

Infecção relacionada à assistência à saúde:

Subsídios para a assistência segura

Organizadores:

- Charlise FortunatoPedroso •Fernanda Keley Silva Pereira Navarro
- Geraldo Andrade de Oliveira •Hellen da Silva Cintra de Paula
- Karla de Aleluia Batista •Mariana Magalhães Nóbrega
- Paula Regina de Souza Hermann •Raquel Silva Pinheiro •Thais Augusto Marinho



Infecção relacionada à assistência à saúde:

Subsídios para a assistência segura

Organizadores:

- Charlise FortunatoPedroso •Fernanda Keley Silva Pereira Navarro
- Geraldo Andrade de Oliveira •Hellen da Silva Cintra de Paula
- Karla de Aleluia Batista •Mariana Magalhães Nóbrega
- Paula Regina de Souza Hermann •Raquel Silva Pinheiro •Thais Augusto Marinho



Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

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.

Open access publication by Atena Editora



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 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. Ferlando 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 Federacão 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 da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
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

Infecção relacionada à assistência à saúde: subsídios para assistência segura

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo
Correção: Giovanna Sandrini de Azevedo
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Organizadores: Charlise Fortunato Pedroso
Fernanda Keley Silva Pereira Navarro
Geraldo Andrade de Oliveira
Hellen da Silva Cintra de Paula
Karla de Aleluia Batista
Mariana Magalhães Nóbrega
Paula Regina de Souza Hermann
Raquel Silva Pinheiro
Thais Augusto Marinho

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

I43 Infecção relacionada à assistência à saúde: subsídios para assistência segura / Organizadores Charlise Fortunato Pedroso, Fernanda Keley Silva Pereira Navarro, Geraldo Andrade de Oliveira, et al. - Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Outras organizadoras
Hellen da Silva Cintra de Paula
Karla de Aleluia Batista
Mariana Magalhães Nóbrega
Paula Regina de Souza Hermann
Raquel Silva Pinheiro
Thais Augusto Marinho

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-5983-609-3
DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.093211810>

1. Infecções. 2. Saúde. 3. Controle. I. Pedroso, Charlise Fortunato (Organizadora). II. Navarro, Fernanda Keley Silva Pereira (Organizadora). III. Oliveira, Geraldo Andrade de (Organizador). IV. Título.

CDD 616.9

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; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

AGRADECIMENTOS

O projeto de pesquisa “Estudo epidemiológico de efetividade do monitoramento e controle de Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde (IRAS), pelo uso de uma ferramenta digital implantada no âmbito das Comissões de Controle de Infecções Hospitalares”, nasceu do compromisso que a Secretaria de Atenção Especializada à Saúde por meio do Departamento de Atenção Hospitalar Domiciliar e de Urgência (DAHU) tem com o aprimoramento do Sistema Único de Saúde.

A produção desta obra, de suma importância para as instituições e profissionais de saúde, só foi possível devido a brilhante contribuição de todos os autores, que aceitaram prontamente o desafio de escrever seus capítulos com excelência.

Uma das missões das Instituições educacionais públicas é interagir com toda a sociedade e por isso agradecemos aos pesquisadores e coordenadores do projeto, onde aqui temos uma obra que nasceu da interação das atividades de pesquisa sob a Coordenação do Professor Geraldo de Andrade Oliveira, com uma das ações centrais do Ministério da Saúde que é o fortalecimento do Sistema Único de Saúde.

Agradecemos aos colaboradores em todos os hospitais que o nosso projeto foi implantado pela dedicação profissional, incansável e heroica. Vocês merecem nosso reconhecimento e aplausos. Deixo ainda minha solidariedade com as perdas que sofreram de colegas e familiares no enfrentamento da COVID-19.

Parabenizo aos autores por compartilharem seus conhecimentos e por oferecerem aos leitores a oportunidade de aprofundarem os estudos na prevenção e controle das IRAS para que diariamente atuando no sistema de saúde, possam colocar em prática ações grandiosas e transformadoras.

Que esse livro possa inspirar novos caminhos.

Adriana Melo Teixeira

Diretora do Departamento de Atenção Hospitalar Domiciliar e de Urgência (DAHU)

APRESENTAÇÃO

A presente obra “Infecção Relacionada à Assistência à Saúde: subsídios para assistência segura” é um produto do Projeto de Pesquisa “Estudo epidemiológico de efetividade do monitoramento e controle de Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde (IRAS), pelo uso de uma ferramenta digital implantada no âmbito das Comissões de Controle de Infecções Hospitalares”, coordenado pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás (IFG) e financiado pelo Ministério da Saúde (MS). Assim, pesquisadores internos ao IFG, além de convidados externos e servidores do MS, assinam a autoria desse livro, cujo objetivo é atualizar as discussões científicas e diretrizes sobre as IRAS em diferentes contextos e ambientes de saúde, visando uma assistência segura e de qualidade.

O risco de transmissão de IRAS é universal e permeia todas as instalações, ambientes e sistemas de saúde em todo o mundo. Nem todas as infecções são evitáveis, no entanto, é possível e de fato obrigatório evitá-las, o que resultará na redução da morbimortalidade e custos adicionais em saúde.

A prevenção e o controle de IRAS são prioridades para a segurança dos pacientes e deve envolver os profissionais em todos os cenários de assistência à saúde, não se restringindo apenas ao hospital. Há de considerar que no contexto assistencial, os aspectos relacionados aos profissionais de saúde, a organização institucional, político e cultural podem influenciar a implementação de práticas e a vigilância das infecções.

Nesse sentido esta obra apresenta os aspectos essenciais para prevenção e controle das IRAS pautados na literatura científica, visando seu emprego no processo de formação de estudantes e profissionais de saúde. Sendo assim, este livro contribuirá para a discussão e implementação de ações de prevenção e controle de IRAS nos diferentes cenários de assistência à saúde. Na perspectiva de subsidiar o leitor no entendimento da IRAS, o livro aborda em 23 capítulos: vigilância e monitoramento das IRAS, segurança do paciente, resistência microbiana, ambientes especializados de assistência à saúde, desafios da pandemia COVID-19, impacto econômico das IRAS, tecnologias para a tomada de decisão e gestão das IRAS.

Desejamos a todos uma ótima leitura!

As organizadoras.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

VIGILÂNCIA E NOTIFICAÇÃO DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA EM SAÚDE

Claudia Neto Gonçalves Neves da Silva
Edmila Lucas de Lima
Francilisi Brito Guimarães Valente
Sandra Pereira dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0932118101>

CAPÍTULO 2..... 12

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

Giovana Alice Sampaio Soares
Amanda Ferreira Paes Landim Ramos
Lilian Carla Carneiro
Mônica Santiago Barbosa
Silvana Barbosa Santiago

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0932118102>

CAPÍTULO 3..... 21

CONTROLE DAS IRAS E A IMPORTÂNCIA DA INTERDISCIPLINARIDADE PARA ALCANÇAR MELHORES DESFECHOS

Carla de Almeida Silva
Camilla Botêga Aguiar Kogawa
Cibele Almeida Prazer
Gabryella Teixeira dos Santos
Louise Amália de Moura

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0932118103>

CAPÍTULO 4..... 30

O PAPEL DA HIGIENIZAÇÃO DAS MÃOS NA PREVENÇÃO DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

Paula Regina de Souza Hermann
Raquel Silva Pinheiro
Lyriane Apolinário de Araújo
Charlise Fortunato Pedroso
Ingrid Aline de Jesus Gonçalves
Thays Angélica de Pinho Santos
Rafael Alves Guimarães
Ana Carolina Martins

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0932118104>

CAPÍTULO 5..... 46

AÇÕES DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE INFECÇÕES E EVENTOS ADVERSOS EM UNIDADES DE ATENDIMENTO DOMICILIAR

Ana Claudia Nascimento de Sousa
Cíntia Carolina Vinhal Pereira
Laidilce Teles Zatta
Thays Angélica de Pinho Santos
Vanessa da Silva Carvalho Vila

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0932118105>

CAPÍTULO 6..... 56

CIRURGIA SEGURA E PREVENÇÃO DE INFECÇÃO DE SÍTIO CIRÚRGICO

Regiane Aparecida dos Santos Soares Barreto
Sergiane Bisinoto Alves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0932118106>

CAPÍTULO 7..... 66

CONTROLE DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E ÀS UNIDADES DE TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA – MODALIDADE HEMODIÁLISE

