

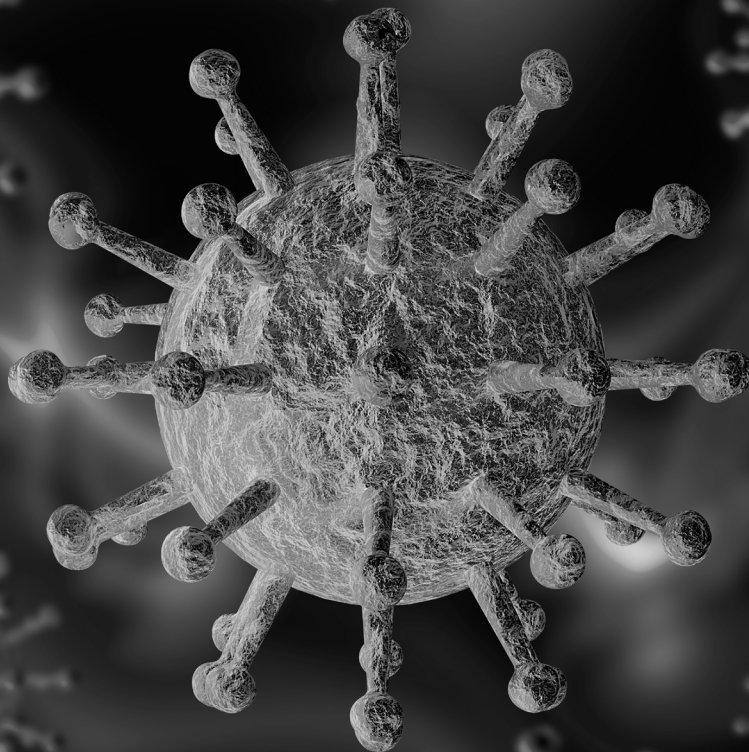
Larissa Maranhão Dias
(Organizadora)

Microbiologia:

Geração de conhecimento e caráter multidisciplinar

Atena
Editora
Ano 2022

2



Larissa Maranhão Dias
(Organizadora)

Microbiologia:

Geração de conhecimento e caráter multidisciplinar

Atena
Editora
Ano 2022

2

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 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**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

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

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
 Prof^o Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
 Prof^o Dr^a 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
 Prof^o Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
 Prof^o Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
 Prof^o Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
 Prof^o Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Prof^o Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
 Prof^o Dr^a 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
 Prof^o Dr^a 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 Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
 Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
 Prof^o Dr^a Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
 Prof^o Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
 Prof^o Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Prof^o Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
 Prof. Dr. Maurílio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
 Prof^o Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
 Prof^o Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federaci 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
 Prof^o Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
 Prof^o Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
 Prof^o Dr^a Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
 Prof^o Dr^a Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
 Prof^o Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
 Prof^o Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Prof^o Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof^o Dr^a Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Microbiologia: geração de conhecimento e caráter multidisciplinar 2

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Yaidy Paola Martinez
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadora: Larissa Maranhão Dias

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
M626	Microbiologia: geração de conhecimento e caráter multidisciplinar 2 / Organizadora Larissa Maranhão Dias. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-0859-8 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.598220612 1. Microbiologia. I. Dias, Larissa Maranhão (Organizadora). II. Título. CDD 579
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.

Desde a criação do microscópio e com ele a descoberta do mundo microscópico os microrganismos passaram a ser de interesse comum a diversas áreas; inicialmente na saúde e conforme suas descobertas esta temática ramificou-se para outros campos, como as ciências biológicas e nas áreas de ensino. Atualmente, a Microbiologia é um assunto em crescimento exponencial.

Assim, de forma colaborativa e integrada o volume “Microbiologia: Geração de conhecimento e caráter multidisciplinar 2” apresentada nesta edição reúne estudos desenvolvidos em instituições de ensino brasileiras que contribuem na grande área da Microbiologia através de pesquisas de cunho experimental e de caráter bibliográfico.

Esta obra tem início com o uso da metodologia de sala de aula invertida no ensino de graduação para o componente curricular de Microbiologia de Alimentos, realizado durante a pandemia de Covid-19. Esta análise teve um rendimento positivo com a metodologia utilizada, contribuindo de forma significativa com a aprendizagem dos discentes.

Após, é apresentado uma pesquisa que relata a pressão seletiva sob os microrganismos em função da pandemia do Covid-19. Neste artigo, apresenta de que forma o uso inadequado de antimicrobianos de amplo espectro contribui na propagação de bactérias resistentes aos principais antibióticos usados em âmbito hospitalar. Ainda relacionado a área da bacteriologia, a terceira seção deste volume conta com um experimento que envolveu análise de amostras biológicas oriundas de profissionais da saúde, de um hospital público, contaminados por *Staphylococcus aureus* com perfil de resistência a antimicrobianos. Esta análise traz a importância do emprego correto dos EPI'S e hábitos de higienização.

Além disso, essa publicação conta com três trabalhos que abordam a área da Micologia, presentes no quarto, quinto e sexto capítulos, respectivamente. O quarto estudo **propõe** uma alternativa sustentável para uso de resíduos quitinosos oriundos por indústrias de frutos do mar através de quitinases fúngicas por processos biotecnológicos. A seção seguinte relata sobre infecções da mucosa oral causadas pelo fungo oportunista *Candida* e uma alternativa de mitigar este cenário através da utilização de filmes oroadesivos associados com produtos naturais. Por fim, o último capítulo discute sobre o monitoramento da qualidade do ar devido a presença de esporos de fungos anemófilos em suspensão, que podem desencadear infecções sistêmicas graves em indivíduos imunocomprometidos.

Reconhecemos o potencial dessa obra em primeiro lugar pela qualidade dos trabalhos aqui apresentados, e em segundo pelo campo em potencial, corroborando para futuras novas discussões na área microbiológica.

Assim desejo a todos uma ótima leitura!


CAPÍTULO 1 1**USE OF FLIPPED CLASSROOM FOR FOOD MICROBIOLOGY LEARNING DURING THE COVID-19 PANDEMIC**

Joyce de Almeida Carminati

Ligja Manoel Martins

Camila Alves Fior

Nathália C. C. Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5982206121>**CAPÍTULO 2 17****BACTÉRIAS PRODUTORAS DE CARBAPENEMASES E ANTIBIÓTICOS CARBAPENÊMICOS: REVISÃO DE LITERATURA**


Emanoelle dos Santos Almeida

Bruna de Oliveira de Melo

Mylena Misa Yoshimura

Thiago Haiashida Carvalho

Monique Santos do Carmo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5982206122>**CAPÍTULO 3 33****ANÁLISE DA CONTAMINAÇÃO POR *Staphylococcus aureus* EM MÃOS E NARINAS DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE DE HOSPITAIS PÚBLICOS DE MACEIÓ, AL**


Guilherme Calixto dos Santos Neves

Yáskara Veruska Ribeiro Barros

Maria Clara Domingos de Araújo Sousa

Emannuela Bernardo da Silva

Júlia Medeiros dos Santos Rodrigues


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5982206123>**CAPÍTULO 4 47****FUNGAL CHITINASES: CULTIVATION, PRODUCTION AND BIOTECHNOLOGICAL APPLICATION**

Paula Daniela Helfenstein Rother

Victória Pommer

Lucas Alejandro Lopez Karg

Marina Kimiko Kadowaki

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5982206124>**CAPÍTULO 5 60****DESENVOLVIMENTO DE FILMES OROADESIVOS CONTENDO PRODUTOS NATURAIS COM ATIVIDADE ANTI-CANDIDA**

Daniel Lima Pereira

Bruno Rafael Almeida Ribeiro

Vitor Lopes Chagas

José Manuel Noguera Bazán

Carlos Drielson da Silva Pereira

Livia Camara de Carvalho Galvão
Adrielle Zagnignan
Luís Cláudio Nascimento da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5982206125>

CAPÍTULO 677

O IMPACTO DE FUNGOS ANEMÓFILOS COMO PATÓGENOS OPORTUNISTAS NA SAÚDE HUMANA

Mayara Bárbara da Silva

Melyna Chaves Leite de Andrade

Débora Lopes de Santana

Marques Leonel Rodrigues da Silva

Henrique Arruda de Almeida


Maria Samara Rodrigues De Rezende

Ianca Karine Prudencio de Albuquerque

Reginaldo Gonçalves de Lima Neto

Rejane Pereira Neves

Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5982206125>

SOBRE A ORGANIZADORA86

ÍNDICE REMISSIVO87

USE OF FLIPPED CLASSROOM FOR FOOD MICROBIOLOGY LEARNING DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Data de aceite: 30/11/2022

Joyce de Almeida Carminati

Department of Food Science, School of Food Engineering (FEA), University of Campinas (UNICAMP)
Campinas – São Paulo
<https://orcid.org/0000-0002-1771-4777>

Ligia Manoel Martins

Department of Food Science, School of Food Engineering (FEA), University of Campinas (UNICAMP)
Campinas – São Paulo
<https://orcid.org/0000-0001-5009-1359>

Camila Alves Fior

Department of Educational Psychology, School of Education, University of Campinas (UNICAMP)
Campinas – São Paulo
<https://orcid.org/0000-0002-4789-6137>

Nathália C. C. Silva

Department of Food Science, School of Food Engineering (FEA), University of Campinas (UNICAMP)
Campinas – São Paulo
<https://orcid.org/0000-0002-2839-1416>

Covid-19 pandemic. The investigation evaluates the students' acceptance of the flipped classroom methodology, and its contributions to the undergraduates' learning. The students were enrolled in the study of Food Microbiology while participating in online classes. The data was collected through an online questionnaire surveying 17 university students. The results showed that the students recognized the relevance of the subject and considered that the adaptations made in online classes were pertinent to their learning and 94% percent of the students described that the flipped classroom contributed to their knowledge about Food Microbiology. Regarding the adaptations in laboratory activities, 53% considered them good or excellent, and 47% considered them regular or poor compared to presential classes. These results suggest that flipped classroom during online classes contributed to student learning and engagement during the Covid-19 pandemic. **KEYWORDS:** Higher education. Remote teaching. Active methodologies. Laboratory.

ABSTRACT: This study describes a flipped classroom design that had been applied to Food Microbiology learning during the

USO DE SALA DE AULA INVERTIDA PARA APRENDIZADO DE MICROBIOLOGIA DE ALIMENTOS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

RESUMO: Este estudo descreve uma proposta de sala de aula invertida implementada no ensino de Microbiologia de Alimento durante a pandemia de Covid-19. A investigação avalia a aceitação dessa metodologia pelos universitários e as suas contribuições para o aprendizado de graduandos. A coleta de dados com 17 universitários foi realizada por meio de questionário on-line. Resultados mostraram que os alunos reconheceram a relevância da disciplina e consideraram que as adaptações realizadas no ensino remoto foram pertinentes para a aprendizagem e 94% dos estudantes identificaram que a sala de invertida contribuiu para a construção do conhecimento sobre Microbiologia dos Alimentos. Quanto às adaptações nas atividades laboratoriais, 53% consideraram boas ou excelentes e 47%, regulares ou ruins, tendo como referência as experiências presenciais. Esses resultados sugerem que o uso da sala de aula invertida no ensino remoto contribuiu para a aprendizagem e envolvimento dos estudantes durante a pandemia de Covid-19.

PALAVRAS-CHAVE: Ensino superior. Ensino à distância. Metodologias ativas. Laboratório.

1 | INTRODUCTION

The food microbiology discipline is essential for several university courses, such as pharmacy, nutrition, food engineering, and veterinary medicine. The main objective of this course is to introduce students to the microorganisms present in food and their importance in disease development, food spoilage, and the main consequences in the food production chain and nutritional composition.

Before the Covid-19 pandemic, face-to-face courses were held twice a week, and the professor had direct contact with students, with the theoretical classes being followed by practical classes in the laboratory. However, university education had to be reformed, and students began learning online at home. Therefore, one of the main pillars that enables the study of undergraduate science became out of reach: the laboratory (Abbey and Howley, 2020). The primary limitations of online classes are related to students, since some do not have a good internet connection or even a device to access the courses. To address some learning disabilities, Abbey and Howley (2020) recommended using group activities such as case studies, presentations, and debates to get the students engaged and active.

The flipped classroom model, created in 2007 by professors Jonathan Bergman and Aaron Sams, has been widely used during the Covid pandemic. This model aims to optimize time, which is often scarce. The professor prepares video/interactive lectures and makes the material available to students before class, using the class time to discuss and apply advanced concepts (TUCKER, 2012). The flipped classroom has shown several advantages in different perspectives: increasing learning performance, motivation, and engagement, from the students' perspective, and teaching flexibility and individualized teaching from a pedagogical standpoint. In addition, the student-instructor interaction and the feedback of the managed content is also optimized (AKÇAYIR and AKÇAYIR, 2018). Several studies

reported positive experiences using a flipped classroom during the Covid pandemic, reporting engagement, learning, and attention improvement during classes (FOGG and MAKI, 2021; HELAN and ANBAZHAGAN, 2021; TANG *et al.*, 2020). However, students did not accept the model, according to Guessabi (2021), in an Algeria class. The students preferred the face-to-face classes. Thus, it is essential to assess the students' perception and performance to determine whether there has been an improvement in the learning process and whether the flipped classroom method is viable for that study population.

Considering the teaching limitations due to the Covid pandemic and the need to implement new teaching models to increase student engagement, this study aims to describe a flipped classroom design that had been applied to Food Microbiology learning during the Covid-19 pandemic. The investigation evaluates de the acceptance of the flipped classroom methodology by undergraduate students and analyzes their perception of its contributions to learning and academic performance in the Food Microbiology study.

