, DOCQUIER JD, ROSSOLINI GM, CHONG Y. Novel acquired metallo- $\beta$ -lactamase gene, bla SIM-1, in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**; 49:4485-4491, 2005.

MADDOCKS, S., FABIJAN, A. P., HO, J., LIN, R. C., BEN ZAKOUR, N. L., DUGAN, C., ... & IREDELL, J. R. Bacteriophage therapy of ventilator-associated pneumonia and empyema caused by *Pseudomonas aeruginosa*. **American journal of respiratory and critical care medicine**, 200(9), 1179-1181, 2019.

MAGALHÃES V, LINS AK, MAGALHÃES M. Metallo- $\beta$ -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in hospitals in Recife, PE, Brasil. **Brazilian Journal of Microbiology.** 36:123-125, 2005.

MARCHIARO P, MUSSI MA, BALLERINI V, PASTERAN F, VIALE AM, VILA AJ, LIMANSKY AS. Sensitive EDTA-based microbiological assays for detection of metallo- $\beta$ -lactamases in nonfermentative Gram-negative bacteria. **Journal of Clinical Microbiology.** 2005, 43:5648-5652.

MARRA AR, PEREIRA CA, GALES AC, MENEZES LC, CAL RGR, SOUZA JMA, EDMOND MB, FARO C, WEY SB. Bloodstream infections with metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology, microbiology and clinical outcomes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy.**50:388-390, 2006.

MENDES, R. E., CASTANHEIRA, M., PIGNATARI, A. C. C., GALES, A. C. Metallo-beta-lactamases. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 42(2), 103-113, 2006.

NOUÉR SA, NUCCI M, OLIVEIRA MP, PELLEGRINO FLPC, MOREIRA BM. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo- $\beta$ -lactamase. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy.**49:3663-3667, 2005.

PAZ-ZARZA, V. M., MANGWANI-MORDANI, S., MARTÍNEZ-MALDONADO, A., ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ, D., SOLANO-GÁLVEZ, S. G., VÁZQUEZ-LÓPEZ, R. *Pseudomonas aeruginosa*: Patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. **Revista chilena de infectología**, 36(2), 180-189, 2019.

PITOUT JDD, GREGSON DB, POIREL L, MCCLURE JA, LE P, CHURCH DL. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo- $\beta$ -lactamases in a large centralized laboratory. **Journal of Clinical Microbiology.**43:3129-3135.2005.

RANKIN, D., CAICEDO, L., DOTSON, N., GABLE, P., CHU, A. Notes from the field: Verona integron-encoded metallo-β-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a long-term acute care hospital—Orange County, Florida, 2017. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, 67(21), 611, 2018.

SADER HS, REIS AO, SILBERT S, GALES AC. IMPs, VIMs and SPMs: the diversity of metallo-β-lactamases produced by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a Brazilian hospital. **Clin Microbiol Infect**; 11:73-76, 2005.

SHORTRIDGE, D., GALES, A. C., STREIT, J. M., HUBAND, M. D., TSAKRIS, A., & JONES, R. N. Geographic and temporal patterns of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* over 20 years from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–2016. In **Open forum infectious diseases** (Vol. 6, No. Supplement\_1, pp. S63-S68). US: Oxford University Press. 2019.

TOLEMAN MA, BIEDENBACH D, BENNETT DMC, JONES RN, WALSH TR. Italian metallo-β-lactamases: a national problem? Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 55(1):61-70, 2003.

TOLEMAN, M. A., BIEDENBACH, D., BENNETT, D., JONES, R. N., & WALSH, T. R. Genetic characterization of a novel metallo-β-lactamase gene, bla IMP-13, harboured by a novel Tn 5051-type transposon disseminating carbapenemase genes in Europe: report from the SENTRY worldwide antimicrobial surveillance programme. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 52(4), 583-590. 2003.

WANG, W.; WANG, X. Prevalence of metallo-β-lactamase genes among *Pseudomonas aeruginosa* isolated from various clinical samples in China. **Journal of Laboratory Medicine**, 44(4), 197-203, 2020.

YONG D, LEE K, YUM H, SHIN B, ROSSOLINI GM, CHONG Y. Imipenem-EDTA disk method for differentiation of metallo-β-lactamase-producing clinical isolates of *Pseudomonas* spp. And *Acinetobacter* spp. **J Clin Microbiol**. 40:3798-3801, 2002.