Nara Rubia de Freitas
Jerusa Marielle Nunes Seabra de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0932118107>

CAPÍTULO 8..... 77

CONTROLE DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E AS UNIDADES DE TRATAMENTO ONCOLÓGICO, ONCO-HEMATOLOGIA E TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Adriano de Moraes Arantes
Larissa Sousa Diniz
Jade Alves de Souza Pacheco

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0932118108>

CAPÍTULO 9..... 91

CONTROLE DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE NAS UNIDADES DE LONGA PERMANÊNCIA

Mônica Ribeiro Costa
Lívia Evangelista da Rocha Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0932118109>

CAPÍTULO 10..... 106

SEGURANÇA DO PACIENTE E O CONTROLE DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

Ana Elisa Bauer de Camargo Silva
Ana Lúcia Queiroz Bezerra

Thatianny Tanferri de Brito Paranaguá

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.09321181010>

CAPÍTULO 11..... 121

CONTROLE DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E OS DESAFIOS IMPOSTOS PELA PANDEMIA DE COVID-19

Adriana Oliveira Guilarde

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.09321181011>

CAPÍTULO 12..... 130

BOAS PRÁTICAS EM VACINAÇÃO COM ÊNFASE NO CONTROLE DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

Tháís Marinho

Leandro Nascimento da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.09321181012>

CAPÍTULO 13..... 147

DESAFIOS DAS COMISSÕES DE CONTROLE DE INFECÇÃO RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE NOS HOSPITAIS BRASILEIROS

Tatiane Barbosa Mendes de Freitas Lemes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.09321181013>

CAPÍTULO 14..... 156

PROCESSAMENTO DE PRODUTOS PARA SAÚDE: UM PRINCÍPIO DAS PRECAUÇÕES PADRÃO PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

Anaclara Ferreira Veiga Tipple

Dulcelene de Sousa Melo

Heliny Carneiro Cunha Neves

Cristiana da Costa Luciano

Júnnia Pires de Amorim Trindade

Simone Vieira Toledo Guadagnin

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.09321181014>

CAPÍTULO 15..... 175

PREVENÇÃO E CONTROLE DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E A INTERFACE COM A PESQUISA CIENTÍFICA

Katiane Martins Mendonça

Luana Cássia Miranda Ribeiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.09321181015>

CAPÍTULO 16..... 185

MECANISMOS GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Cassio Nazareno Silva da Silva

Wendell Jacinto Pereira
Silvana Barbosa Santiago
Karla de Aleluia Batista

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.09321181016>

CAPÍTULO 17.....202

BIOFILMES NA PERSPECTIVA DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

Paula Regina de Souza Hermann
Anaclara Ferreira Veiga Tipple
Dayane de Melo Costa
Evandro Watanabe
Lillian Kelly de Oliveira Lopes
Thalita Soares Camargos
Viviane de Cássia Oliveira
Mariana Magalhães Nóbrega

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.09321181017>

CAPÍTULO 18.....214

IMPLEMENTAÇÃO DE *BUNDLE* DE PREVENÇÃO DE INFECÇÃO PRIMÁRIA DE CATETER VENOSO CENTRAL POR MEIO DA APRENDIZAGEM BASEADA EM EQUIPES

Ingrid Aline de Jesus Gonçalves
Walterlania Silva Santos
Patricia Moreira de Araújo Lisboa
Marcelo Medeiros

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.09321181018>

CAPÍTULO 19.....225

CONTROLE DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E OS IMPACTOS ECONÔMICOS NA SAÚDE

Alexander Itria
Renato Mantelli Picoli

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.09321181019>

CAPÍTULO 20.....233

TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO MONITORAMENTO DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA EM SAÚDE EM HOSPITAIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Hélio de Souza Júnior
Mariana Magalhães Nóbrega
Emily Nayana Nasmar de Melo
Jeane Kelly Silva de Carvalho
Zilka dos Santos de Freitas Ribeiro
Fernanda Keley Silva Pereira Navarro
Ione Silva Barros
Paula Regina de Souza Hermann

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.09321181020>

CAPÍTULO 21.....247

INCENTIVANDO OS HOSPITAIS PARA O CONTROLE DAS IRAS: UMA ABORDAGEM POR INTERMÉDIO DE SISTEMAS DINÂMICOS

Fernando Menezes Campello de Souza
Guilherme Salazar Cerqueira
Rafael Agostinho
Olavo de Oliveira Braga Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.09321181021>

CAPÍTULO 22.....256

DESENVOLVIMENTO DE PROJETOS LEAN HEALTHCARE APLICADO ÀS IRAS

Fabio Francisco da Silva
Isabela da Silva Pontes
Olavo de Oliveira Braga Neto
Adriana Melo Teixeira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.09321181022>

CAPÍTULO 23.....265

DECISÕES NO CONTEXTO DAS IRAS

Patrícia Silva Lessa
Fernando Menezes Campello de Souza
Guilherme Salazar Cerqueira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.09321181023>

SOBRE OS ORGANIZADORES276

MECANISMOS GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Data de aceite: 19/08/2021

Cassio Nazareno Silva da Silva

Universidade Federal de Goiás, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular
Goiânia – Goiás
<https://orcid.org/0000-0002-9228-0489>

Wendell Jacinto Pereira

University of Florida, School of Forest Resources & Conservation
Gainesville – Florida (USA)
<https://orcid.org/0000-0003-1019-6281>

Silvana Barbosa Santiago

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás, Departamento de Áreas Acadêmicas
Goiânia – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/8451394590687649>

Karla de Aleluia Batista

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás, Departamento de Áreas Acadêmicas
Goiânia – Goiás
<https://orcid.org/0000-0003-4396-032X>

RESUMO: A resistência antimicrobiana é uma grande ameaça para o desenvolvimento humano, pois afeta nossa capacidade de tratar diversas infecções causadas por microrganismos. O desafio das infecções não tratáveis pelos antimicrobianos atualmente disponíveis já é uma realidade e, portanto, entender quais os mecanismos utilizados pelos microrganismos para contornar o efeito desses medicamentos compreende uma

etapa importante para se desenvolver medidas de controle e prevenção do surgimento de novos organismos resistentes. Dentre os mecanismos de resistência, às alterações genéticas e epigenéticas constituem eventos de adaptação multifatoriais e inter relacionados. À vista disso, serão discutidos os principais mecanismos genéticos e epigenéticos associados ao desenvolvimento de resistência microbiana em bactérias e fungos.

PALAVRAS-CHAVE: resistência antimicrobiana. Bactérias multirresistentes. Metilação de DNA.

GENETIC AND EPIGENETIC MECHANISMS ASSOCIATED TO ANTIMICROBIAL RESISTANCE

ABSTRACT: Antimicrobial resistance is a major threat to human development as it affects our ability to treat a range of infections caused by microorganisms. The golden age of antibiotics has passed, and the threat of untreatable antimicrobial resistant infections is now a reality. In this sense, understanding how the microorganisms resist antimicrobial treatment and regulate gene expression in response to antibiotics is an important step towards combating resistance. The main mechanisms associated to the development or antimicrobial resistance are those related to genetic and epigenetic modifications. In this chapter, we explore the genetic and epigenetic mechanisms underlying resistance in bacteria and fungi.

KEYWORDS: Antimicrobial Resistance. Multidrug-Resistant Bacteria. DNA Methylation.

1 | INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (AMR, da sigla em inglês *Antimicrobial Resistance*) é considerada um dos maiores desafios atuais dos sistemas de saúde mundiais, surgindo como uma consequência do uso indiscriminado de antibióticos (MEDIATI et al., 2021). A utilização de classes de antibióticos equivocadas, sem indicação, período de administração e doses corretas, contribuem para a aceleração de adaptação e/ou desenvolvimento de mecanismos de defesa dos microrganismos, fazendo com que o medicamento perca a eficiência (SEKYERE; ASANTE, 2018).

Anualmente, as infecções causadas por microrganismos resistentes a antibióticos são responsáveis por cerca de 700 mil mortes e, estima-se que até 2050 mais de 10 milhões de pessoas venham a óbito por complicações associadas à resistência antimicrobiana (URUÉN et al., 2021). Esta situação se torna ainda mais preocupante em função do surgimento das bactérias resistentes a múltiplos antimicrobianos MDR (da sigla em inglês *Multi-Drug Resistant*), as superbactérias, que causam infecções que não apresentam tratamento medicamentoso eficaz (FODOR et al., 2020).