2 | THE FLIPPED CLASSROOM IN THE FOOD MICROBIOLOGY LEARNING

2.1 Discipline conduction before the Covid-19 pandemic: the traditional classroom

The Food Microbiology discipline from the Food Engineering course at a Brazilian public university comprises four credits per week over a 15-week semester. In the traditional classroom, half of the credits were used for in-person teacher exposition of the theoretical content and the other two credits were applied for practical experiences. The theoretical classes were held in a university classroom where the responsible professor taught the academic program, i.e., the general and specific microbiology principles, and the practical classes were held in the laboratory, to introduce the experimental methods used for the identification of microorganisms. Thus, practical experience corroborated theoretical knowledge.

2.2 Discipline conduction changes due to the Covid-19 pandemic: Flipped Classroom design

As of March 12, 2020, the WHO director-general decreed the Covid-19 pandemic (WHO, 2020). Thus, the Food Engineering subject was taught remotely in the second half of 2020, with 35 students over 18 years old in the online class.

2.3 Theoretical classes

The theoretical classes were carried out in two different parts: synchronous and asynchronous. The synchronous classes were recorded for later availability to students through the digital Google® classroom platform. For asynchronous flipped classes, the video classes were made available at the Google® classroom platform one week in advance,

along with questions for further discussion. At the correct class time, a meeting was held, and the students' doubts regarding the topic addressed were solved.

2.3.1 Practical classes

The practical classes consisted of three different activities: video classes, case study presentations, and content for the population through social media posts. Videos were made to present the microbiological techniques of analysis of the main microorganisms in food. They consisted of an introduction, a summary of both theoretical classes for assimilation of the content, and laboratory methods with photos and educational videos showing plating analysis, biochemical tests, gram staining, and other tests relevant to both bacteria and fungi analyses. For the case studies concerning food spoilage microorganisms, real cases were presented about sporulated and non-sporulated bacteria, yeasts, and filamentous fungi that may or may not cause foodborne illness. Students were asked to report the possible causative agent of foodborne spoilage/disease and the potential source of contamination. The last activity proposed was to present banners social media posts, and the Instagram® platform was chosen to this end. The activity was developed with the concepts learned in class using creative and straightforward language to inform society about ways to reduce the risks of food contamination.

3 | METHODOLOGY

At the end of the course (January 31, 2021), students received the Informed Consent Form (ICF) along with a survey containing 12 questions, answered using a 3, 4 or 5-point rating system. A maximum of two e-mails requesting to fill out the form were sent, and students that agreed to participate were only allowed to respond after signing the ICF. The document aimed to assess the students' perspectives on remote education and their acceptance regarding the methodologies used in the course in the second half of 2020. After filling out the questionnaire, students received a copy of the informed consent form and their responses via the e-mail provided. The name or any other possible identification of the participant was not disclosed. Out of 35 students, 17 answered the questionnaire.

1) Were the discipline objectives clearly presented? () Never () Rarely () Sometimes () Often () Always
2) Is the discipline relevant to your qualification? How relevant is this discipline for your formation as a food engineer? () Very low () Low () Reasonable () High () Very high
3) Has the proposed program been fully completed? () No () Maybe () Yes
4) Was the content distribution throughout the course adequate? () No () Maybe () Yes
5) The teaching material provided or quoted was: () Bad () Poor () Good () Excellent
6) Were the remote laboratory classes adequate? () Never () Rarely () Sometimes () Often () Always
7) In comparison with your previous experience at laboratory classes in site, this remote experience was: () Bad () Poor () Good () Excellent
8) Regarding the recorded classes, questionnaires, and further discussion, how would you grade them concerning your learning through this experience: () Bad () Poor () Good () Excellent () Not applicable
9) About the classes held synchronously, how would you grade them concerning your learning through this experience () Bad () Poor () Good () Excellent () Not applicable
10) Regarding the resolution and discussion of case studies, how would you grade them concerning your learning through this experience: () Bad () Poor () Good () Excellent
11) What did you think about the preparation of videos for dissemination to society? () Bad () Poor () Good () Excellent
12) In relation to your learning, the activity of preparing the videos was: () Bad () Poor () Good () Excellent
13) In general terms, you considered the discipline () Bad () Poor () Good () Excellent
14) How do you rate your performance in relation to classes and activities? () Bad () Poor () Good () Excellent

Table 1. Perception of undergraduates' Flipped Classroom on Food Microbiology learning

Source: the authors

4 | RESULTS AND DISCUSSION

In addition to assessing the students' perception on the flipped classroom during the pandemic, this study also evaluated the curriculum and the food microbiology importance for the Food Engineering course during the transition to distance learning. Curricular evaluation is critical, as it helps students understand the importance of the discipline in the curricular organization and directly impacts their motivation (TINTO, 2017; ZEPKE, 2015).

Students were asked to evaluate the importance of the Food Microbiology discipline, and 94% considered it very important or relevant for their formation (Figure 1). This

discipline is essential for the Food Engineering course since it is applicable for almost all food procedures and production.

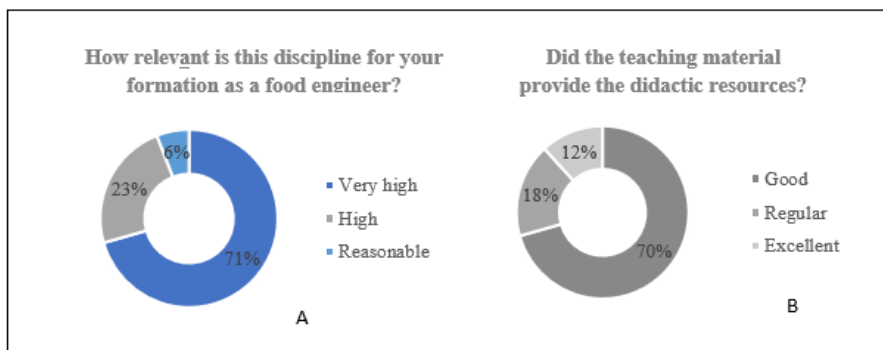


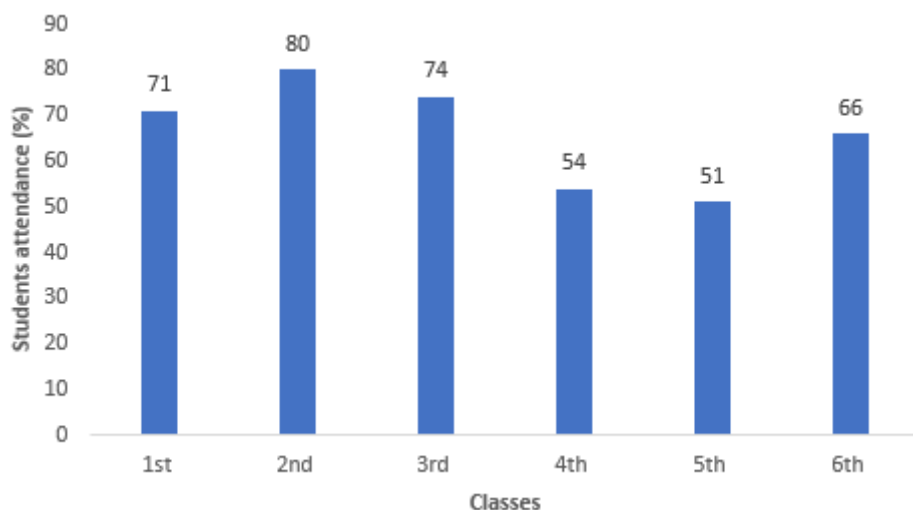
Figure 1 - Questionnaire results. “How relevant is this discipline for your formation as a food engineer” (A) and “Did the teaching material provide the didactic resources?” (B)

Source: the authors

The students’ positive perception of the discipline directly affects their academic performance and whether they will remain in the course or drop out. These effects can be observed since students’ motivation, effort, and engagement are affected by their task assessment. In situations where content or discipline is valued, there is an expectation of more outstanding dedication, even in the face of the challenges that arise, consequently having positive learning implications (TINTO 1997, 2017; ZEPKE, 2015). Students need to judge the relevance of the discipline content to be motivated by the proposed task and, thus, get involved with it, since little effort can be expended after an activity being perceived as irrelevant (FRICK, 2009). The importance of the curriculum is also verified through these participants’ positive evaluation of the didactic resources used in the disciplines (FRICK, 2009). Specifically, 70% of university students considered that the teaching materials were good, and 12% described them as excellent for Food Microbiology. Favorable evaluations in such aspects help perceive the curriculum relevance for the students’ professional development (TINTO, 2017).

Since a positive perception impacts students’ engagement with the task, this study described the university students’ engagement with the Food Microbiology discipline, measured through their presence in the synchronous meetings. Figure 2 shows a decrease in class attendance, with a sharper decline in the fourth and fifth meetings, followed by a subsequent attendance increase in synchronous activities. The transition from face-to-face to remote teaching changed the characteristics of the pedagogical relationship and intensified the work of both professor and students, which resulted in emotional exhaustion and illness. Such factors may help explain the decline in the presence of students in

synchronous encounters (KECOJEVIC, 2020; PELOSO, 2020; SARAIVA, 2020).



GRAPHIC 1. Students' attendance (%) at each Food Microbiology class

Source: the authors

Recent research has shown a decrease in motivation and engagement with academic activities in remote teaching compared to face-to-face teaching (PACION, 2020). The attendance drop-in simultaneous meetings should consider the access to higher education of economically disadvantaged young people. Although the university where this investigation was conducted offered equipment and internet access to students who did not have such resources, we must consider that social inequalities also have digital implications such as a large number of households not having internet access (REIS, 2020). Thus, the resources, even if made available to students by the university, might be shared with other family members, which makes their presence in all synchronous meetings unfeasible.

The questionnaire also collected data on teaching conditions considering that these affect the students' relationship with the discipline. Investigations with Brazilian students, including those involving university students, indicate that the pedagogical decisions made by the professor, such as the teaching objectives, the organization of the content, the procedures and teaching activities, as well as the assessment procedures, affects the students' relationship with the object of knowledge, which can motivate them and, consequently, make them play a more active role in learning (FIGUEIREDO and LEITE, 2019; LEITE, 2012).

As shown in Figure 3A, 88% of the students considered that the discipline objectives were always or almost always presented clearly. It is prudent to recognize that the choice of

teaching objectives is not neutral but reflects the educator's values and beliefs and intention to dialogue with more critical proposals (LEITE, 2012). The importance of establishing objectives and sharing them with students lies in the construction of an educational practice that goes beyond a traditional perspective, centered on the professor, and that links the teaching of Food Microbiology to the students' reality and enables them to act as agents of social change (FIGUEIREDO and LEITE, 2019, LEITE, 2012).

The organization of the Food Microbiology discipline was also investigated, and 88% of the participants evaluated that the themes presented were distributed adequately during the semester (Figure 3B). In addition, 94% of the students who answered the questionnaire considered that the proposed teaching program was fully complied with (Figure 3C). These results indicate that the pedagogical decisions made by the professor of the discipline were positively evaluated by the students, especially the logical knowledge organization to which university students are exposed, since, in teaching planning, respect for the epistemological arrangement of the knowledge area is fundamental for the apprehension of the content (LEITE, 2012). Also, the intimate relationship between teaching and learning must be considered for the sequencing of topics and their delimitation into stages. Some indications suggest the following path should start in the most straightforward steps and advance to the most complex ones (HENKLAIN and CARMO, 2013; LEITE, 2012). With the careful balance in knowledge distribution, since professors fail to display all content simultaneously, learning also occurs gradually. In this process, attention must be paid to the program fulfillment, necessary for the professor's goals to be achieved (HENKLAIN and CARMO, 2013).

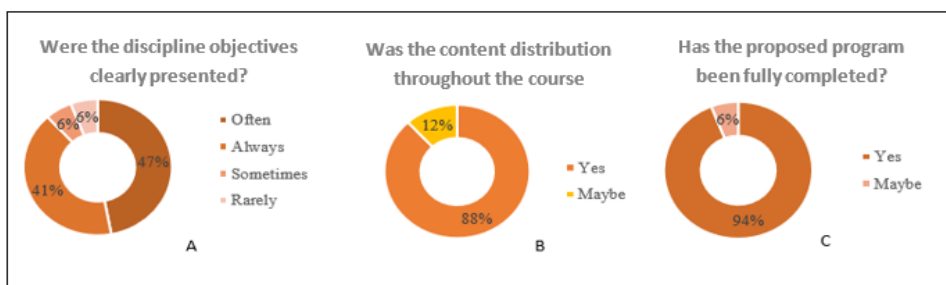


Figure 2 - Students' perception of the presentation of the discipline objectives (A), content distribution (B), and program fulfillment (C)

Source: the authors

As previously described, the Food Microbiology practical classes were impacted by the migration from face-to-face to remote teaching as one of the sanitary measures to minimize the Covid-19 pandemic. To enable practical experience mediated by digital technologies, changes in the teaching methodology, resources, and evaluative activities were necessary. In addition, this new scenario, despite the challenges imposed on professors

and students, also provided opportunities for student-centered teaching through active methodologies, which, in addition to complying with the National Curriculum Guidelines of the Undergraduate Course in Engineering, contrasts with traditional education – focused on the figure of the professor as an information spreader (BRASIL, 2019; VALENTE, 2019). Different techniques, procedures, and processes are present in the active methodologies, supporting a central role for students in their learning, among which the flipped classroom stands out (VALENTE, 2019).

The flipped classroom presupposes an integrated set of actions and procedures to engage students in activities that must be performed before and during the classroom meeting (LOVEYS and RIGGS, 2019). In the Food Microbiology discipline, short videos previously recorded were proposed, followed by questions about the video’s content, to encourage contact and problematization of the subjects covered by the discipline before class time. Subsequently, synchronous activities were mediated by the professor and monitors. In these meetings, activities for discussion and clarification of doubts were proposed, as well as the application and synthesis of the knowledge learned through case studies, as recommended by Loveys and Riggs (2019), regarding the taxonomy of educational objectives proposed by Bloom.