ZAVASKI AP, GASPARETO PB, MARTINS AF, GONÇALVES AL, BARTH AL. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM-1 metallo-β-lactamase in a teaching hospital in southern Brazil. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**.56: 1148-1151.2005.

ZAVASCKI AP, BARTH AL, FERNANDES JF, MORO ALD, GONÇALVES ALS, GOLDANI LZ. Reappraisal of *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired pneumonia mortality in the era of metallo-β-lactamase-mediated multidrug resistance: a prospective observational study. **Critical care**. 10: R114, 2006.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Adesão à medicação 155

Alunos 12, 24, 27

Amapá 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211

Asma 110, 112, 114, 154, 155, 156, 157, 162, 163, 166, 168

Atenção farmacêutica 78, 132, 140, 168, 170

### C

Câncer de pulmão 100, 101, 102, 104, 136, 137, 188, 189

Câncer infanto-juvenil 200, 201, 206, 210, 211

Carcinogênese 192, 193, 197, 198

Covid-19 148, 149, 150, 151, 152, 153

### D

Dermatite atópica 108, 109, 110, 111, 112, 114, 115, 116, 117, 118

DPOC 154, 155, 156, 157, 162, 163, 166, 167

### F

Farmacêutico 35, 70, 72, 75, 76, 77, 78, 79, 92, 96, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 134, 135, 138, 142, 145, 163, 164, 166, 170, 179, 211

Farmacoeconomia 36, 37, 39, 43

Farmacotécnica 78, 91, 141

Fitoterapia 70, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 87, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 98, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 191

### G

Gene p53 192, 194, 195, 196, 197, 198

### H

Hormônio do crescimento 47, 49, 50, 54

### I

Imunoterapia 100, 101, 102, 104, 105

### L

Legislação 3, 14, 15, 17, 23, 70, 72, 73, 75, 76, 85, 89, 139

## **M**

Medicamento 2, 3, 4, 6, 8, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 53, 76, 86, 88, 89, 91, 102, 103, 104, 123, 126, 128, 129, 146, 148, 151, 152, 156, 189, 211

Medicamentos biológicos 36, 37, 38, 39, 42, 43, 44

Medicamentos biossimilares 36

Medicamentos essenciais 121, 122, 127, 129, 130, 131, 133, 156

Mel 12, 13, 14, 15, 17, 19, 24, 25

## **N**

Neonatos 2, 7, 8, 10

Neoplasia 136, 137, 188, 192, 193, 197, 201, 203, 204

## **O**

*Off-label* 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 131, 132

## **P**

Pandemia 148, 149, 150, 151, 152

Pediatria 9, 10, 46, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 132

Plantas medicinais 70, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 149, 153, 186, 187, 188, 190, 191

Probióticos 108, 109, 110, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119

*Pseudomonas aeruginosa* 57, 58, 59, 62, 67, 68, 69

Puberdade precoce 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56

## **Q**

Qualidade 12, 14, 15, 23, 24, 25, 42, 43, 78, 92, 103, 109, 110, 112, 129, 131, 137, 138, 142, 145, 146, 147, 156, 163, 179, 182, 183, 188, 189, 190, 201

Quimioterapia 39, 40, 146, 147, 182, 184, 186, 187, 188, 189, 190, 191

## **R**

Refração 12, 18

Região Norte 200

Resistência bacteriana 57, 59, 60

## **S**

Saúde do homem 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140

Saúde pública 34, 37, 84, 85, 86, 121, 134, 140, 147, 166, 167, 168, 170, 200, 211, 212

Serviço hospitalar de oncologia 141

SUS 13, 71, 74, 79, 80, 87, 95, 97, 123, 134, 135, 138, 139, 156, 163, 166, 187, 205, 212

## **U**

Unidade de terapia intensiva 1, 2, 3, 6, 8, 9, 58, 121, 122, 131, 132

Uso de medicamentos 3, 8, 10, 27, 36, 37, 39, 51, 71, 121, 122, 127, 129, 131, 132, 142, 147, 183, 184, 185, 186, 190

## **V**

Via oral 108, 116

# *Farmácia e suas Interfaces com Vários Saberes*

## *2*

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

# *Farmácia e suas Interfaces com Vários Saberes*

## *2*

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