Nesse sentido, o uso indiscriminado de antibióticos no tratamento das infecções relacionadas à assistência em saúde pode agravar ainda mais os problemas associados à resistência antimicrobiana. O desenvolvimento de AMR é um processo complexo e multifatorial, apresentando envolvimento de mecanismos bioquímicos, moleculares e epigenéticos. O entendimento sobre tais mecanismos de sobrevivência pode auxiliar tanto o manejo dessas doenças infecciosas, quanto subsidiar novas estratégias de combate a estas infecções.

2 | MECANISMOS GENÉTICOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

2.1 Mecanismos genéticos de resistência bacteriana

Do ponto de vista genético, bactérias podem apresentar resistência antimicrobiana intrínseca, adaptativa ou adquirida. No caso da resistência intrínseca, não há o envolvimento de troca ou modificação de elementos genéticos (FODOR et al., 2020). Os principais mecanismos de resistência intrínseca incluem: (i) presença de bombas de efluxo não-específicas, que bombeiam antibióticos e outras substâncias tóxicas para fora da célula bacteriana; (ii) falta de permeabilidade da membrana externa, que impede a entrada do antibiótico e/ou seu acúmulo dentro da célula bacteriana; ou (iii) falta de sítios específicos de interação com antibiótico, impedindo que o fármaco se una às moléculas alvo para desencadear a morte celular ou inibição do crescimento bacteriano (MORRISON; ZEMBOWER, 2020).

A resistência adaptativa refere-se à capacidade das bactérias se adaptarem

e sobreviverem em condições de estresse por meio da alteração do seu padrão de transcrição em resposta às condições do meio (MEDIATI et al., 2020; FERNÁNDEZ; HANCOCK, 2012). Este tipo de resistência é visto predominantemente no desenvolvimento de células persistentes e biofilmes. As células persistentes constituem uma subpopulação de células que entram em um estado quiescente (estado de dormência), e param de crescer ativamente, o que reduz a ação dos antibióticos em inibir as proteínas necessárias para o crescimento bacteriano (LEWIS, 2010). Por outro lado, os biofilmes compreendem uma comunidade de microrganismos presos a uma superfície e envoltos por uma matriz polimérica. Essa organização em aglomerados pode tornar as bactérias até 1000 vezes mais resistentes à antibióticos quando comparadas às suas formas isoladas (VAN ACKER; COENYE, 2016). Além disso, cerca de 1% das células que compõem os biofilmes são do tipo persistente, o que potencializa ainda mais a capacidade de sobrevivência destas bactérias na presença de antibióticos (SEKYERE; ASANTE, 2018).

Por fim, a resistência adquirida é o resultado de mutação gênica intrínseca ou aquisição de material genético exógeno de resistência via transferência cromossômica ou plasmidial (SEKYERE; ASANTE, 2018). De modo geral, os mecanismos moleculares relacionados a este tipo de resistência bacteriana envolvem: (i) modificação/inativação do antibiótico; (ii) alteração do sítio de interação com o antibiótico; (iii) aumento da taxa de efluxo do antibiótico; e (iv) redução da permeabilidade ao antibiótico. Na maioria dos casos, estes mecanismos podem acontecer de forma combinada, de modo a garantir um alto índice de resistência contra um antibiótico específico (ARZANLOU et al., 2017).

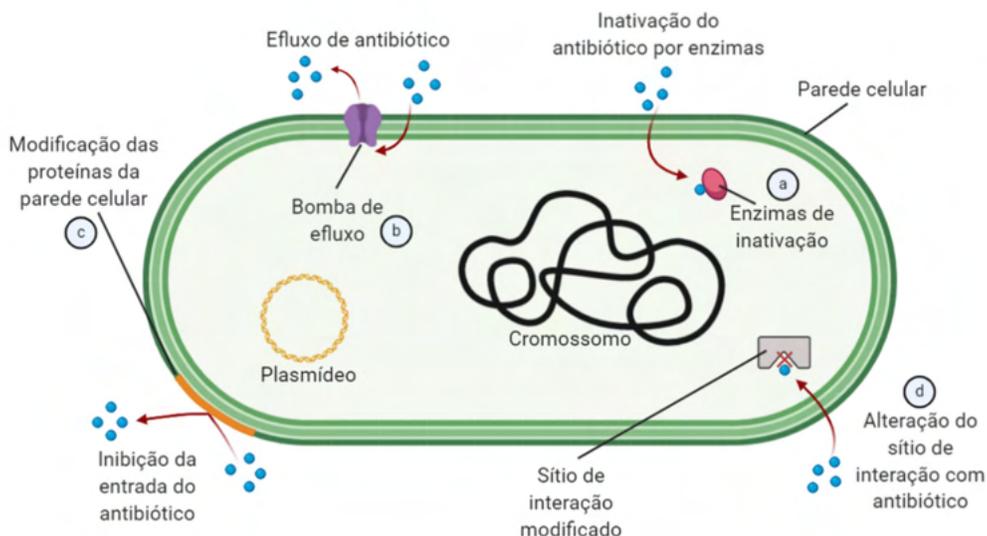


Figura 1. Mecanismos de resistência a antibióticos presentes em bactérias. Mecanismos de resistência bacteriana evidenciando a inativação por enzimas, remoção dos antibióticos por bombas de efluxo, redução da permeabilidade da membrana bacteriana e modificações nos sítios de interação com o antibiótico.

Além disso, cada grupo de bactérias parece apresentar preferência por um determinado tipo de sistema de oposição. Um exemplo claro consiste na diferença de mecanismo de resistência à penicilina entre bactérias gram-positivas e gram-negativas. Em bactérias gram-negativas, o mecanismo de resistência ocorre predominantemente pela produção de enzimas β -lactamases, responsáveis pela degradação do anel β -lactâmico e consequente inativação do antibiótico. Por outro lado, em bactérias gram-positivas, o mecanismo de resistência envolve a modificação de sítios de ligação à penicilina, impedindo que esse antibiótico interaja com a célula (Tabela 1).

Mecanismo de resistência: Inativação por β-lactamase	
Antibióticos afetados	Penicilinas; Cefalosporinas; β -lactâmicos; Monobactâmicos
Mediação genética	Cromossomos; plasmídeos
Principais genes envolvidos	<i>bla</i> _{OXA} , <i>bla</i> _{IMP} , <i>bla</i> _{NDM} , <i>bla</i> _{SME} , <i>bla</i> _{DHA} , <i>bla</i> _{CMY} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{SHV} , <i>bla</i> _{VIM} , <i>bla</i> _{SPM} , <i>bla</i> _{CTX} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>bla</i> _{GIM} , <i>bla</i> _{SHV} , <i>bla</i> _{KPC} , <i>bla</i> _{GES} , <i>bla</i> _{CARB} , <i>bla</i> _{SCO} , <i>bla</i> _{LEN} , <i>bla</i> _{OKP} , <i>bla</i> _{NDM}
Bactérias resistentes	Enterobacteriaceae; <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>
Mecanismo de resistência: Inativação enzimática moduladora	
Antibióticos afetados	Macrolídeos; Cloranfenicol; Lincosamidas; Aminoglicosídeos
Mediação genética	Cromossomos; plasmídeos
Principais genes envolvidos	<i>armA</i> , <i>rmtA</i> , <i>rmtB</i> , <i>rmtC</i> , <i>rmtD</i> , <i>npmA</i> , <i>tetX</i>
Bactérias resistentes	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Mecanismo de resistência: Redução da entrada na célula	
Antibióticos afetados	Quinolonas; β -lactâmicos; Aminoglicosídeos
Mediação genética	Cromossomos
Principais genes envolvidos	<i>qnrA</i> ; <i>qnrB</i> , <i>qnrC</i> e <i>qnrS</i> ; <i>gyrA</i> ; <i>parC</i> , <i>qnrA</i> , <i>qnrB</i> , <i>qnrS</i> , <i>aac(6')-Ib</i> , <i>OepA</i> ; <i>ompC</i> , <i>mpK35</i> , <i>mpK36</i> , <i>carO</i>
Bactérias resistentes	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Bacteroides fragilis</i> ; Enterobacteriaceae
Mecanismo de resistência: Alteração do local de ligação	
Antibióticos afetados	β -lactâmicos; Quinolonas; Macrolídeos; Aminoglicosídeos; Tetraciclina; Rifamicina; Cotrimoxazol; Glicopeptídeos
Mediação genética	Cromossomos; plasmídeos
Principais genes envolvidos	<i>armA</i> , <i>rmtB-rmtH</i> , <i>erm</i> , <i>mcr</i> , <i>mecA</i> , <i>pbp</i> , <i>fts1</i>
Bactérias resistentes	<i>Staphylococcus</i> ; <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ; <i>Enterococcus</i> ; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; Enterobacteriaceae
Mecanismo de resistência: Efluxo ativo	
Antibióticos afetados	Macrolídeos; β -lactâmicos; Tetraciclina; Estreptograminas; Aminoglicosídeos
Mediação genética	Cromossomo; plasmídeo; transposon
Principais genes envolvidos	<i>mrsA</i> ; <i>marA</i> ; <i>pmrA</i> ; <i>acrD</i> ; <i>acrEF</i> ; <i>acrAB-tolC</i> ; <i>tet(A)</i> ; <i>tet(B)</i> ; <i>tet(C)</i> ; <i>tet(D)</i> ; <i>tet(E)</i>