When asked about the flipped classroom method, 94% considered it excellent and good for their learning, as described in Figure 4A. In addition, 53% of the students assumed that the synchronous classes brought relevant contributions to knowledge, and 41% evaluated that the impact of this experience was good (Figure 4B). Regarding the presentation of the case studies and their resolution, which took place in the classroom, 65% of university students considered it an excellent activity, and 35% considered it a good exercise.

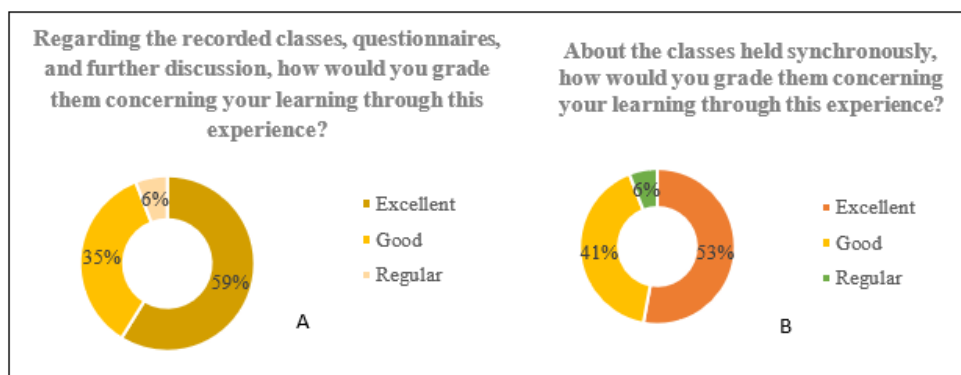


Figure 3 - Students' perception of the flipped classroom experience (A) and synchronous class (B)

Source: the authors

These results suggest the flipped classroom methodology was positively evaluated by university students, considering its contribution to their learning process. This result contradicts Guessabi's (2021) investigation, which found little adherence to this new methodology. It is important to remember that, in this discipline, the pre-classes objectives were centered on knowledge acquisition. This application dialogues with Bloom's proposal on teaching objectives, starting with exposure to a simple content, moving towards a more complex one, as presented in real study cases, which the students were supposed to solve using the knowledge acquired in class (KRATHWOHL, 2002). Thus, this application stands out from the traditional teaching proposal, based on content accumulation, being a more applied form of knowledge acquisition, consistent with students' needs. In addition, this method emphasizes the role and importance of the professor as a mediator in the knowledge construction process, expanding their practice to an action that is not centered on content communication (LEITE, 2012).

The teaching and learning process evaluation is another integral aspect of pedagogical practice, which aims to contribute to student learning by overcoming the difficulties encountered, which is also possible by constructing new pedagogical paths (LUCKESI, 2012; SORDI and LUDKE, 2009) Different evaluation activities were proposed, which distanced themselves from traditional practices, restricted to the application of tests. One of the activities was elaborating videos to disseminate the content of the discipline to society. Participants in this study were asked about their perception of the evaluative activity proposed, and 41% considered it an excellent task, 35% perceived it as a good assessment, and 24%, as regular. In addition, 70% of students said that this activity contributed to their learning, and 24% said it provided regular contributions. Although most students have a positive perception of the evaluative activity, a quarter of the participants showed reservations about the evaluation used, qualifying it as regular. Their perception of assessment is probably not far from the social construct that associates it with external exams, resulting in grades or concepts for comparison, selection, or exclusion of students (SORDI and LUDKE, 2009). We believe the main objective of evaluation practices is to review the pedagogical process and not to classify and punish students. In addition, they should not be exclusively the professor's responsibility but could incorporate practices such as self-evaluation and peer review to hold the group and the student accountable for their learning (SORDI and LUDKE, 2009).

Despite having reservations about the evaluations, 65% of the students considered that the subject was very good for their learning, and 35% considered it excellent (Figure 5A). Furthermore, 59% of students reported that they performed well in self-evaluation, 29% assess that their academic result was excellent, and 12% said they had a regular grade (Figure 5B). These results suggest the change from face-to-face to remote teaching and the flipped classroom proposition contributed to student learning and are consistent with previous investigations that found positive impacts on education and student engagement

in the Covid-19 context (FOGG and MAKI, 2021; HELAN and ANBAZHAGAN, 2021; TANG *et al.*, 2020).

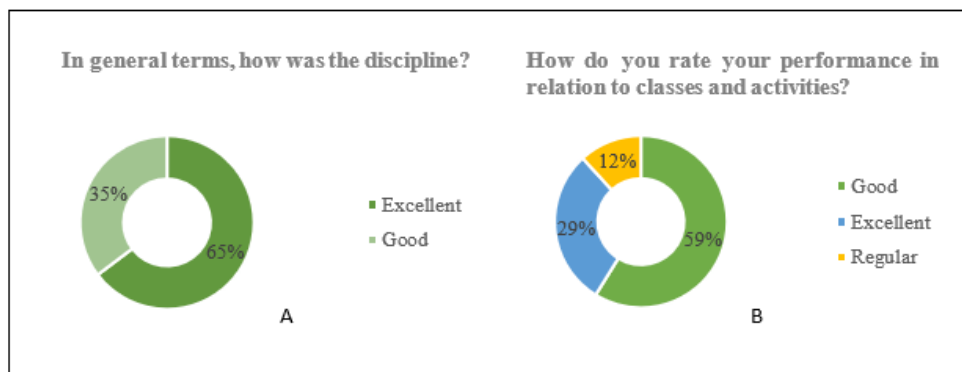


Figure 4 - Students' perception about the contributions of the discipline (A) and their self-evaluation (B)

Source: the authors

As previously discussed, the pandemic made practical laboratory classes unfeasible. The main objective of the activities carried out in the laboratory was the application of theoretical content and techniques to subsidize the formation of the undergraduates (YOUSSEF *et al.*, 2020). Remote teaching required the adaptation of different activities that once were practical components of Food Microbiology, and, in this study, it was decided to continue with the flipped classroom. Thus, the face-to-face activities taken by the university students were replaced by previous recordings of the studies, which were supposed to be watched before the synchronous classes and were later discussed. In the questionnaire made with the participants of this study, 85% of the students considered that the adjustments made were always or almost always adequate (Figure 6A). Students were also asked to compare the remote laboratory experience with other in-person laboratory activities, and 12% evaluated the new format as excellent, 41% said it was good, 35% described the adaptations, based on in-person experiences, as regular, and 12% considered the new proposal to be unfavorable (Figure 6B).

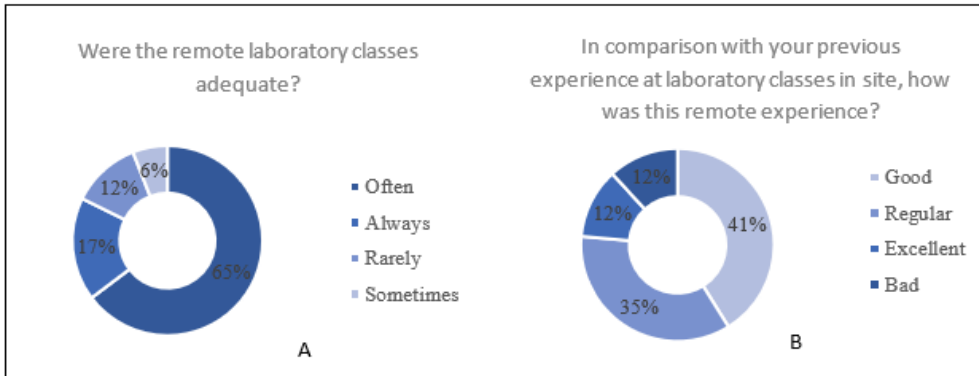


Figure 5 - Students' perception of the adequacy of remote laboratory classes (A) and laboratory class in comparison with their remote experience (B)

Source: the authors

The experience in the face-to-face laboratory is essential for students to learn the techniques and manipulate the tools for carrying out analyses, as well as to observe the isolation, the proper characteristics of colonies, biochemistry test results, identify errors when inoculating wrongly, among other important points.

Thus, the perspective of almost 50% of the students that the adaptations made were not good or excellent is understandable and reinforces the importance of practical classes in the discipline of Food Microbiology.

5 | CONCLUDING REMARKS

The use of flipped classrooms in remote teaching is in accordance with a recent review of scientific production that highlights the importance of this tool to construct active learning. A key feature of this methodology is the availability of the material in video format before classes, which helps with doubts, problem-solving, and case studies (LÓPEZ-BELMONTE *et al.*, 2021).

Thus, the students take a more active role in their learning, both before and during classes. This methodology has been driven by technological advances and digital platforms, allowing the student to pause and play the video at any time. Young people use audiovisual resources to access higher education, which can promote their engagement with the discipline (VALENTE, 2019).

There are changes in learning in the flipped classroom, where the expository class is no longer the center of the pedagogical practice and involves questioning, problem-solving, and application of content (VALENTE, 2019). Thus, the professor becomes a mediator between the student and the object of knowledge. Besides, their pedagogical decisions influence the students' retention or dropout (LEITE, 2012). The mediation of teaching, interactions, and dialogue are essential in the learning process, motivation, and

permanence of students in higher education. (ALZATE-ORTIZ *et al.*, 2020, LUCIANO-WONG and CROWE, 2019).

The students' positive evaluation regarding flipped classroom demonstrates the importance of qualified training for professors by the educational institutions, as changes in teaching practice should be grounded by consistent theoretical support (DA CUNHA, 2018). The migration from classroom teaching to the remote model meant several adjustments for professors, including mastering new technologies and creating other teaching dynamics (RONDINI *et al.*, 2020). Furthermore, in the exceptional context lived with the Covid-19 pandemic, educational decisions at Food Microbiology teaching must be trimmed by reflection and continuous improvement.

However, there were reservations about the adaptations in practical laboratory activities, as they experience in practice problematic situations encountered in theoretical classes. But the transition to remote learning was a necessary measure to minimize the impact of the Covid-19 pandemic, and is noteworthy that this measure has limits, especially regarding face-to-face interactions between teachers and students also suggesting that pedagogical adaptations are still in the development phase (FERREIRA and BARBOSA, 2020, FIOR and MARTINS, 2020).

Andrews and colleagues (2020) suggest experiment development by students at home using everyday resources for laboratory practices, in addition to recorded videos. However, the laboratory of Food Microbiology classes has several limiting factors, such as the correct preparation and disposal of the material used, which must be sterile. In addition, the microorganisms used in practical classes are mostly pathogenic or food spoilage, therefore a public health issue, and require appropriate care when handling it.

Regarding the limits of this investigation, the sample size stands out, consisting of students who voluntarily answered the questionnaire regarding the discipline assessment made available after the end of the discipline. New research could extend the sample size, collecting the answers before the end of the semester when attendance is higher.

Future research involving the flipped classroom methodology could incorporate other student engagement variables throughout the semester, such as time of participation in synchronous meetings, characteristics of interactions performed in the remote model, and other objective measures of learning and academic performance.

REFERENCES

ABBEY, Brian; HOXLEY, David. **Lab experiments in the pandemic moved online or mailed home to uni students**. 2020. Disponível em: <<https://theconversation.com/lab-experiments-in-the-pandemic-moved-online-or-mailed-home-to-uni-students-138794>>. Acesso em 21 abr. 2021.

AKÇAYIR, G.; AKÇAYIR, M. The flipped classroom: A review of its advantages and challenges. **Computer and Education**, v. 126, p. 334-345, 2018.

ALZATE-ORTIZ, F. A.; CASTAÑEDA-PATIÑO, J. C. Mediación pedagógica: Clave de una educación humanizante y transformadora. Una mirada desde la estética y la comunicación. **Revista Electrónica Educare**, v. 24, p. 1–14, 2020.

ANDREWS, J. L.; DE LOS RIOS, J. P.; RAYALURU, M.; LEE, S.; MAI, L.; SCHUSSER, A.; MAK, C. H. Experimenting with At-Home General Chemistry Laboratories during the COVID-19 Pandemic. **Journal of Chemical Education**, v. 97, p. 1887–1894, 2020.

BRASIL. Resolução nº 2, de 24 de abril de 2019. **Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Engenharia**. Brasília: MEC. 2019.

DA CUNHA, M. I. Docência na Educação Superior: a professoralidade em construção. **Educação**, v. 41, p. 6-11, 2018.

FERREIRA, L. H.; BARBOSA, A. Lições de quarentena: limites e possibilidades da atuação docente em época de isolamento social. **Práxis Educativa**, v. 15, p. 1–24, 2020.

FIGUEIREDO, A. P. S.; LEITE, S. A. da S. Afetividade e ensino: marcas de dois professores inesquecíveis da área da Matemática. **Revista Docência Do Ensino Superior**, v. 9, p. 1–17, 2019.

FIOR, C. A.; MARTINS, M. J. A docência universitária no contexto de pandemia e o ingresso no ensino superior. **Revista Docência Do Ensino Superior**, v. 10, p. 1–20, 2020.

FOGG, K.; MAKI, S. A remote flipped classroom approach to teaching introductory biomedical engineering during COVID-19. **Biomedical Engineering Education**, v. 1, p. 3-9, 2021.

FRICK, T.; CHADHA, R.; WATSON, C.; WANG, Y.; GREEN, P. College student perceptions of teaching and learning quality. **Educational Technology Research and Development**, v. 57, p. 705–720, 2009.

GUESSABI, F. Flipped classroom in higher education in Algeria during period of COVID-19: Challenges and difficulties. **International Journal of Linguistics, Literature and Translation**, v. 4, p. 196-202, 2021.

HELAN, C.; ANBAZHAGAN, K. Using flipped classroom technique on teaching platform during COVID-19. **Psychology and Education Journal**, v. 58, p. 5422-5430, 2021.