Bactérias resistentes	<i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Streptococcus</i> spp.; <i>K. pneumoniae</i> ; Estafilococos coagulase negativa; <i>Escherichia coli</i>
Mecanismo de resistência: Alteração ribossômica	
Antibióticos afetados	Quinolonas; Macrolídeos; Lincosamidas; Aminoglicosídeos
Mediação genética	Plasmídeo; transposon
Principais genes envolvidos	ermA; ermC
Bactérias resistentes	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ; Estreptococos hemolíticos
Mecanismo de resistência: Alteração de topoisomerases II e IV	
Antibióticos afetados	Quinolonas
Mediação genética	Cromossomo
Principais genes envolvidos	<i>gyrA</i> ; <i>gyrB</i> , <i>parC</i>
Bactérias resistentes	<i>Staphylococcus aureus</i>

Tabela 1. Principais formas de resistência bacteriana adquirida

Fontes: ANVISA (2021); Huemer et al. (2020); Katala et al. (2020); Jalde e Choi (2020); Behzadi et al. (2020); Auda et al. (2020); Guiton e Wright (2018); Beceiro et al. (2013)

2.1.1 Modificação e/ou inativação do antibiótico

Um dos tipos mais comuns de resistência bacteriana envolve a produção de enzimas que degradam ou modificam a estrutura dos antibióticos (Figura 1a). Dentre as enzimas associadas à resistência em bactérias, a produção de enzimas do tipo β -lactamase é um importante mecanismo de resistência observado em bactérias gram-negativas (Tabela 1). Essas enzimas hidrolisam o anel β -lactâmico dos antibióticos, tornando-os ineficientes em exercer sua ação. As β -lactamases estão localizadas na zona periplasmática (espaço entre as membranas interna e externa das bactérias) da célula bacteriana e os genes que codificam para essa classe de enzimas podem estar situados nos cromossomos ou em outros elementos genéticos, incluindo integrons (elementos genéticos que incorporam cassetes gênicos, convertendo-os em genes funcionais), plasmídeos e transposons (sequência de DNA que pode mudar de posição dentro do genoma). Essas enzimas são altamente diversificadas em estrutura e espectros de atividade, apresentando ação sobre diversos antibióticos β -lactâmicos, cefalosporinas e carbapenemos (BEHZADI et al., 2020).

Apesar de serem predominantemente observadas em espécies de bactérias gram-negativas, algumas espécies de *Streptococcus* e *Enterococcus*, além do *Staphylococcus aureus*, também são capazes de produzir β -lactamases de forma intrínseca e a sua prevalência tem aumentado enormemente nos últimos anos, constituindo um agravamento aos problemas de manejo das infecções associadas à assistência em saúde (ARZANLOU et al., 2017; FODOR et al., 2020). Outro grande problema associado à resistência bacteriana por produção de β -lactamases refere-se ao surgimento de organismos produtores de β -lactamase de espectro estendido (ESBL, da sigla em inglês *Extended spectrum beta-lactamases*), que possuem atividade inibitória contra múltiplas classes de antibióticos,

incluindo penicilinas, β -lactâmicos de amplo espectro (tais como cefalosporinas de terceira geração) e monobactâmicos (como o aztreonam) (KATALE et al., 2020; MORRISON; ZEMBOWER, 2020).

Após o aparecimento dos microrganismos ESBL, novos antibióticos β -lactâmicos foram desenvolvidos e a classe dos carbapenemos surgiu como uma alternativa promissora para contornar os problemas associados à resistência β -lactâmica. No entanto, desde 2006, o número de bactérias apresentando a produção de carbapenemases (enzimas que degradam o anel β -lactâmico dos carbapenemos) tem aumentado exponencialmente e, em 2008, um novo tipo de enzima de resistência (metalo- β -lactamase-carbapenemase, NDM1) foi identificada em diversos grupos de bactérias gram-negativas (FODOR et al., 2020), reduzindo ainda mais o espectro de antibióticos ativos contra esses microrganismos.

Além das lactamases, enzimas inibitórias moduladoras são expressas em diversas classes de microrganismos e atuam alterando a estrutura química dos antibióticos interferindo com sua atividade bactericida (Tabela 1). Tais enzimas podem causar a inativação de antibióticos pela transferência de grupamentos acil, nucleotídeo, fosfato ou ainda ribitol para o antibiótico, de modo a impedir que o mesmo se ligue aos sítios de ação devido ao impedimento estérico ocasionado pela modificação química (HUEMER et al., 2020). Uma das classes mais importantes de enzimas moduladoras compreendem as enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (AME, da sigla em inglês *Aminoglycoside-modifying Enzymes*). A expressão de AMEs de forma intrínseca ou adquirida é o mecanismo de resistência bacteriana mais comum contra a classe de antibióticos aminoglicosídeos (WACHINO et al., 2020; VONG; AUCLAIR, 2012).

2.1.2 Efluxo do antibiótico

As bombas de efluxo presentes na membrana das células bacterianas transportam ativamente metabólitos tóxicos, como os antibióticos, para fora da célula bacteriana (Figura 1b). Essas bombas são a primeira linha de defesa da célula bacteriana contra possíveis toxinas ou metabólitos indesejáveis, sendo passíveis de regulação positiva de expressão. Desse modo, a presença de altas concentrações de antibiótico na célula gera um sinal molecular que estimula um aumento transiente na expressão dessas proteínas, com um consequente aumento da eliminação do antibiótico para o meio externo de modo a reduzir a concentração do antibiótico a níveis subtóxicos. Essa ação permite que a bactéria sobreviva na presença do antibiótico até que outros mecanismos de resistência sejam adquiridos e/ou ativados (AUDA et al., 2020; ARZANLOU et al., 2017). Além disso, as bombas de efluxo apresentam como característica intrínseca a não-seletividade de substratos, o que pode contribuir para o desenvolvimento de resistência contra múltiplos antibióticos (Tabela 1).

Em bactérias, há predominância de dois tipos de bombas de efluxo: MFS (da sigla em

inglês *Major Facilitator Superfamily*), presente em todos os tipos de microrganismos; e RND (da sigla em inglês *Resistance Nodulation Division*), predominantemente expressos em bactérias gram-negativas. De modo geral, essas bombas de efluxo conseguem sequestrar os antibióticos ainda na região periplasmática, eliminando-os da célula antes que alcancem o citoplasma (ARZANLOU et al., 2017; KABRA et al., 2019). Embora a maioria das bactérias possuam múltiplos genes que codificam para bombas de efluxo em seus cromossomos, alguns genes são encontrados em plasmídeos, o que torna esse mecanismo de resistência passível de ser transmitido de um microrganismo para outro (HUEMER et al., 2020).

Recentemente, plasmídeos apresentando tanto genes codificando bombas de efluxo do tipo RND, quanto genes codificando lactamase do tipo NDM-1 foram observados em bactérias resistentes a múltiplos antibióticos (LV et al., 2020), o que aumenta a preocupação a respeito do potencial de surgimento de bactérias cada vez mais resistentes às diferentes classes de antibióticos disponíveis para uso.