HENKLAIN, M. H. O.; CARMO, J. dos S. Contribuições da análise do comportamento à educação: um convite ao diálogo. **Cadernos de Pesquisa**, v. 43, p. 704–723, 2013.

KECOJEVIC, A.; BASCH, C.; SULLIVAN, M.; DAVI, N. The impact of the COVID-19 epidemic on mental health of undergraduate students in New Jersey, cross-sectional study. **Plos One**, v. 15, p. 1-16, 2020.

KRATHWOHL, D. A revision of Bloom's Taxonomy: an overview. **Heory Into Practice**, v. 41, p. 212–218, 2002.

LEITE, S. A. da S. Afetividade nas práticas pedagógicas. **Temas Em Psicologia**, v. 20, p. 355–368, 2012.

LÓPEZ-BELMONTE, J.; MORENO-GUERRERO, A. J.; LÓPEZ-NÚÑEZ, J. A.; POZO-SÁNCHEZ, S. Scientific production of flipped learning and flipped classroom in Web of Science. **Texto Livre: Linguagem e Tecnologia**, v. 14, p. 1-26, 2021.

LOVEYS, B.; RIGGS, K. Flipping the laboratory: improving student engagement and learning outcomes in second year science courses. **International Journal of Science Education**, v. 41, p. 64–79, 2019.

LUCIANO-WONG, S.; CROWE, D. Persistence and engagement among first-year Hispanic students. **Journal for Multicultural Education**, v. 13, p. 169–183, 2019.

LUCKESI, C. C.. Avaliação da Aprendizagem na escola. In: LIBÂNEO, J. C.; ALVES, N. **Temas de pedagogia: diálogos entre didática e currículo**, São Paulo, SP: Cortez, 2012. 433-451p. ISBN 978-85-249-2573-3.

PASION, R.; DIAS-OLIVEIRA, E.; CAMACHO, A.; MORAIS, C.; FRANCO, R. C. Impact of COVID-19 on undergraduate business students: a longitudinal study on academic motivation, engagement and attachment to university. **Accounting Research Journal**, v. 34, p. 1-12, 2020.

PELOSO, R. M.; FERRUZZI, F.; MORI, A. A.; CAMACHO, D. P.; FRANZIN, L. C. da S.; TESTON, A. P. M.; FREITAS, K. M. S.. Notes from the Field: Concerns of Health-Related Higher Education Students in Brazil Pertaining to Distance Learning During the Coronavirus Pandemic. **Evaluation and the Health Professions**, v. 43, p. 201–203, 2020.

REIS, D. dos S.. Coronavírus e desigualdades educacionais: reposicionando o debate. **Olhar de Professor**, v. 23, p. 1–5, 2020.

RONDINI, C. A.; PEDRO, K. M.; DUARTE, C. dos S. Pandemia da covid-19 e o ensino remoto emergencial: mudanças na prática pedagógica. **Journal for Multicultural Education**, v. 10, p. 41–57, 2020.

SARAIVA, K.; TRAVERSINI, C.; LOCKMANN, K.. A educação em tempos de COVID-19: ensino remoto e exaustão docente. **Práxis Educativa**, v. 15, p. 1–24, 2020.

SORDI, M. R. L. de; LUDKE, M.. Da avaliação da aprendizagem à avaliação institucional: aprendizagens necessárias. **Avaliação: Revista da Avaliação da Educação Superior (Campinas)**, v. 14, p. 313–336, 2009.

TANG, T.; ABUHMAID, A.; OLAIMAT, M.; OUDAT, D.; ALDHAEEBI, M.; BAMANGER, E. Efficiency of flipped classroom with online-based teaching under COVID-19. **Interactive Learning Environments**, p. 1-12, 2020.

TINTO, V. Through the Eyes of Students. **Journal of College Student Retention: Research, Theory and Practice**, v. 19, p. 254–269, 2017.

TINTO, V. Classrooms as communities: Exploring the educational character of student persistence. **Journal of Higher Education**, v. 68, p. 599–623, 1997.

TUCKER, B. **The flipped classroom**: Online instruction at home frees class time for learning. Education next. 2012. Disponível em: <<https://www.educationnext.org/the-flipped-classroom/>>. Acesso em: 5 jun. 2021.

VALENTE, J. A. Tecnologias e educação a distância no ensino superior. **Trabalho and Educação**, v. 28, p. 97–113, 2019.

YOUSSEF, M.; MCKINSTRY, E.; DUNNE, A.; BITTON, A.; BRADY, A.; JORDAN, T. Developing engaging remote laboratory activities for a nonmajors chemistry course during covid-19. **Journal of Chemical Education**, v. 97, p. 3048–3054, 2020.

ZEPKE, N. Student engagement research: thinking beyond the mainstream. **Higher Education Research and Development**, v. 34, p. 1311–1323, 2015.

CAPÍTULO 2

BACTÉRIAS PRODUTORAS DE CARBAPENEMASES E ANTIBIÓTICOS CARBAPENÊMICOS: REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 31/10/2022

Data de aceite: 30/11/2022

Emanoelle dos Santos Almeida

Universidade Ceuma
São Luis – MA
<https://orcid.org/0000-0003-1928-9003>

Bruna de Oliveira de Melo

Universidade Ceuma
São Luis – MA
<https://orcid.org/0000-0001-7617-0813>

Mylena Misa Yoshimura

Universidade Ceuma
São Luis – MA
<https://orcid.org/0000-0003-4101-2940>

Thiago Haiashida Carvalho

Universidade Ceuma
São Luis – MA
<https://orcid.org/0000-0002-7342-7289>

Monique Santos do Carmo

Universidade Ceuma
São Luis – MA
<https://orcid.org/0000-0003-0364-1420>

propagação de bactérias produtoras de carbapenemases que são resistentes aos principais antibióticos usados na rotina hospitalar para tratamento de infecções polimicrobianas. Logo, o objetivo desse estudo foi de realizar uma revisão de literatura sobre as carbapenemases e antibióticos carbapenêmicos. Foram utilizados artigos publicados em inglês e português nos últimos dez anos dentro do banco de dados PubMed e Google Scholar, utilizando os descritores: carbapenemases, COVID-19, carbapenêmicos. As carbapenemases são classificadas em cinco categorias, a saber: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM), Oxacilina β -lactamase 48 (OXA-48), Imipenem carbapenemase (IMP) e Verona Integron-Mediated Metallo- β -lactamase (VIM). Essas enzimas são codificadas por genes localizados em elementos genéticos móveis, que facilitam sua disseminação. Isso é preocupante porque as carbapenemases clivam e inativam um dos principais grupos de antimicrobianos usados no tratamento de múltiplas infecções polimicrobianas. Sendo assim, espera-se que esse estudo auxilie na implementação de medidas de controle da disseminação de estirpes multidroga resistentes, buscando otimizar/

RESUMO: A pandemia do COVID-19 exerceu forte pressão seletiva sobre os microrganismos em função do uso inadequado/prolongado de antimicrobianos de amplo espectro. Consequentemente, observa-se em todo o mundo uma rápida

conscientizar a abordagem terapêutica de infectologistas no tratamento de seus pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Carbapenemases. Carbapenêmicos. COVID-19.

CARBAPENEMASE-PRODUCING BACTERIA AND CARBAPENEM ANTIBIOTICS: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The COVID-19 pandemic exerted strong selective pressure on microorganisms due to the inappropriate/prolonged use of broad-spectrum antimicrobials. Consequently, a rapid spread of carbapenemase-producing bacteria that are resistant to the main antibiotics used in hospital routine for the treatment of polymicrobial infections is observed worldwide. Therefore, the aim of this study was to review the literature on carbapenemases and carbapenem antibiotics. Articles published in English and Portuguese in the last ten Years within the PubMed and Google Scholar databases were used, using the descriptors: carbapenemases, COVID-19, carbapenems. Carbapenemases are classified into five categories, namely: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM), Oxacillin β -lactamase 48 (OXA-48), Imipenem carbapenemase (IMP) and Verona Integron-Mediated Metallo- β -lactamase (VIM). These enzymes are encoded by genes located in mobile genetic elements, which facilitate their dissemination. This is of concern because carbapenemases cleave and inactivate one of the main groups of antimicrobials used in the treatment of multiples polymicrobial infections. Therefore, it is expected that this study will help in the implementation of measures to control the spread of multidrug resistant strains, seeking to optimize/raise awareness of the therapeutic approach of infectologists in the treatment of their patients.

KEYWORDS: Carbapenemases. Carbapenems. COVID-19.

1 | INTRODUÇÃO

A pandemia do COVID-19 emergiu com uma nova onda de infecções bacterianas secundárias. Estudos prévios sugerem que as infecções secundárias comprovadas por cultura ocorrem em 4-15% dos pacientes hospitalizados e estão associadas a elevada mortalidade (HUANG *et al.*, 2020; HUGHES *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020; NORI *et al.*, 2021). Dentro desse contexto, o uso compulsório de antibióticos de amplo espectro e espectro estendido dentro das Unidades de Terapia Intensiva exerceu uma intensa pressão seletiva em um curto espaço de tempo (MIRANDA *et al.*, 2020). Como resultado, os microrganismos produtores de carbapenemases (MPC) emergiram de forma descontrolada e atualmente constituem uma grave emergência de saúde pública em todo o mundo (BELVISI *et al.*, 2021).

Por definição, os MPC são produtores de enzimas que clivam e inativam os antibióticos carbapenêmicos, principal grupo de antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS), incluindo infecções respiratórias, urinárias e de corrente sanguínea. Os carbapenêmicos possuem um amplo espectro de ação sobre cocos gram-positivos, bacilos gram-negativos fermentadores e não-fermentadores, anaeróbios

gram-positivos e gram-negativos, sendo considerados como recurso terapêutico de última escolha para o tratamento de infecções polimicrobianas graves.

A problemática de resistência aos carbapenêmicos torna-se mais alarmante porque os genes que codificam as carbapenemases geralmente estão localizados em elementos genéticos móveis (EGM), tais como transposons, integrons e sequências de inserção (DIENE; ROLAIN, 2014), fator que facilita sua rápida propagação. Sendo assim, as opções terapêuticas para esses microrganismos são limitadas, especialmente porque os genes que codificam as carbapenemases estão co-localizados em EGM que contêm genes que conferem resistência às fluorquinolonas e/ou aminoglicosídeos, principais antimicrobianos usados quando a bactéria é resistente aos carbapenêmicos (WEIB *et al.*, 2017; RODRÍGUEZ-BAÑO *et al.*, 2018).

Dentre as principais carbapenemases produzidas por esses microrganismos, destacam-se as de classe A - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), classe B - *New Delhi* Metallo- β -lactamase (NDM), Imipenem carbapenemase (IMP), Verona Integron-Mediated Metallo- β -lactamase (VIM) e classe C - Oxacilina β -lactamase 48 (OXA-48) (HAN *et al.*, 2020).

No Brasil, a primeira carbapenemase (NDM-1) foi isolada de *Providencia rettgeri* em um hospital público de Porto Alegre com prevalência de 0,97% entre os isolados de Enterobacterales (CARVALHO-ASSEF *et al.*, 2013). Um recente estudo realizado pelo mesmo grupo de pesquisa, após oito anos da primeira detecção, notificou um aumento de 22,83% na frequência de NDM e uma incidência de 85,8% da carbapenemase KPC no mesmo grupo de microrganismos. Outro achado importante foi que 48 isolados co-expressavam os genes *bla*_{KPC} e *bla*_{NDM} que codificam ambas enzimas (WINK *et al.*, 2021).

Outra pesquisa avaliou a distribuição de bactérias gram-negativas produtoras de NDM-1 a partir de amostras biológicas nove Estados do Brasil, concluiu que dos 81 isolados analisados todos expressavam o gene *bla*_{NDM-1} e apresentavam o perfil de multidrogaresistência. Os autores concluíram que a enzima NDM-1 está amplamente distribuída em todo o país (DA SILVA *et al.*, 2019). A dinâmica de disseminação das carbapenemases é complexa e depende das pressões seletivas, sendo assim, o objetivo desse estudo foi elaborar uma revisão de literatura sobre os antibióticos carbapenêmicos e as carbapenemases.

2 | METODOLOGIA

O estudo foi desenvolvido por revisão do tipo narrativa selecionando artigos publicados em inglês e português dos últimos dez anos dentro do banco de dados PubMed e Google Scholar, utilizando os seguintes descritores: carbapenemases, COVID-19, carbapenêmicos. Os critérios de exclusão foram artigos que se repetiam nas bases de dados e que fugiam à temática.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Antibióticos Carbapenêmicos

Os carbapenêmicos constituem uma família de antibióticos de amplo espectro com ação contra bactérias produtoras de β -lactamases e têm como alvo as proteínas de ligação à penicilina (PBPs). Na rotina clínica, são utilizados para o tratamento de infecções por *Escherichia coli*, *Klebsiella ssp*, *Proteus sp.*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, com uma abordagem importante para quadros graves (IOVLEVA; DOI, 2017) O consumo dessa classe de antimicrobianos tem crescido exponencialmente ao longo dos últimos anos em função da rápida disseminação de β -lactamases de espectro estendido e da pandemia do COVID-19.

A seleção de um antimicrobiano para infecções por bactérias gram-negativas resistentes a carbapenêmicos é quase sempre um desafio (dependendo do cenário clínico a qual acomete), além disso, em pacientes com estado mais grave é necessário utilizar uma alta dose de carbapenêmicos, especialmente em quadros de sepse e hiperfiltração glomerular (PATRIER; TIMSIT, 2020).

O Quadro 1 a seguir retrata os principais antibióticos carbapenêmicos e suas indicações clínicas.

Nome de Fármacos	Indicação Clínica
Meropenem	Infecção de trato respiratório inferior, trato urinário, infecções ginecológicas (incluindo puerperais) e de pele.
Imipenem	Infecções mistas causadas por bactérias aeróbias e anaeróbias.
Ertapenem	Infecções intra-abdominais, de pele e tecidos moles, pneumonias, também pode ser indicado para tratamento de septicemia (infecção provocada por bactérias no sangue).
Doripenem	Infecções no trato urinário e pneumonia.
Meropenem-Vaborbactam	Infecções de trato urinário complicadas, intra-abdominal complicada, pneumonia adquirida em ambiente hospitalar.

Quadro 1. Principais antibióticos carbapenêmicos e indicação clínica

3.1.1 Meropenem

O Meropenem (MER) tem uma atividade antibacteriana de amplo espectro e baixa toxicidade, além de agir contra uma ampla variedade de bactérias Gram-negativas e positivas (YE *et al.*, 2020). É um fármaco para uso diário em serviços de saúde amplamente prescrito para tratamentos de infecções graves e com risco de vida (CACHIA; TORPIANO; PACE, 2021).

O MER é uma droga tempo-dependente, ou seja, se correlaciona com a eficácia do tempo em que a droga permanece acima da concentração inibitória mínima (CIM) do patógeno em questão, o que faz com que seja o principal motivo do seu sucesso. Níveis inadequados podem resultar em um fracasso terapêutico e no aumento da resistência ao antimicrobiano, assim, as concentrações sanguíneas devem estar em pelo menos 40% do tempo intervalo da dosagem, o que irá gerar chance de sucesso terapêutico (STEFFENS *et al.*, 2021).

É um medicamento administrado por via intravenosa, bem tolerado, e amplamente distribuído na maioria dos fluidos e tecidos corporais; seus efeitos adversos mais comuns são diarreia, náuseas/vômito e infecção no local da aplicação, contudo é menos propenso a causar convulsões, ao contrário do imipenem. (DOI, 2020)

3.1.2 Imipenem

É a primeira molécula comercializada da classe dos carbapenem, possuindo atividade inibitória para enterococos, assim como as penicilinas. Tem ação antibacteriana mais ampla se comparado aos outros carbapenêmicos e interfere na síntese na parede celular. Além disso, representa uma importante opção pela possibilidade de administração via intramuscular (SALMON-ROUSSEAU *et al.*, 2020).

É um antibiótico de amplo espectro com ação contra infecções bacterianas graves, utilizado como droga de última linha para tratar bactérias Gram-negativas (SU *et al.*, 2017). É distribuído para o fluido extracelular e atinge concentrações terapêuticas em grande parte dos tecidos, também pode atravessar a placenta e passar para o leite. Sua excreção é feita quase que exclusivamente por via renal, logo após ser metabolizado pelos túbulos renais (DOI, 2020).

Sua estabilidade não permite que seja conservado por um longo período, além disso, apresenta elevada toxicidade e efeitos adversos ao sistema nervoso central, causando convulsões, o que acaba limitando seu uso (SALMON-ROUSSEAU *et al.*, 2020).

3.1.3 Ertapenem

É um carbapenem com baixo espectro contra *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp. sendo usado para o tratamento de infecções intra-abdominais, urinária, pneumonia, de pele, além de infecções graves adquiridas na comunidade. Recebeu maior destaque quando houve o aumento de disseminação das β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) (ZEQUINÃO *et al.*, 2020).

É ativo contra bactérias gram-negativas, positivas e anaeróbias, porém seu espectro de atividade é mais estreito em comparação aos carbapenêmicos mais antigos. É licenciado para uso em adultos e crianças com mais de 3 meses de idade com infecções moderadas a graves, além de ser altamente estável contra quase todas as β -lactamases (YE *et al.*, 2020).

3.1.4 Doripenem

Exibe um amplo espectro contra bactérias Gram-positivas, negativas e anaeróbias, incluindo as produtoras de ESBL. Possui as menores taxas de resistência quando comparado aos demais carbapenêmicos (NISHINO *et al.*, 2021). O Doripenem apresenta efeito tempo-dependente, ou seja, tem sua ação orientada pelo tempo de exposição das bactérias às suas concentrações séricas e teciduais. A concentração sanguínea é mantida acima da CIM por 40% do tempo ou mais (NONOSHITA *et al.*, 2020).

Clinicamente é aprovado para uso em infecção intra-abdominal complicada (IAI), infecção complicada do trato urinário (ITUc) e pielonefrite/pneumonia associadas a assistência da saúde (PAH). Um estudo recentemente demonstrou que esse antimicrobiano foi duas vezes mais potente *in vitro* quando comparado ao Imipenem e meropenem (LAI *et al.*, 2019).

3.1.5 Meropenem-Vaborbactam

Esta associação de antibióticos é também conhecida como vabomere e atua inibindo de forma reversível e competitiva as serinas β -lactamase de classe A, incluindo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC). Entretanto, não tem ação sobre as metalo- β -lactamase (MBLs) de classe B e D. (DOI, 2019). O Meropenem foi inserido na associação porque apresenta farmacocinética compatível e uma boa penetração intrapulmonar, além disso, o Vaborbactam o protege da degradação por serina carbapenemases através de um mecanismo de inibição enzimática (NOVELLI *et al.*, 2020).

Meropenem-Vaborbactam apresenta excelente atividade *in vitro* contra isolados clínicos Gram-negativos e está associado a maiores taxas de cura clínica e menores eventos adversos; é uma opção de tratamento útil para pacientes com infecções do trato urinário (ITUs) (DHILLON, 2018).

3.2 Mecanismos de resistência aos carbapenêmicos

A resistência emergente aos carbapenêmicos está relacionada ao aumento do seu consumo com a falta de reavaliação sistemática, que é responsável pela seleção de CRE nas UTIs (PATRIER; TIMSIT, 2020). É cada vez mais propagada por elementos genéticos móveis e representa um grande desafio clínico, pois esses antimicrobianos são os mais potentes contra patógenos gram-negativos multidrogaresistentes (MDR) (VAN LOON; VOOR IN 'T HOLT; VOS, 2018).

Diante dessa problemática, as novas infecções causadas por bactérias Gram-negativas relacionam-se a uma terapêutica de abordagem limitada e complicada, refletindo diretamente nos sistemas de saúde através de hospitalizações prolongadas e maiores taxas de mortalidade (PETERS *et al.*, 2019).

Para evitar um aumento adicional de infecções por CRE deve-se haver uma detecção precoce de mecanismos específicos de resistência aos carbapenêmicos, testes

de diagnóstico rápido para facilitar a decisão terapêutica, além de medidas de controle para infecções, incluindo higienização das mãos, uso de equipamentos de proteção individual e um ambiente limpo (WILSON, 2017).

Existem três mecanismos principais de resistência aos carbapenêmicos: a) produção de carbapenemases, geralmente localizadas no espaço periplasmático – que inativam os carbapenêmicos por hidrólise; b) produção de bombas de efluxo – expulsando ativamente os carbapenêmicos da célula bacteriana; c) mutação ou perda de porina, privando a célula bacteriana do caminho usual que permite a entrada de carbapenem através de sua membrana externa (DURANTE-MANGONI; ANDINI; ZAMPINO, 2019) (Figura 1).

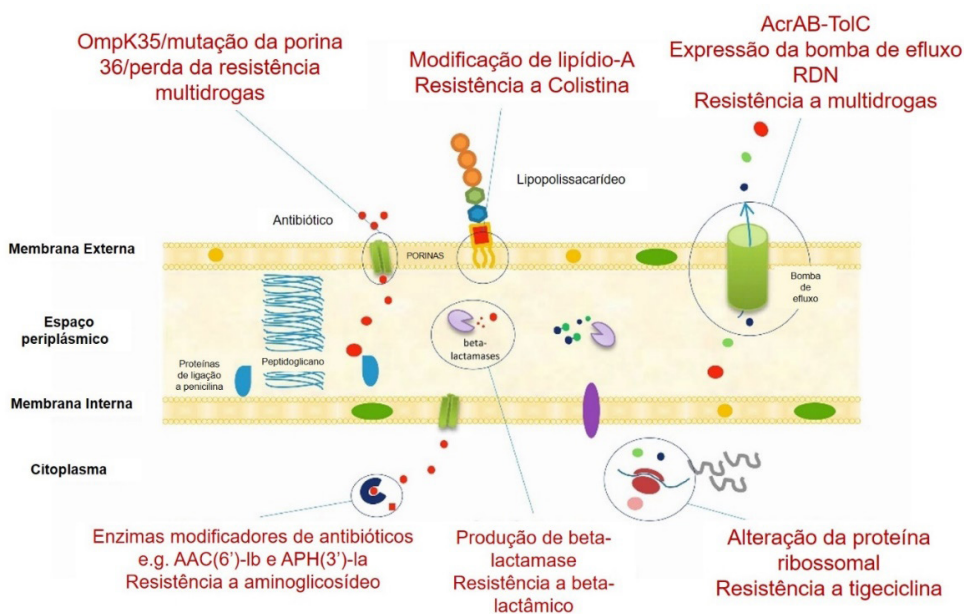


Figura 1. Principais mecanismos de resistência aos antibióticos carbapenêmicos

Fonte: DURANTE *et al.*; 2019

3.2.1 Redução da permeabilidade transmembrana

A redução de permeabilidade da membrana externa ocorre em função da existência das porinas que limitam a passagem de muitos antibióticos e de suas alterações (mutações) que impedem o influxo dos antibióticos carbapenêmicos. (ROSAS; LITHGOW, 2021).

Para conseguir chegar à célula bacteriana, os β -lactâmicos penetram na membrana celular através da porina, enquanto as polimixinas promovem sua própria captação interagindo com o lipopolissacarídeo (LPS) na membrana externa das Gram-negativas, se houver alguma mudança na permeabilidade da membrana durante esse processo, haverá resistência microbiana (LEE *et al.*, 2017).

3.2.2 Bombas de efluxo

São extremamente relacionadas a resistência antimicrobiana porque expulsam antibióticos de dentro da célula para seu ambiente extracelular. Além disso, alguns dados clínicos e laboratoriais indicam que as bombas de efluxo funcionam não apenas no processo de extrusão de drogas, mas também na virulência e respostas adaptativas que irão contribuir para a resistência multidrogas bacterianas (MDR) (DU *et al.*, 2018).

Seus genes podem ser facilmente encontrados em cromossomos bacterianos ou em elementos genéticos móveis, como plasmídeos. As bombas de efluxo são importantes também na expulsão de uma ampla gama de substratos, tais como toxinas e metabólitos residuais (ALAV; SUTTON; RAHMAN, 2018).

Há 5 superfamílias de bombas de efluxo (Figura 2) que estão associadas ao perfil MDR, sendo elas: multidrogas e extrusão de toxinas (MATE), pequena resistência a multidrogas (SMR), superfamília facilitadora principal (MFS), cassete de ligação de ATP (ABC) e resistência-nodulação-divisão (RND). Todas as superfamílias utilizam força de motriz próton/sódio com exceção da ABC que utiliza energia da hidrólise de ATP (ALAV; SUTTON; RAHMAN, 2018).

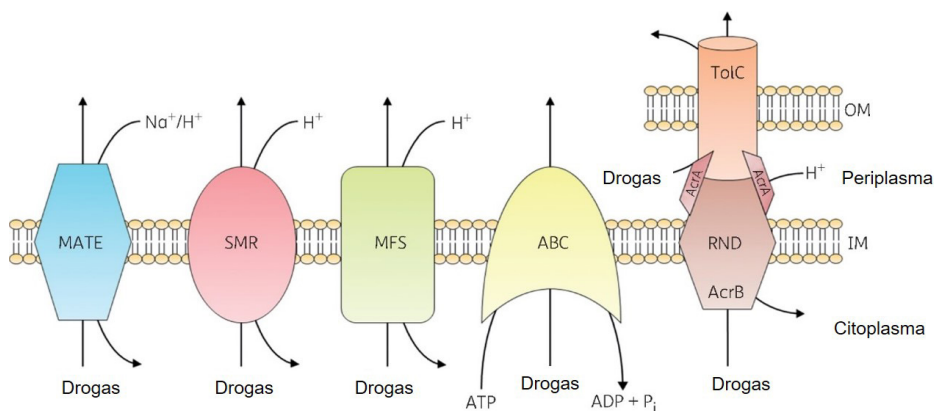


Figura 2. Diagrama esquemático mostrando as cinco superfamílias de bomba de efluxo.

Fonte: ALAV *et al.*; 2018

3.2.3 Produção de β -lactamases

É o principal mecanismo de resistência em bactérias Gram-negativas que se dissemina através de enzimas codificadas por genes localizados em elementos genéticos móveis de patógenos oportunistas e não fermentadores. As β -lactamases agem se ligando ao anel β -lactâmico dos antibióticos β -lactâmicos (Figura 3), inativando-os (BUSH; BRADFORD, 2020).

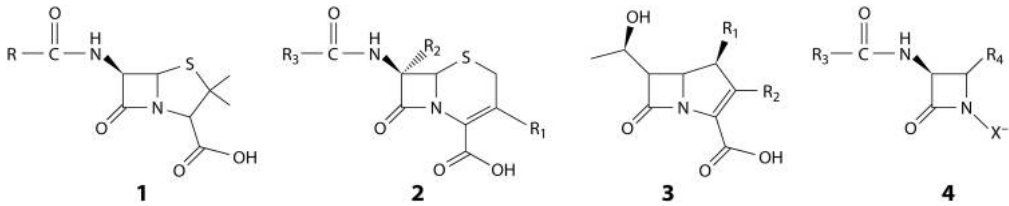


Figura 3. Estrutura genérica dos antibióticos β -lactâmicos. Penicilina (1), cefalosporina (2), carbapenem (3), monobactam (4).