2.1.3 Redução da permeabilidade ao antibiótico

A entrada do antibiótico nas células bacterianas é mediada pela presença de proteínas do tipo porinas na membrana externa da célula. Desse modo, alteração do funcionamento dessas proteínas interferem com a permeabilidade da membrana e podem contribuir com a redução da entrada de antibióticos na célula bacteriana (Figura 1c). A resistência bacteriana associada às porinas está associada à: (i) mutações que ocasionam uma regulação negativa da expressão de porinas; (ii) substituição de porinas com canais de maior diâmetro por proteínas apresentando canais mais estreitos; (iii) mutações que ocasionam a inativação da funcionalidade dessas proteínas (DAM et al., 2018; BECEIRO et al., 2013).

Além disso, as porinas apresentam função crucial não apenas na resistência bacteriana, mas desempenham papel importante na virulência das bactérias. Um exemplo dessa dualidade de funções é observado em mutações no gene *ompC* de *E. coli* (Tabela 1). A perda da porina OmpC contribui tanto para a resistência contra antibióticos, quanto para a redução da atividade bactericida mediada por anticorpos. Por outro lado, essa proteína é importante nos processos de adesão e invasão celular. Desse modo, a deficiência desse tipo de porina aumenta a resistência antimicrobiana, mas reduz a virulência de *E. coli*. Comportamento semelhante é observado em *K. pneumoniae*, onde a ausência de expressão dos genes *mpK35* e *mpK36* diminuem a virulência dessa bactéria ao mesmo tempo em que aumenta a sua resistência contra antibióticos (DAM et al., 2018; LIU et al., 2012).

2.1.4 Alteração do sítio de interação com o antibiótico

A alteração do sítio de interação com o antibiótico na célula bacteriana pode acontecer por mutação ou aquisição de uma enzima modificadora (Figura 1d). Independentemente do mecanismo envolvido na transformação do sítio, as alterações ocasionadas não alteram sua função cognata, mas fornecem proteção contra a ação de antibióticos. Frequentemente, metilações ou mutações nas regiões 16S ou 23S do rRNA (RNA ribossomal) estão associadas à aquisição de resistência contra diversos antibióticos, incluindo aminoglicosídeos, macrolídeos e linezolida. As metilações de resíduos específicos nos rRNAs eliminam a afinidade dos antibióticos, permitindo que o processo de tradução ocorra sem erros (GUITOR; WRIGHT, 2018; BECEIRO et al., 2013).

Outras modificações incluem a adição covalente de resíduos carregados positivamente aos fosfolípidios de membrana, reduzindo a afinidade pelo antibiótico ou mesmo induzindo uma repulsão eletrostática contra antibióticos catiônicos (GUITOR; WRIGHT, 2018). Mutações espontâneas ou modificações pós-traducionais em moléculas-alvo podem ocasionar alterações conformacionais que resultam em ineficiência de ligação com o antibiótico e/ou atenuação de sua atividade bactericida. Modificações de apenas um aminoácido nas moléculas de topoisomerases tipo II e IV são responsáveis pela resistência contra quinolonas e fluoroquinolonas observadas em *S. aureus* (HUEMER et al., 2020; ARZANLOU et al., 2017; BECEIRO et al., 2013). Variações nos genes que codificam as proteínas de ligação à penicilina, ocasionam a produção de moléculas-alvo sem afinidade por antibióticos β -lactâmicos, impedindo que estes antibióticos exerçam seu efeito bactericida.

2.2 Mecanismos genéticos de resistência fúngica

Nos últimos anos as infecções fúngicas tem se tornado um grande problema na prática clínica, especialmente no que se refere a pacientes imunocomprometidos. Além das infecções fúngicas sistêmicas estarem associadas à uma alta taxa de mortalidade, o surgimento de cepas resistentes aos antifúngicos disponíveis tem tornado o manejo das doenças fúngicas ainda mais desafiador. Os mecanismos moleculares associados à resistência antifúngica são divididos em: (i) primários ou inatos, quando o fungo apresenta resistência antes da exposição ao antifúngico; e (ii) secundários ou adquiridos, quando a resistência ocorre após o contato com o antifúngico (SEKYERE; ASANTE, 2018; ALCAZAR-FUOLI; MELLADO, 2014). De modo geral, tais mecanismos interferem com a interação antifúngico-alvo de ligação ou causam a redução do nível intracelular dos antibióticos (Figura 2).

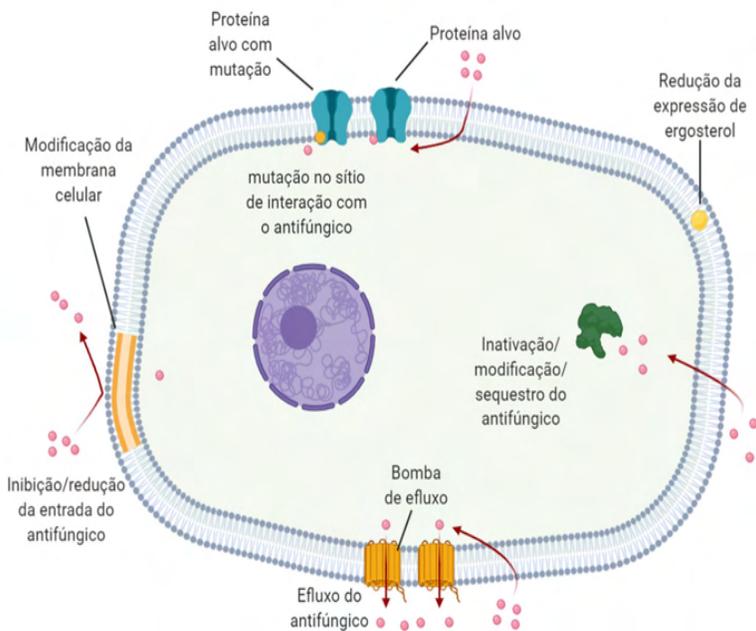


Figura 2. Mecanismos de resistência a antifúngicos. Mecanismos de resistência antifúngica evidenciando as alterações na composição da parede celular, remoção dos antifúngicos por bombas de efluxo, e modificações nos sítios de interação com o antifúngico.

Mutações nos genes *FSK2* (expressão de enzima participante da produção da parede celular fúngica) e *CDC6* (expressão de proteína participante da iniciação do processo de replicação do DNA) estão associadas à resistência observada em *Candida glabrata*. Mutações em *ERG2*, *ERG3* e *ERG11* (associados à síntese de ergosterol) são responsáveis pela resistência de *Candida albicans* à antibióticos azólicos (SEKYERE; ASANTE, 2018). A indução de expressão de bombas de efluxo (Figura 2) constitui um dos mecanismos de resistência adquirida contra antibióticos azólicos em espécies de *Candida*. Nessas espécies, há predominância de dois tipos de bombas de efluxo: ABC (da sigla em inglês *ATP binding cassette*), associadas à resistência contra antibióticos azólicos; e MSF, associadas à resistência contra antibióticos triazólicos (ARIKAN-AKIDALGI et al., 2018; PERLIN et al., 2017). Além disso, a formação de biofilme também contribui para a resistência fúngica devido à produção de glucanas como uma matriz exopolimérica que impede, ou dificulta a entrada do antifúngico na célula (PERLIN et al., 2017).

3 | MECANISMOS EPIGENÉTICOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

3.1 Definição de epigenética

Desde sua introdução por *Waddington* em 1942, o termo “epigenética” tem sido

utilizado para descrever o estudo de diferentes fenômenos biológicos. Em sua origem, a epigenética se relacionava com o termo *epigênese* e se referia ao campo de estudos atualmente conhecido como biologia do desenvolvimento (DEICHMANN, 2016; HAIG, 2004). Na década de 90, o termo começou a ser também utilizado para definir o estudo de modificações químicas na cromatina, englobando as modificações pós-traducionais de histonas (MPTH) e a metilação do DNA. Contudo, a popularização do termo ocorreu a partir dos anos 2000, com um grande aumento do uso no meio acadêmico, bem como na mídia e na literatura não-especializada (DEICHMANN, 2016; HAIG, 2004).