Fonte: BUSH; 2020

Essas enzimas são agrupadas nas classes moleculares A, B, C e D, com base em seu domínio central e preferência de substrato. As classes A C e D incluem carbapenemases com serina no sítio catalítico ativo – serina betalactamases (SBLs), enquanto a B são metalobetactamases (MBLs) com zinco no sítio ativo. (NORDMANN; POIREL, 2019). As SBLs utilizam a serina como nucleófilo da reação e hidrolisam β -lactâmicos por meio de um intermediário; em contrapartida, as MBLs utilizam um nucleófilo de água ativado por metal para conduzir a reação hidrolítica (TOOKE *et al.*, 2019). As famílias chaves incluem KPC (classe A), NDM e VIM (classe B) e OXA-48 (classe D).

3.3 Carbapenemases

A produção de carbapenemases é o mecanismo mais eficiente e comum de resistência aos antibióticos carbapenêmicos e constituem uma ameaça significativa ao sistema de saúde, pois, estes são considerados uma das classes de antimicrobianos de última escolha para o tratamento de infecções graves. Sua detecção é extremamente preocupante quando encontrada em membros da família *Enterobacterales* por conta da facilidade de veiculação no ambiente hospitalar (BONOMO *et al.*, 2018).

De acordo com a classificação Ambler, dentre as carbapenemases identificadas deve-se dar atenção as de classe A (como a KPC) e as de classe B (MBLs), por conta da sua elevada prevalência nos últimos anos (VÁZQUEZ-UCHA *et al.*, 2020). Atualmente na América Latina há uma ampla veiculação de patógenos Gram-negativos multirresistentes, que carregam uma grande quantidade de carbapenemases; a detecção precoce e precisa é necessária para evitar sua disseminação (ELSHAMY; ABOSHANAB, 2020).

Existem poucos ensaios disponíveis para a identificação de carbapenemases; o NG-Test CARBA 5 é um ensaio imunocromatográfico simples e rápido que pode ser efetivado em laboratórios que estão na linha de frente para a identificação desses patógenos (ZHU *et al.*, 2021). As cinco classes de carbapenemases serão descritas a seguir:

3.3.1 *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)

Predominante em muitos países, atualmente é uma das carbapenemases que está relacionada a infecções hospitalares - infecções da corrente sanguínea (ICS), infecção do

trato urinário (ITU), infecções do sítio cirúrgico e pneumonia - com altas taxas de mortalidade (47,66%), representando uma ameaça global de crescimento rápido (BRINK, 2019).

A espécie *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos (CRKP) inativa os carbapenem por meio de dois mecanismos principais, sendo eles: o processo de conseguir genes de carbapenêmicos e a diminuição do acúmulo de antibióticos por uma deficiência, seja ela quantitativa ou qualitativa da expressão de porinas em combinação com β -lactamases que possuem uma baixa afinidade por carbapenêmicos (XU; SUN; MA, 2017). Além disso o bla_{KPC} é um fator de risco independente da mortalidade do paciente.

O KPC é considerado um patógeno de sucesso, pois tem uma grande capacidade de resistir e se espalhar, causando surtos hospitalares. Costuma ser resistente a outras classes de antimicrobianos como as fluoroquinolonas, por exemplo. Existem evidências de que a tigeciclina e polimixinas tem atividade contra as CRKP *in vitro* (XU; SUN; MA, 2017).

3.3.2 *New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM)*

É um metalo- β -lactamase capaz de hidrolisar quase todos os β -lactâmicos e que possui 24 variantes. A NDM-1 foi detectada inicialmente em *Klebsiella pneumoniae* e posteriormente em várias espécies da família *Enterobacterales* (WU *et al.*, 2019). Além disso, o NDM-1 tem uma estrutura eletrostática única e mecanismo de hidrólise flexível, fornecendo uma faixa maior de especificidade de substrato.

A maioria dos genes bla_{NDM-1} estão localizados em plasmídeos e são transmitidos de forma segura para cepas resistentes a drogas, logo após é eliminado para fora das células através de vesículas de membrana externa (OMVs), tornando-se resistentes a drogas para bactérias próximas (WANG *et al.*, 2021).

As cepas que expressam as NDM são geralmente resistentes a maioria dos agentes antimicrobianos e causam um variado número de infecções que estão associadas a uma alta taxa de mortalidade; em função disso são importantes biomarcadores de rastreamento universal (KHAN; MARYAM; ZARRILLI, 2017).

3.3.3 *Oxacilina β -lactamase 48 (OXA-48)*

É uma carbapenemase produzida por um número crescente de *Enterobacterales* produtoras de carbapenemases (CPE). São enzimas de classe D que hidrolisam carbapenêmicos, mas possuem uma atividade muito fraca contra cefalosporina de espectro estendido, encontradas rotineiramente em infecções causadas por carbapenem-resistentes (STEWART *et al.*, 2018).

As OXA-48 são endêmicas em várias partes do mundo e estão sendo cada vez mais introduzidas em locais não endêmicos, onde são responsáveis por surtos nosocomiais. Além da enzima original, uma crescente diversidade de variantes de OXA-48 estão surgindo; até momento 11 variantes semelhantes já foram identificadas (PITOUT *et al.*, 2019).

Apresentam atividade hidrolítica de alto nível contra penicilinas e de baixo nível aos carbapenêmicos. Costumam favorecer o Imipenem em relação a outros carbapenêmicos e exibem apenas hidrólise de baixo nível de Meropenem e Ertapenem, isso pode complicar o diagnóstico e tratamento de infecções envolvendo produtores de OXA-48, pois sua atividade pode estar em um nível abaixo do limite para a detecção de testes clínicos, o que se torna algo preocupante (HIRVONEN; SPENCER; VAN DER KAMP, 2021).

3.3.4 *Imipenem carbapenemase (IMP)*

É um grupo diversificado de MLB (que compreende pelo menos 52 variantes) comuns em *Pseudomonas aeruginosa*, mas relativamente raras entre os membros *Enterobacterales*. Enterobactérias produtoras de IMP são mais encontradas na Ásia-Pacífico; seus genes estão situados em *integrons*, que desempenham um papel importante na distribuição interespecies dessas enzimas (MATSUMURA *et al.*, 2017).

3.3.5 *Verona Integron-Mediated Metallo-β-lactamase (VIM)*

As MBLs do tipo VIM são amplamente identificadas em *Enterobacterales* e *Acinetobacter* spp. obtidos através de amostras clínicas, ambientais e animais. (HISHINUMA *et al.*, 2020). Essas enzimas são de interesse clínico pela sua ampla resistência *in vitro*; são codificadas por plasmídeos, fazendo com que sua disseminação seja rápida entre bactérias Gram-negativas.

Pelo menos 73 variantes já foram identificadas em vários países, sendo a VIM-1 a primeira variante identificada na Itália em 1997, seguida pela VIM-2 na França; no entanto, outras variantes como a VIM-4 têm sido frequentemente relatadas em cepas de Enterobactérias em países europeus, africanos e asiáticos. (RADA *et al.*, 2022). Esta enzima contém uma especificidade de substrato muito ampla, incluindo carbapenêmicos (PALZKILL, 2018).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência aos carbapenêmicos é relacionada a elevada morbi/mortalidade dos pacientes, extensivos gastos hospitalares e esgotamento de soluções terapêuticas para o controle de infecções. Logo, faz-se necessário o investimento em técnicas de rastreamento do MPC que possam nortear as equipes multiprofissionais em saúde e as Comissões de Controle de Infecções Hospitalares na implementação de políticas públicas que atenuem a circulação de bactérias multidrogaresistentes e panresistentes.

REFERÊNCIAS

ALAV, I.; SUTTON, J. M.; RAHMAN, K. M. Role of bacterial efflux pumps in biofilm formation. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 8, p. 2003-2020, 2018.

- BELVISI, V.; DEL BORGIO, C.; VITA, S.; REDAELLI, P.; DOLCE, P.; PACELLA, D.; KERTUSHA, B.; CARRARO, A.; MAROCCO, R.; DE MASI, M. Impact of SARS CoV-2 pandemic on carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* prevention and control programme: convergent or divergent action? **The Journal of Hospital Infection**, v. 109, p. 29-31, 2021.
- BONOMO, R. A.; BURD, E. M.; CONLY, J.; LIMBAGO, B. M.; POIREL, L.; SEGRE, J. A.; WESTBLADE, L. F. Carbapenemase-producing organisms: a global scourge. **Clinical infectious diseases**, v. 66, n. 8, p. 1290-1297, 2018.
- BRINK, A. J. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. **Current opinion in infectious diseases**, v. 32, n. 6, p. 609-616, 2019.
- BUSH, K.; BRADFORD, P. A. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 2, p. e00047-00019, 2020.
- CACHIA, J.; TORPIANO, P.; PACE, D. Meropenem-induced thrombocytopenia: a paediatric case. **BMJ Case Reports CP**, v. 14, n. 9, p. e243443, 2021.
- CARVALHO-ASSEF, A. P. D. A.; PEREIRA, P. S.; ALBANO, R. M.; BERIÃO, G. C.; CHAGAS, T. P. G.; TIMM, L. N.; DA SILVA, R. C. F.; FALCI, D. R.; ASENSI, M. D. Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 12, p. 2956-2957, 2013.
- DA SILVA, I. R.; AIRES, C. A. M.; CONCEIÇÃO-NETO, O. C.; DE OLIVEIRA SANTOS, I. C.; FERREIRA PEREIRA, N.; MORENO SENNA, J. P.; CARVALHO-ASSEF, A. P. D. A.; ASENSI, M. D.; ROCHA-DE-SOUZA, C. M. Distribution of clinical NDM-1-producing Gram-negative bacteria in Brazil. **Microbial Drug Resistance**, v. 25, n. 3, p. 394-399, 2019.
- DHILLON, S. Meropenem/vaborbactam: a review in complicated urinary tract infections. **Drugs**, v. 78, n. 12, p. 1259-1270, 2018.
- DIENE, S. M.; ROLAIN, J.-M. Carbapenemase genes and genetic platforms in Gram-negative bacilli: Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 9, p. 831-838, 2014.
- DOI, Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, Supplement_7, p. S565-S575, 2019.
- DOI, Y. Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Doripenem, and Aztreonam. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier**, p. 285-290, 2020.
- DU, D.; WANG-KAN, X.; NEUBERGER, A.; VAN VEEN, H. W.; POS, K. M.; PIDDOCK, L. J.; LUISI, B. F. Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 9, p. 523-539, 2018.
- DURANTE-MANGONI, E.; ANDINI, R.; ZAMPINO, R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 8, p. 943-950, 2019.
- ELSHAMY, A. A.; ABOSHANAB, K. M. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. **Future science OA**, v. 6, n. 3, p. FSO438, 2020.

- HAN, R.; SHI, Q.; WU, S.; YIN, D.; PENG, M.; DONG, D.; ZHENG, Y.; GUO, Y.; ZHANG, R.; HU, F. Dissemination of Carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolated from adult and children patients in China. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, p. 314, 2020.
- HIRVONEN, V. H.; SPENCER, J.; VAN DER KAMP, M. W. Antimicrobial resistance conferred by OXA-48 β -lactamases: towards a detailed mechanistic understanding. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 65, n. 6, p. e00184-00121, 2021.
- HISHINUMA, T.; UCHIDA, H.; TOHYA, M.; SHIMOJIMA, M.; TADA, T.; KIRIKAE, T. Emergence and spread of VIM-type metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 23, p. 265-268, 2020.
- HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; ZHANG, L.; FAN, G.; XU, J.; GU, X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.
- HUGHES, S.; TROISE, O.; DONALDSON, H.; MUGHAL, N.; MOORE, L. S. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 10, p. 1395-1399, 2020.
- IOVLEVA, A.; DOI, Y. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae. **Clinics in laboratory medicine**, v. 37, n. 2, p. 303-315, 2017.
- KHAN, A. U.; MARYAM, L.; ZARRILLI, R. Structure, genetics and worldwide spread of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM): a threat to public health. **BMC microbiology**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 2017.
- LAI, C.-C.; CHENG, I.; CHEN, Y.-H.; TANG, H.-J. The efficacy and safety of doripenem in the treatment of acute bacterial infections—A systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 7, p. 958, 2019.
- LEE, C.-R.; LEE, J. H.; PARK, M.; PARK, K. S.; BAE, I. K.; KIM, Y. B.; CHA, C.-J.; JEONG, B. C.; LEE, S. H. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v.7, p. 55, 2017.
- MATSUMURA, Y.; PEIRANO, G.; MOTYL, M. R.; ADAMS, M. D.; CHEN, L.; KREISWIRTH, B.; DEVINNEY, R.; PITOUT, J. D. Global molecular epidemiology of IMP-producing Enterobacteriaceae. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 61, n. 4, p. e02729-02716, 2017.
- MIRANDA, C.; SILVA, V.; CAPITA, R.; ALONSO-CALLEJA, C.; IGREJAS, G.; POETA, P. Implications of antibiotics use during the COVID-19 pandemic: present and future. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 12, p. 3413-3416, 2020.
- NISHINO, K.; YAMASAKI, S.; NAKASHIMA, R.; ZWAMA, M.; HAYASHI-NISHINO, M. Function and Inhibitory Mechanisms of Multidrug Efflux Pumps. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 737288-737288, 2021.
- NONOSHITA, K.; SUZUKI, Y.; TANAKA, R.; KANEKO, T.; OHCHI, Y.; SATO, Y.; YASUDA, N.; GOTO, K.; KITANO, T.; ITOH, H. Population pharmacokinetic analysis of doripenem for Japanese patients in intensive care unit. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2020.

NORDMANN, P.; POIREL, L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. Supplement_7, p. S521-S528, 2019.

NORI, P.; COWMAN, K.; CHEN, V.; BARTASH, R.; SZYMCZAK, W.; MADALINE, T.; KATIYAR, C. P.; JAIN, R.; ALDRICH, M.; WESTON, G. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 42, n. 1, p. 84-88, 2021.