Atualmente, epigenética é um termo ambíguo, e faz-se necessária uma definição do contexto em que se pretende utilizá-lo (GREALLY, 2018). Neste capítulo, é empregada a definição introduzida por Russo et al. (1996) e amplamente difundida no campo da biologia molecular, sendo epigenética definida como “*o estudo das alterações na função gênica que são herdadas mitótica e/ou meioticamente e que não podem ser explicadas por mudanças na sequência de DNA*”. Por essa definição, evidencia-se a principal diferença entre modificações epigenéticas e modificações genéticas, onde modificações genéticas ocasionam alterações na sequência de bases nitrogenadas (nucleotídeos) que compõem o DNA, enquanto que as alterações epigenéticas, mesmo a metilação de DNA (realizada diretamente na molécula de DNA), não ocasiona alteração da sequência de nucleotídeos. As modificações genéticas podem ser classificadas em dois grupos principais:

(1) Mutações pontuais e pequenas deleções ou inserções: ocorrência de substituições de um nucleotídeo por outro alterando a sequência de bases nitrogenadas (por exemplo, substituição de uma citosina por timina), ou a ocorrência de pequenas deleções (remoção de um ou mais nucleotídeos) ou inserções (inserção de um ou mais nucleotídeos) na molécula de DNA.

(2) Rearranjos cromossômicos: ocorrência de grandes alterações no arranjo cromossômico, como a deleção, inserção ou inversão de grandes trechos de DNA, além de troca de grandes segmentos de DNA entre cromossomos não-homólogos (translocação).

As modificações epigenéticas ocorrem em uma ampla gama de organismos, incluindo bactérias, fungos, plantas, mamíferos e outros animais (DIEZ et al., 2014). Em geral, essas modificações são reversíveis e os organismos apresentam mecanismos biológicos, normalmente complexos protéicos, responsáveis por promoverem, removerem ou reconhecerem essas modificações. Contudo, é necessário ressaltar que existem importantes diferenças entre grupos de organismos. Por exemplo, em bactérias, e mesmo em plantas, modificações epigenéticas como a metilação de DNA podem ser transmitidas para as próximas gerações. Já em mamíferos, durante a reprodução sexuada, acontece a remoção da maioria das metilações de DNA impedindo assim a sua transmissão entre

gerações (DEICHMANN, 2016). Além disso, as modificações epigenéticas podem acontecer de maneira estocástica (JOHANNES; SCHMITZ, 2019) ou induzidas por estímulos ambientais.

3.2 Modificações epigenéticas em procariotos

Até recentemente, o estudo da epigenética era focado principalmente nas modificações epigenéticas em eucariotos. Isso deve-se a dois fatores principais: (1) o aumentado grau de complexidade da regulação epigenética nesses organismos, em parte devido à presença das proteínas histonas, que atuam na compactação do DNA e na regulação da cromatina; (2) a ausência de métodos para o estudo em larga escala de modificações epigenéticas predominantemente presentes em procariotos, como a metilação da adenina, problema que foi amenizado com o surgimento de novas técnicas de sequenciamento (DAVIS et al., 2013).

Em conjunto, as MPTH, a metilação de DNA e os pequenos RNAs constituem os mecanismos essenciais pelos quais a epigenética atua na regulação da função gênica em eucariotos. Em procariotos, onde o DNA não é compactado em histonas, as alterações epigenéticas limitam-se à molécula do DNA, especialmente a metilação de DNA (GHOSH et al., 2020).

Embora a maior parte da literatura disponível possua enfoque nos mecanismos epigenéticos em eucariotos, as primeiras evidências de que modificações epigenéticas possuem função biológica foram obtidas em procariotos, através do entendimento do papel da metilação de DNA nos sistemas de restrição e modificação (RM). Nesses sistemas, o organismo procarioto possui duas classes de enzimas que atuam em conjunto, as enzimas de restrição (endonucleases), e as DNA metiltransferases. As enzimas de restrição atuam na clivagem de DNA exógeno, especialmente de bacteriófagos, enquanto as DNA metiltransferases estabelecem metilações na molécula de DNA que impedem a clivagem pelas enzimas de restrição, protegendo o DNA do microrganismo (CHEN et al., 2020; WILSON, 1991).

Em procariotos, a metilação do DNA ocorre nas adeninas (*N*6-metil-adenina, 6mA) e nas citosinas, (*C*5-metil-citosina, 5mC; e *N*4-metil-citosina, 4mC), sendo que essas modificações são majoritariamente encontradas em ambas as fitas da molécula de DNA, exceto após a sua replicação. Logo após a replicação do DNA, as fitas filhas, recém-sintetizadas, não possuem metilação e a molécula se encontra no estado hemimetilado (SÁNCHEZ-ROMERO; CASADESÚS, 2020). O estabelecimento dos diferentes tipos de metilação do DNA é promovido por diferentes enzimas da classe das DNA metiltransferases. É importante ressaltar que a metilação do DNA está amplamente presente em espécies de procariotos. Blow et al. (2016) demonstraram em um estudo com mais de 200 espécies de bactérias e arqueias que a metilação do DNA existe em mais de 90% desses organismos.

Atualmente, reconhece-se que a metilação do DNA atua também na regulação de interações proteína-DNA. Por consequência, a metilação do DNA pode influenciar diversos processos biológicos importantes, bloqueando a ligação de fatores de transcrição e inibindo a expressão gênica. Em especial, a metilação da Adenina (m6A) está envolvida na regulação da transcrição, controle da atividade de elementos transponíveis (transposons) e no sistema de reparo de mal pareamento do DNA. Esta metilação 6mA também participa da formação de variantes fenotípicas de bactérias isogênicas (bactérias praticamente idênticas geneticamente), apontando para um possível papel adaptativo (CHEN et al., 2020; SÁNCHEZ-ROMERO; CASADESÚS, 2020).

Embora a metilação de DNA seja a modificação epigenética mais bem compreendida em procariotos, ela não é a única. Wang et al. (2007) identificaram em bactérias a presença de alterações no esqueleto açúcar-fosfato da molécula de DNA. Acredita-se que esse mecanismo também atue na defesa do organismo, onde um DNA exógeno sem essas modificações epigenéticas pode ser reconhecido e clivado (WANG et al., 2019).

3.3 Mecanismos epigenéticos envolvidos na resistência à antimicrobianos

As modificações genéticas não podem explicar completamente os processos de resistência à antibióticos em bactérias e evidências recentes sugerem um importante papel da epigenética nesse processo (GHOSH et al., 2020). Em especial, a resistência adaptativa a antibióticos apresenta características que apontam para um mecanismo biológico adicional às modificações genéticas. A resistência adaptativa pode ser gerada facilmente em laboratório. Ao cultivar bactérias em concentrações crescentes do antibiótico, começando com concentrações sub-inibitórias, é possível obter populações capazes de sobreviver em concentrações altíssimas, próximas ao limite de diluição do antibiótico utilizado (SANDOVAL-MOTTA; ALDANA, 2016).

Surpreendentemente, quando essas populações altamente resistentes são transferidas para meios de cultura livres de antibióticos, e após a replicação por algumas gerações, a resistência ao antibiótico é perdida, sendo possível extinguir toda a população ao expô-la a concentrações de antibiótico similares àquelas que anteriormente a bactéria apresentava resistência. A velocidade com que bactérias adquirem resistência ou reverterem para fenótipos suscetíveis ao antibiótico não é compatível com a ocorrência de apenas modificações genéticas (GHOSH et al., 2020; SANDOVAL-MOTTA; ALDANA, 2016). Dessa forma, acredita-se que os mecanismos epigenéticos podem contribuir para a resistência adaptativa em procariotos (GHOSH et al., 2020).

Outro fenômeno provavelmente sob controle epigenético é a persistência bacteriana, onde subpopulações de células bacterianas em um estado de crescimento reduzido são capazes de reverter ao estado de crescimento e restabelecer a população bacteriana após a retirada do antibiótico do meio. Como essas subpopulações possuem o

mesmo *background* genético, a despeito de poucas mutações genéticas que possam ter emergido durante o crescimento populacional, acredita-se que a mudança entre esses dois estados (crescimento inerte e ativo) se deve a flutuações aleatórias na expressão gênica (SANDOVAL-MOTTA; ALDANA, 2016), que podem ser desencadeadas por processos epigenéticos, como a variação no perfil de metilação de DNA em sítios de ligação de fatores de transcrição, alterando sua afinidade e conseqüentemente as taxas de transcrição do gene sob controle desse fatores.

Um exemplo de regulação epigenética levando a flutuação da expressão gênica é o controle da expressão de metiltransferases pela variação de fase. A variação de fase é definida pela rápida ativação ou desativação de genes que podem alterar o perfil transcricional da bactéria, permitindo a sua sobrevivência em ambientes dinâmicos (GHOSH et al., 2020). Um exemplo de expressão sob controle de variação de fase é a expressão de DNA metiltransferases (*ModA*, *ModB* e *ModC*) por *Neisseria meningitidis*. Nesse organismo, a variação na expressão dessas três famílias gênicas, que podem ser ativadas ou inativadas independentemente, altera o perfil de metilação em diversas regiões genômicas, levando a regulação epigenética e à variação na expressão de centenas de genes (CAUGANT; BRYNILDSDRUD, 2020). Jen et al. (2014), investigaram dois desses genes, *ModA11* e *ModA12*, e demonstraram que, quando estes genes estão ativos, a *N. meningitidis* apresenta maior suscetibilidade a diferentes antibióticos. Interessantemente, em *Escherichia coli*, existe uma correlação inversa entre os níveis globais de metilação na citosina (5mC) e a resistência ao antibiótico ciprofloxacina, onde maiores níveis de metilação são verificados nas cepas suscetíveis ao antibiótico (YUGENDRAN; HARISH, 2016). No entanto, em ambos os casos, os mecanismos pelos quais a ausência de metilação de DNA poderia aumentar a resistência aos antibióticos não são conhecidos.

Além disso, a metilação na adenina pode modular a patogenicidade de *K. pneumoniae* (FANG et al., 2017) e regular a expressão de genes associados à expressão de bombas de efluxo para múltiplos antibióticos, estando associados ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana em *E. coli* (ADAM et al., 2008). Por fim, a metilação do DNA apresenta papel crucial no surgimento de *S. aureus* meticilina resistentes (MRSA, da sigla em inglês *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*). A metilação do DNA em *S. aureus* causa atenuação da expressão de genes de regulação de transcrição, o que ocasiona uma regulação positiva dos genes envolvidos na resposta ao estresse e formação de biofilme (SULLIVAN et al., 2019).

Outra forma na qual a epigenética pode influenciar na obtenção de resistência a antibióticos é através da indução de mutações genéticas. Em bactérias, a metilação da adenina é utilizada pelo sistema de reparo de mal pareamento do DNA. Quando um pareamento inadequado ocorre, se as 6mA não foram corretamente estabelecidas devido à alguma alteração nos mecanismos de metilação de DNA, não é possível distinguir qual das

fitas de DNA é a fita mãe, cujo sequência deve ser preservada, e qualquer uma das duas fitas pode ser utilizada como a fita molde. Quando isso ocorre, existe 50% de chance de o sistema de reparo manter a mutação ao invés de corrigi-la. Adicionalmente, a presença de 5mC aumenta a taxa de mutação de citosina para timina. Bases nitrogenadas passam por desaminação naturalmente, gerando bases não-canônicas que são reconhecidas e corrigidas pelo sistema de excisão de bases. Por exemplo, a desaminação da citosina gera uracila, que é processada pelo sistema de excisão de bases e corrigida. Contudo, a desaminação da 5mC gera timina, que pode ser copiada durante a replicação do DNA, estabelecendo a mutação nas próximas gerações. Desse modo, a metilação do DNA acaba por facilitar a acumulação de mudanças nas células bacterianas, o que pode levar ao aumento do espectro de resistência das bactérias.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando que bactérias e fungos continuam a se adaptar e adquirir um vasto arsenal de mecanismos de resistência, o entendimento dos mecanismos genéticos e epigenéticos pelos quais a resistência antimicrobiana se desenvolve é importante para a organização de protocolos de manejo, prevenção e controle dessas infecções. Além disso, uma relevância especial deve ser dada ao controle das infecções hospitalares, de modo a prevenir a transmissão de cepas resistentes, e evitar o surgimento de novas cepas resistentes.

Nesse sentido, faz-se necessário a implementação e manutenção de programas de monitoramento que possibilitem a vigilância de cepas multirresistentes de modo que seja possível detectar, avaliar e minimizar sua circulação em ambientes hospitalares. Além disso, a racionalização de antimicrobianos é um componente-chave de uma abordagem multifacetada para a prevenção de resistência antimicrobiana e, os programas de controle do uso de antimicrobianos (*stewardship* para antimicrobianos), auxiliam na garantia da boa gestão desses medicamentos, de modo a se obter um melhor desempenho no tratamento de doenças microbianas e contribuir para a redução do surgimento de patógenos multirresistentes.

REFERÊNCIAS

ADAM, M.; MURALI, B.; GLENN, N. O.; POTTER, S. S. Epigenetic inheritance based evolution of antibiotic resistance in bacteria. **BMC Evolutionary Biology**, v. 8, n. 52, doi: 10.1186/1471-2148-8-52, 2008.

ALCAZAR-FUOLI, L.; MELLADO, E. Current status of antifungal resistance and its impact on clinical practice. **British Journal of Haematology**, v. 166, n. 4, p. 471-484, 2014.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resistência Microbiana a Antibióticos. 2014. Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/gramn_amino.htm>. Acesso em 26 de janeiro de 2021.

ARIKAN-AKDAGLI, S.; GHANNOUM, M.; MEIS, J. F. Antifungal resistance: Specific focus on multidrug resistance in *Candida auris* and secondary azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 129, doi: 10.3390/jof4040129, 2018.

ARZANLOU, M.; CHAI, W. C.; VENTER, H. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. **Essays in Biochemistry**, v. 61, p. 49-59, 2017.

AUDA, I. G.; SALMAN, I. M. A.; ODAH, J. G. Efflux pumps of Gram-negative bacteria in brief. **Gene Reports**, v. 20, p. 1000666, 2020.

BECEIRO, A.; TOMÁS, M.; BOU, G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? **Clinical Biology Reviews**, v.26, n. 2, p. 185-230, 2013.

BEHZADI, P.; GARCÍA-PERDOMO, H. A.; KARPINSKI, T. M.; ISSAKHANIAN, L. Metallo- β -lactamases: A review. **Molecular Biology Reports**, v. 47, p. 6281-6294, 2020

BLOW, M. J.; CLARK, T. A.; DAUM, C. G.; DEUTSCHBAUER, A. M.; FOMEKOV, A.; FRIES, R.; FOULA, J.; KANG, D. D.; MALMSTROM, R. R.; MORGAN, R. D.; POSFAI, J.; SINGH, K.; WETMORE, K.; ZHAO, Z.; RUBIN, E. M.; KORLACH, J.; PENNACCHIO, L. A.; ROBERTS, R. J. The epigenomic landscape of prokaryotes. **PLoS Genetics** v. 12, n. 5, p. e1005854, 2016.

CAUGANT, D. A.; BRYNILDSDRUD, O. B. *Neisseria meningitidis*: using genomics to understand diversity, evolution and pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology** v. 18, n. 2, p. 84-96, 2020.

CHEN, P.; BANDOY, D. J. D.; WEIMER, B. C. Bacterial epigenomics: epigenetics in the age of population genomics. In: TETTELIN, H.; MEDINI, D. (Eds.). **The pangenome: diversity, dynamics and evolution of genomes**. Cham (CH): Springer, 2020, p. 233-252.

DAM, S.; PAGÈS, J.-M.; MAIS, M. Stress responses, outer membrane permeability control and antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae*. **Microbiology**, v. 164, n. 3, p. 260-267, 2018.

DAVIS, B. M.; CHAO, M. C.; WALDOR, M. K. Entering the era of bacterial epigenomics with single molecule real time DNA sequencing. **Current Opinion in Microbiology** v. 16, n. 2, p. 192-198, 2013.

DEICHMANN, U. Epigenetics: The origins and evolution of a fashionable topic. **Developmental Biology** v. 416, n. 1, p. 249-254, 2016.

DIEZ, C. M.; ROESSLER, K.; GAUT, B. S. Epigenetics and plant genome evolution. **Current Opinion in Plant Biology** v. 18, p. 1-8, 2014.

FANG, C. T.; YI, W. C.; SHUN, C. T.; TSAI, S. F. DNA adenine methylation modulates pathogenicity of *Klebsiella pneumoniae* genotype K1. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 50, n. 4, p. 471-477, 2017.