NOVELLI, A.; DEL GIACOMO, P.; ROSSOLINI, G. M.; TUMBARELLO, M. Meropenem/vaborbactam: a next generation β -lactam β -lactamase inhibitor combination. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 18, n. 7, p. 643-655, 2020.

PALZKILL, T. Structural and mechanistic basis for extended-spectrum drug-resistance mutations in altering the specificity of TEM, CTX-M, and KPC β -lactamases. **Frontiers in molecular biosciences**, v. 5, p. 16, 2018.

PATRIER, J.; TIMSIT, J.-F. Carbapenem use in critically ill patients. **Current opinion in infectious diseases**, v. 33, n. 1, p. 86-91, 2020.

PETERS, L.; OLSON, L.; KHU, D. T.; LINNROS, S.; LE, N. K.; HANBERGER, H.; HOANG, N. T.; TRAN, D. M.; LARSSON, M. Multiple antibiotic resistance as a risk factor for mortality and prolonged hospital stay: a cohort study among neonatal intensive care patients with hospital-acquired infections caused by gram-negative bacteria in Vietnam. **PloS one**, v. 14, n. 5, p. e0215666, 2019.

PITOUT, J. D.; PEIRANO, G.; KOCK, M. M.; STRYDOM, K.-A.; MATSUMURA, Y. The global ascendancy of OXA-48-type carbapenemases. **Clinical microbiology reviews**, v. 33, n. 1, p. e00102-00119, 2019.

RADA, A. M.; CORREA, A.; RESTREPO, E.; CAPATAZ, C. Escherichia coli ST471 Producing VIM-4 Metallo- β -Lactamase in Colombia. **Microbial Drug Resistance**, v. 28, n. 3, p. 288-292, 2022.

RODRÍGUEZ-BAÑO, J.; GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ, B.; MACHUCA, I.; PASCUAL, A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. **Clinical microbiology reviews**, v. 31, n. 2, p. e00079-00017, 2018.

ROSAS, N. C.; LITHGOW, T. Targeting bacterial outer-membrane remodelling to impact antimicrobial drug resistance. **Trends in microbiology**, v. 30, n. 6, p. 544-552, 2021.

SALMON-ROUSSEAU, A.; MARTINS, C.; BLOT, M.; BUISSON, M.; MAHY, S.; CHAVANET, P.; PIROTH, L. Comparative review of imipenem/cilastatin versus meropenem. **Medecine etmaladies infectieuses**, v. 50, n. 4, p. 316-322, 2020.

STEFFENS, N. A.; ZIMMERMANN, E. S.; NICHELLE, S. M.; BRUCKER, N. Meropenem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 46, n. 3, p. 610-621, 2021.

STEWART, A.; HARRIS, P.; HENDERSON, A.; PATERSON, D. Treatment of infections by OXA-48-producing Enterobacteriaceae. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 62, n. 11, p. e01195-01118, 2018.

SU, W.; ZHU, Y.; DENG, N.; LI, L. Imipenem-resistance in *Serratia marcescens* is mediated by plasmid expression of KPC-2. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 21, n. 7, p. 1690-1694, 2017.

TOOKE, C. L.; HINCHLIFFE, P.; BRAGGINTON, E. C.; COLENZO, C. K.; HIRVONEN, V. H.; TAKEBAYASHI, Y.; SPENCER, J. β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. **Journal of molecular biology**, v. 431, n. 18, p. 3472-3500, 2019.

VAN LOON, K.; VOOR IN 'T HOLT, A. F.; VOS, M. C. A systematic review and meta-analyses of the clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 62, n. 1, p. e01730-01717, 2018.

VÁZQUEZ-UCHA, J. C.; ARCA-SUÁREZ, J.; BOU, G.; BECEIRO, A. New carbapenemase inhibitors: clearing the way for the β -lactams. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 23, p. 9308, 2020.

WANG, T.; XU, K.; ZHAO, L.; TONG, R.; XIONG, L.; SHI, J. Recent research and development of NDM-1 inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 223, p. 113667, 2021.

WEIB, D.; ENGELMANN, I.; BRAUN, S. D.; MONECKE, S.; EHRLICH, R. A multiplex real-time PCR for the direct, fast, economic and simultaneous detection of the carbapenemase genes blaKPC, blaNDM, blaVIM and blaOXA-48. **Journal of microbiological methods**, v. 142, p. 20-26, 2017.

WILSON, A. P. R. Sparing carbapenem usage. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 9, p. 2410-2417, 2017.

WINK, P. L.; MARTINS, A. S.; VOLPATO, F.; ZAVASCKI, A. P.; BARTH, A. L. Increased frequency of bla NDM in a tertiary care hospital in southern Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, n. 1, p. 299-301, 2021.

WU, W.; FENG, Y.; TANG, G.; QIAO, F.; MCNALLY, A.; ZONG, Z. NDM metallo- β -lactamases and their bacterial producers in health care settings. **Clinical microbiology reviews**, v. 32, n. 2, p. e00115-00118, 2019.

XU, L.; SUN, X.; MA, X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2017.

YE, L.; KE, M.; YOU, X.; HUANG, P.; LIN, C. A physiologically based pharmacokinetic model of ertapenem in pediatric patients with renal impairment. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, n. 9, p. 2909-2918, 2020.

YE, X.; WANG, F.; ZENG, W.; DING, Y.; LV, B. Comparison of empirical high-dose and low-dose of meropenem in critically ill patients with sepsis and septic shock: A randomized controlled study protocol. **Medicine**, v. 99, n. 51, 2020.

ZEQUINÃO, T.; TELLES, J. P.; GASPARETTO, J.; TUON, F. F. Carbapenem stewardship with ertapenem and antimicrobial resistance-a scoping review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G.; LIU, Y.; LIU, Z.; XIANG, J.; WANG, Y.; SONG, B.; GU, X. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

ZHU, Y.; JIA, P.; LI, X.; WANG, T.; ZHANG, J.; ZHANG, G.; DUAN, S.; KANG, W.; XU, Y.; YANG, Q. Carbapenemase detection by NG-Test CARBA 5—a rapid immunochromatographic assay in carbapenem-resistant Enterobacterales diagnosis. **Annals of Translational Medicine**, v. 9, n. 9, 2021.

ANÁLISE DA CONTAMINAÇÃO POR *Staphylococcus aureus* EM MÃOS E NARINAS DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE DE HOSPITAIS PÚBLICOS DE MACEIÓ, AL

Data de aceite: 30/11/2022

Guilherme Calixto dos Santos Neves
<http://lattes.cnpq.br/3892535503015632>

Yáskara Veruska Ribeiro Barros
<http://lattes.cnpq.br/2300560685166541>

Maria Clara Domingos de Araújo Sousa
<http://lattes.cnpq.br/9206462701547065>

Emannuela Bernardo da Silva
<http://lattes.cnpq.br/7454806366582275>

Júlia Medeiros dos Santos Rodrigues
<http://lattes.cnpq.br/2797216073029821>

RESUMO: O estudo epidemiológico do tipo transversal analítico teve como objetivo avaliar a contaminação por *Staphylococcus aureus* e o perfil de sensibilidade das bactérias isoladas em profissionais da área da saúde vinculados a hospitais da rede pública de Maceió, AL. Para obtenção dos dados, coletou-se material biológico da pele das mãos e narinas dos participantes e aplicou-se um questionário acerca de hábitos de higienização e uso de EPIs. As amostras coletadas foram inoculadas em Caldo Brain Heart Infusion por 24h e posteriormente semeadas em ágar manitol salgado. Colônias suspeitas de

pertencerem ao gênero foram submetidas à: coloração de Gram, fermentação de manitol e produção das enzimas catalase e DNase. Em seguida, as colônias identificadas foram submetidas ao teste de por disco-difusão. Utilizou-se a contaminação ou não com o micro-organismos como variáveis dependentes e as informações coletadas em questionário como variáveis independentes. Os resultados obtidos foram submetidos à análise estatística analítica através do teste do valor exato de Fisher, com nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$). Participaram da pesquisa 41 profissionais da área da saúde de dois hospitais. 53,66% estava contaminada com a bactéria, sobretudo nas mãos. O grau de maior resistência antimicrobiana foi conferido à penicilina e a maior sensibilidade ao cloranfenicol. Verificou-se maior prevalência para contaminação com *S. aureus* entre enfermeiros (31,8%) e médicos (27,3%). Ademais o setor de UTI foi o mais prevalente em número de contaminados.

PALAVRAS-CHAVE: *Staphylococcus aureus*; Infecção Hospitalar; Pessoal de Saúde.

CONTAMINATION ANALYSES BY *Staphylococcus aureus* IN HAND AND NOSE OF THE HEALTHCARE PROFESSIONALS FROM THE PUBLIC HOSPITAL SYSTEM OF MACEIÓ, AL

ABSTRACT: The epidemiological studies of the analytical transversal type, had as its objective to evaluate the *Staphylococcus aureus* contamination and the isolated bacterias sensitivity profile in healthcare professionals connected to the public hospital system of Maceió – AL. For data acquisition, biological material from the hand and nose of the participants has been collected and a questionnaire concerning hygiene habits and EPIs use has been applied. The collected samples were inoculated in Brain Heart Infusion Agar for 24 hours and after were sowed in salted mannitol agar. Colonies suspected of belonging to *Staphylococcus* genus were submitted to: Gram coloration, manitol fermetation and catalase and DNase enzymes production. Then, the identified colonies were submitted to the antimicrobial susceptibility test by disk diffusion. Contamination or non contamination with the microorganism has been used as dependent variables and the collected data in questionnaire as independent variables. The obtained results were submitted to analytical statistic analysis through the Fisher's exact test with significance level of 5% ($\alpha = 0,05$). 41 healthcare professionals from 2 hospitals participated of the survey. 53,66% were contaminated with the bacteria, mainly in the hands. The major antimicrobial level was granted to the penicilin and the major sensitivity to the chloramphenicol. The major contamination prevalence with *S. aureus* has been verified among nurses (31,8%) and physicians (27,3%). Furthermore, the ICU sector has been the most prevalent in the number of contaminated.

KEYWORDS: *Staphylococcus aureus*; Hospital infection; Healthcare personnel.

INTRODUÇÃO

Infecção Hospitalar é definida como “aquela adquirida após a admissão do paciente e que se manifeste durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares”¹. Emprega-se o termo Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS) para se referir a essas infecções que geram impactos financeiros para o sistema de saúde, aumentam o tempo de internação hospitalar, inferem na segurança dos pacientes e da equipe de profissionais, além de causar aumento da morbimortalidade².

A maior prevalência das IRAS, no mundo, ocorre em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), em enfermarias cirúrgicas e alas de ortopedia. Estima-se que 7 a cada 100 pacientes hospitalizados irão adquirir pelo menos uma IRAS em países desenvolvidos, e em países em desenvolvimento, esse número chega a 10³. No Brasil, a maior incidência de IRAS está associada às Infecções Primárias de Corrente Sanguínea Laboratoria (IPCSL) associada ao uso de Cateter Venoso Central (CVC) em UTI adulta⁴.

De acordo com European Centre for Disease Prevention and Control 20 a 30% das IRAS são consideradas preveníveis através do controle de higiene intensivo⁵. Essa prevenção envolve a adoção de medidas de gestão de recursos que garantam estrutura

de trabalho, vigilância às medidas de higiene, capacitação de profissionais de saúde, atualização acerca das alterações dos agentes infecciosos que aumentam o risco de infecção, além da cooperação de pacientes e familiares⁶.

Entre os agentes causadores de IRAS, o *Staphylococcus aureus* torna-se um dos mais importantes patógenos resistente à multidrogas, através do seu perfil de adaptação e resistência antimicrobiana. É um colonizador comum da superfície da pele e mucosas de humanos e pode estar presente na narina de 30% dos indivíduos. Além do *S. aureus*, *Staphylococcus Coagulase Negativa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter spp* são os principais micro-organismos causadores de IRAS no Brasil^{7, 8}.

Staphylococcus aureus é um micro-organismo Gram-positivo, coagulase-positivo, de característica esférica, formando cachos semelhantes a uvas⁹. Desde a década de 1960, cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) se disseminaram pelo mundo, agravando o perfil de infecções nosocomiais a partir de fatores de virulência desenvolvidos juntamente com a resistência β -lactâmica¹⁰. No Brasil, o perfil de resistência à meticilina é verificado em 63% das cepas que são notificadas em IPCSL nas UTIs⁴.

Verificando o acentuado grau de morbidade relacionadas às IRAS, os índices de resistência bacteriana aos antimicrobianos e a necessidade de um conhecimento acerca da segurança fornecida nos serviços de prestação em saúde, é primordial que se entenda o grau de contaminação das pessoas que prestam a assistência.

Para isso, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a contaminação por *Staphylococcus aureus* em profissionais da área da saúde vinculados a hospitais da rede pública de saúde de Maceió, Alagoas e o perfil de sensibilidade das bactérias isoladas.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo epidemiológico do tipo transversal analítico, em dois hospitais de grande porte da cidade de Maceió, Alagoas. Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, com o número do parecer 2.127.305. O n inicial foi estimado em 116 participantes por meio do cálculo de amostra aleatória simples.

Foram incluídos na amostra os profissionais que assinaram o TCLE, que possuíam nível superior e nível médio e trabalhavam nas referidas instituições realizando a função assistencial direta aos pacientes no período da coleta de dados. Foram excluídos do estudo aqueles profissionais que atuavam em áreas do hospital as quais não foram liberadas para realização da pesquisa pelo próprio órgão regulador do hospital.

Após a aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, foram coletadas amostras das mãos e narinas de 41 profissionais. Posteriormente, os participantes foram convidados a responder um questionário, modificado a partir do desenvolvido por VILEFORT¹¹.