FERNÁNDEZ, L.; HANCOCK, R. E. Adaptive and mutational resistance: Role of porins and efflux pumps in drug resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 26, n. 1, p.661-681, 2012.

FODOR, A.; ABATE, B. A.; DÉAK, P.; FODOR, L.; GYENGE, E.; KLEIN, M. G.; KONCZ, Z.; MUVEVI, J.; OTVOS, L.; SZÉKELY, G.; VOZIK, D.; MAKRAI, L. Multidrug resistance (MDR) and collateral sensitivity in bacteria, with special attention to genetic and evolutionary aspects and to the perspectives of antimicrobial peptides: A review. **Pathogens**, v. 9, n. 522, doi: 10.3390/pathogens9070522, 2020.

GHOSH, D.; VEERARAGHAVAN, B.; ELANGO VAN, R.; VIVEKANANDAN, P. Antibiotic resistance and epigenetics: More to it than meets the eye. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** v. 64, n. 2, 2020.

GREALLY, J. M. A user's guide to the ambiguous word "epigenetics". **Nature Reviews. Molecular Cell Biology** v. 19, n. 4, p. 207-208, 2018.

GUITOR, A. K.; WRIGHT, G. D. Antimicrobial resistance and respiratory infections. **CHEST Journal**, v. 154, n. 5, p. 1202-1212, 2018.

HAIG, D. The (dual) origin of epigenetics. **Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology** v. 69, p. 67-70, 2004.

HUEMER, M.; SHAMBAT, S. M.; BRUGGER, S. D.; ZINKERNAGEL, A. S. Antibiotic resistance and persistence: Implications for human health and treatment perspectives. **EMBO Reports**, v. 21, p. e51034, 2020.

JALDE, S. S.; CHOI, H. K. Recent advances in the development of β -lactamase inhibitors. **Journal of Microbiology**, v. 58, n. 8, p. 633-647, 2020.

JEN, F. E-C; SEIB, K. L; JENNINGS, M. P. Phasevarions mediate epigenetic regulation of antimicrobial susceptibility in *Neisseria meningitidis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** v. 58, n. 7, p. 4219-4221, 2014.

JOHANNES, F.; SCHMITZ, R. J. Spontaneous epimutations in plants. **The New Phytologist** v. 221, n. 3, p. 1253-1259, 2019.

KABRA, R.; CHAUHAN, N.; KUMAR, A.; INGALE, P.; SINGH, S. Efflux pumps and antimicrobial resistance: Paradoxical components in systems genomics. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 141, p. 15-24, 2019

KATALE, B. Z.; MISINZO, G.; MSHANA, S. E.; CHIYANGI, H.; CAMPINO, S.; CLARK, T. G.; GOOD, L.; RWEYEMAMU, M. M.; MATEE, M. I. Genetic diversity and risk factors for the transmission of antimicrobial resistance across human, animals and environmental compartments in East Africa: A review. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 9, n. 127, doi: 10.1186/s13756-020-00786-7, 2020.

LEWIS, K. Persister cells. **Annual Reviews of Microbiology**, v. 64, p. 357-372, 2010.

LIU, Y. F.; YAN, J. J.; LEI, H. Y.; TENG, C. H.; WANG, M. C.; TSENG, C. C.; WU, J. J. Loss of outer membrane protein C in *Escherichia coli* contributes to both antibiotic resistance and escaping antibody-dependent bactericidal activity. **Infection and Immunity**, v. 80, n. 5, p. 1815-1822, 2012.

LV, L.; WAN, M.; WANG, C.; GAO, X.; YANG, Q.; PARTRIDGE, S. R.; WANG, Y.; ZONG, Z.; DOI, Y.; SHEN, J.; JIA, P.; SONG, Q.; ZHANG, Q.; YANG, J.; HUANG, X.; WANG, M.; LIU J-H. Emergence of a plasmid-encoded resistance-nodulation-division efflux pump conferring resistance to multiple drugs, including tigecycline, in *Klebsiella pneumoniae*. **mBio**, v. 11, n. 2, p. e02930-19, 2020.

MEDIATI, D. G.; WU, S.; WU, W.; TREE, J. J. Networks of resistance: Small RNA control of antibiotic resistance. **Trends in Genetics**, v. 37, n. 1, p. 35-45, 2021.

MORRISON, L.; ZEMBOWER, T. R. Antimicrobial resistance. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, v. 30, n. 4, p. 619-635, 2020.

PERLIN, D. S.; RAUTEMAA-RICHARDSON, R.; ALASTRUEY-IZQUIERDO, A. The global problem of antifungal resistance: Prevalence, mechanisms, and management. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 12, p. E383-E392, 2017.

SÁNCHEZ-ROMERO, M. A.; CASADESÚS, J. The bacterial epigenome. **Nature Reviews Microbiology** v. 18, n. 1, p. 7-20, 2020.

SANDOVAL-MOTTA, S.; ALDANA, M. Adaptive resistance to antibiotics in bacteria: a systems biology perspective. **Wiley interdisciplinary reviews. Systems biology and medicine** v. 8, n. 3, p. 253-267, 2016.

SEKYERE, J. O.; ASANTE, J. Emerging mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria and fungi: Advances in the era of genomics. **Future Microbiology**, v. 13, n. 2, p. 241-262, 2018.

SULLIVAN, M.; ALTMAN, D. R.; CHACKO, K. I.; CIFERRI, B.; WEBSTER, E.; PAK, T. R.; DEIKUS, G.; LEWIS-SANDARI, KHAN, Z.; BECKFORD, C.; RENDO, A.; SAMAROO, F.; SEBRA, R.; KARAM-HOWLIN, R.; DINGLE, T.; HAMULA, C.; BASHIR, A.; SCHADT, E.; PATEL, G.; WALLACH, F.; KASARSKIS, A.; GIBBS, K.; BAKEL, H-V. A complete genome screening program of clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates identifies the origin and progression of a neonatal intensive care unit outbreak. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 57, n. 12, p. e01261-19, 2019.

URÉN, C.; CHOPO-ESCUIN, G.; TOMMASSEN, J.; MAINAR-JAIME, R. C.; ARENAS, J. Biofilms as promoters of bacterial antibiotic resistance and tolerance. **Antibiotics**, v.10, n.3, doi: 10.3390/antibiotics10010003, 2021.

VAN ACKER, H.; COENYE, T. The role of efflux and physiological adaptation in biofilm tolerance and resistance. **Journal of Biological Chemistry**, v. 291, n. 24, p. 12562-12572, 2016.

VONG, K.; AUCLAIR, K. Understanding and overcoming aminoglycoside resistance caused by N-6'-acetyltransferase. **MedChemComm**, v. 3, n. 4, p. 397-407, 2012.

WACHINO J-I.; DOI, Y.; ARAKAWA, Y. Aminoglycoside resistance: Updates with a focus on acquired 16S ribosomal RNA methyltransferases. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 34, n. 4, p. 887-902, 2020.

WANG, L.; CHEN, S.; XU, T.; TAGHIZADEH, K.; WISHNOK, J. S.; ZHOU, X.; YOU, D.; DENG, Z.; DEDON, P. C. Phosphorothioation of DNA in bacteria by *dnd* genes. **Nature Chemical Biology** v. 3, n. 11, p. 709-710, 2007.

WANG, L.; JIANG, S.; DENG, Z.; DEDON, P.; CHEN, S. DNA phosphorothioate modification-a new multi-functional epigenetic system in bacteria. **FEMS Microbiology Reviews** v. 43, n. 2, p. 109-122, 2019.

WILSON, G G. Organization of restriction-modification systems. **Nucleic Acids Research** v. 19, n. 10, p. 2539-2566, 1991.

YUGENDRAN, T.; HARISH, B. N. Global DNA Methylation Level among Ciprofloxacin-Resistant Clinical Isolates of *Escherichia coli*. **Journal of clinical and diagnostic research : JCDR** v. 10, n. 5, p. DC27-DC30, 2016.

Infecção relacionada à assistência à saúde:

Subsídios para a assistência segura

🌐 www.atenaeditora.com.br

✉ contato@atenaeditora.com.br

📷 @atenaeditora

📘 www.facebook.com/atenaeditora.com.br



Infecção relacionada à assistência à saúde:

Subsídios para a assistência segura

🌐 www.atenaeditora.com.br

✉ contato@atenaeditora.com.br

📷 @atenaeditora

📘 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