Questionou-se acerca do sexo, hospital de trabalho, setor do hospital, profissão,

hábitos de higienização da pele, utilização de material isento de contaminação por micro-organismos e uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI), bem como suas trocas.

As amostras biológicas foram coletadas utilizando-se swabs estéreis umedecidos em soro fisiológico estéril, através da técnica de rolamento. Em seguida, os swabs foram transferidos para análise microbiológica em Caldo Brain Heart Infusion (BHI), acondicionados em caixa de material isotérmico contendo gelo e transportados para o laboratório multidisciplinar de Bioquímica e Fisiologia da Uncisal.

Os tubos de cultura com Caldo BHI foram incubados em estufa bacteriológica a 35°C por 24h. Posteriormente, estas amostras foram semeadas por esgotamento em ágar manitol salgado e incubadas a 35°C por 18 - 24 horas. Os meios de cultura que mudaram a coloração para amarelo, demonstrando a fermentação do manitol, foram interpretados como sugestivos de pertencerem ao gênero *Staphylococcus*. A partir disso, essas colônias foram submetidas à coloração de Gram e às provas bioquímicas de identificação: produção das enzimas catalase e DNase.

No teste da catalase foi produzida uma suspensão bacteriana em água destilada, na superfície de uma lâmina de vidro. Posteriormente foram adicionadas duas gotas de peróxido de hidrogênio a 3%. O aparecimento imediato de bolhas indicou reação positiva e confirmação do gênero *Staphylococcus*.

No teste da DNase realizou-se um inóculo denso de forma circular em ágar DNase. Os inóculos foram incubados a 35°C por 18 - 24 horas. Decorrido o período de incubação, realizou-se a leitura acrescentando HCl 1N às placas de petri. A formação de um halo transparente ao redor do crescimento bacteriano, identifica o micro-organismo como *Staphylococcus aureus*.

Em seguida, as colônias identificadas foram submetidas ao teste de susceptibilidade antimicrobiana por disco-difusão conforme preconizado pelo Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI (2017)¹². A suspensão bacteriana correspondente a escala 0,5 de McFarland foi semeada em ágar Mueller-Hinton. Depositou-se discos de papel de filtro contendo: cefoxitina 30µg, clindamicina 2µg, eritromicina 15µg, gentamicina 10µg, oxacilina 1µg, sulfametoxazol-trimetoprim 25µg, penicilina 10U e cloranfenicol 30µ. Essas placas foram incubadas a 35°C por 18h e posteriormente os diâmetros dos halos de inibição do crescimento bacteriano foram avaliados.

Utilizou-se a contaminação ou não com o micro-organismos como variáveis dependentes e as informações colhidas no questionário como variáveis independentes. Os resultados obtidos foram submetidos à análise estatística analítica através do teste do valor exato de Fisher, com nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) e foram expressos em tabelas confeccionadas pelo programa SPSS 25.0.

RESULTADOS

Participaram do estudo 41 profissionais da saúde, os quais foram submetidos aos critérios de inclusão e exclusão estipulados. Estes participantes estavam distribuídos em dois hospitais da rede pública, os quais fazem parte da rede de atenção terciária ou de alta complexidade do Sistema Único de Saúde. A seguir está apresentado a frequência de contaminação pelo *Staphylococcus aureus* na amostra de profissionais da saúde analisada.

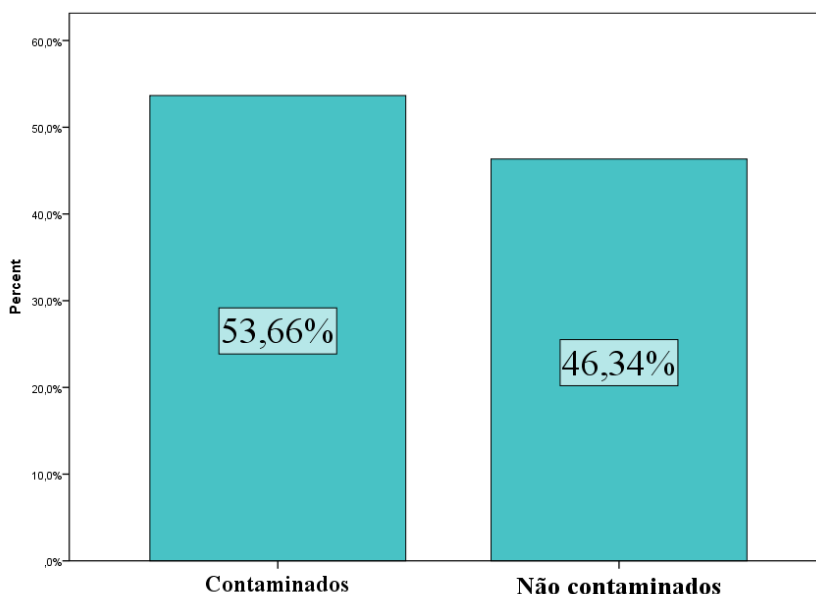


Figura 1: Profissionais da saúde contaminados com *Staphylococcus aureus*

Dados do autor

Quanto aos sítios de contaminação, a figura 2 apresenta a frequência encontrada nos dois sítios de pele pesquisados, as mãos e as asas e dorso do nariz dos participantes. Importante salientar que o micro-organismo estava presente nas mãos de 15 (68%), entre os 22 participantes contaminados.

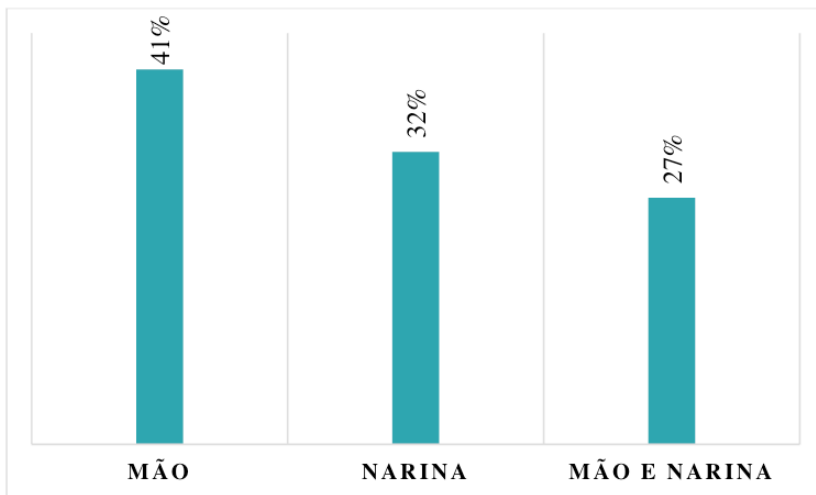


Figura 2. Contaminação por *Staphylococcus aureus* em mãos e narinas de profissionais da saúde
Dados do autor

A caracterização da amostra analisada, bem como as informações laborais dos participantes estão contidas na tabela 1. Verificou-se uma maior frequência de profissionais de enfermagem, sobretudo de nível técnico (29%). O setor hospitalar com maior índice de participante foram as enfermarias adultas (36,5%).

Estes dados foram analisados estatisticamente através das variáveis independentes, entre participantes contaminados e não contaminados. Dessa maneira, verificou-se que as variáveis profissão e setor hospitalar apresentaram significância estatística ($p < 0,05$) para a contaminação.

Entre as profissões, destacam-se com maior prevalência para contaminação com *S. aureus* os enfermeiros (31,8%) e médicos (27,3%). O setor hospitalar com maior prevalência foi a Unidade de Terapia Intensiva (27,3%).

Variável	Categoria	Contaminados		Não contaminados		Valor de P
		Número absoluto	%	Número absoluto	%	
Hospital	1	16	72,7	11	57,9	0,346
	2	6	23,3	8	42,1	
Gênero	Masculino	4	18,2	2	10,5	0,668
	Feminino	18	81,8	17	89,5	
Profissão	Médico	6	27,3	1	5,3	0,005
	Enfermeiro	7	31,8	1	5,3	
	Téc.de enfermagem	5	22,7	7	36,8	
	Aux. de enfermagem	3	13,6	1	5,3	
	Fisioterapeuta	1	4,5	0	0	
	Nutricionista	0	0	2	10,5	
	Psicólogo	0	0	2	10,5	
	Estagiário	0	0	1	5,3	
	Fonoaudiólogo	0	0	4	21,1	
		UTI	6	27,3	5	
Setor de trabalho	Enfermaria pediátrica	5	22,7	1	5,3	
	Unidade de Dor Torácica (UDT)	3	13,6	2	10,5	
	Enfermaria adulto	4	18,2	11	57,9	
	Pronto Atendimento	4	18,2	0	0	
		Médio	5	22,7	4	21,1
Escolaridade	Superior	6	27,3	7	36,8	
	Pós-graduação	11	50	8	42,1	
		4 horas	0	0	1	5,3
Horas de trabalho semanal	6 horas	1	4,5	1	5,3	
	9 horas	1	4,5	0	0	
	12 horas	2	9,1	1	5,3	
	20 horas	3	13,6	1	5,3	
	30 horas	11	50	13	68,4	
	36 horas	3	13,6	2	10,5	
	40 horas	1	4,5	0	0	

Tabela 1. Variáveis independentes relacionadas aos dados laborais de acordo com a presença ou não de contaminação por *S. aureus*

Dados do autor

Tabela 2 apresenta as informações relacionadas ao uso de Equipamento de Proteção Individual pelos participantes. Tais dados também foram submetidos à análise estatística através de variáveis independentes e não se verificou significância estatística.

Variável	Categoria	Contaminados		Não contaminados		Valor de P
		Número absoluto	%	Número absoluto	%	
Utiliza EPI	Sim	21	95,5	18	94,7	1,000
	Não	1	4,5	1	5,3	
Utiliza máscara	Sim	21	95,5	18	94,7	1,000
	Não	1	4,5	1	5,3	
Troca da máscara	Sempre	15	68,2	9	47,4	0,161
	Esporadicamente	6	27,3	10	52,6	
	Nunca	1	4,5	0	0	
	Não se aplica	0	0	0	0	
Utiliza luvas	Sim	20	90,9	18	94,7	1,000
	Não	2	9,1	1	5,3	
Troca das luvas	Sempre	19	86,4	14	73,7	0,085
	Esporadicamente	1	4,5	4	21,1	
	Nunca	0	0	1	5,3	
	Não se aplica	2	9,1	0	0	
Utiliza gorro	Sim	16	72,7	14	73,7	1,000
	Não	6	27,3	5	26,3	
Troca do gorro	Sempre	10	45,5	10	52,6	0,714
	Esporadicamente	4	18,2	5	26,3	
	Nunca	1	4,5	1	5,3	
	Não se aplica	7	31,8	3	15,8	

Tabela 2. Utilização de EPI por profissionais da saúde

Dados do autor

Questionou-se aos participantes o conhecimento que eles possuíam acerca da resistência antimicrobiana, infecções nosocomiais e até sobre protocolo de não contaminação de materiais, bem como da oferta hospitalar de materiais adequados para realização dos procedimentos. As variáveis independentes novamente foram analisadas, não demonstrando significância estatística.

Variável	Categoria	Contaminados		Não contaminados		Valor de P
		Número absoluto	%	Número absoluto	%	
Higieniza as mãos antes dos procedimentos no cliente	Sim	21	95,5	18	94,7	1,000
	Não	1	4,5	1	5,3	
Higieniza as mãos após os procedimentos no cliente	Sim	22	100	17	89,5	0,209
	Não	0	0	2	10,5	
Higieniza as mãos entre procedimentos no mesmo cliente	Sim	15	68,2	11	57,9	0,533
	Não	7	31,8	8	42,1	
Recebeu orientação sobre como higienizar as mãos	Sim	22	100	18	94,7	0,463
	Não	0	0	1	5,3	
Conhecimento sobre micro-organismos multirresistentes	Sim	21	95,5	16	84,2	0,321
	Não	1	4,5	3	15,8	
Profissional colonizado apresenta risco para clientes e equipe	Sim	21	95,5	19	100	1,000
	Não	1	4,5	0	0	
Segue protocolo para não contaminação de materiais	Sim	20	90,0	17	89,5	1,000
	Não	2	9,1	2	10,5	
Hospital oferece material adequado para execução de procedimentos	Sim	13	59,1	12	63,2	1,000
	Não	9	40,9	7	36,8	

Tabela 3. Profissionais da saúde e o conhecimento acerca de infecções nosocomiais

Dados do autor

Ao serem submetidas aos testes de sensibilidade aos antibióticos, as bactérias presentes nas mãos dos profissionais apresentaram maior sensibilidade ao cloranfenicol e gentamicina. A resistência foi demonstrada em maior grau à penicilina e eritromicina. Entre os micro-organismos encontrados nas narinas dos participantes houve maior sensibilidade ao cloranfenicol e sulfazotrim. Quanto à resistência, verificou-se maior número relacionado à eritromicina, penicilina e clindamicina.

Antimicrobiano	Isolados das mãos			Isolados das narinas		
	Sensível	Intermediário	Resistente	Sensível	Intermediário	Resistente
Cloranfenicol	100%	0%	0%	100%	0%	0%
Cefoxetina	53%	0%	47%	63%	0%	37%
Sulfazotrim	76%	9%	15%	90%	10%	0%
Gentamicina	100%	0%	0%	81%	0%	19%
Eritromicina	46%	0%	54%	19%	0%	81%
Clindamicina	70%	15%	15%	45%	0%	55%
Oxacilina	53%	0%	47%	72%	0%	28%
Penicilina	38%	0%	62%	45%	0%	55%

Tabela 4. Sensibilidade dos *S. aureus* presentes em mãos e narinas de profissionais aos antimicrobianos

Fonte: dados do autor

DISCUSSÃO

Staphylococcus aureus é responsável por distintas infecções, como na corrente sanguínea e em tecidos moles¹³. Está entre as bactérias mais isoladas nos hospitais, sendo um dos patógenos relacionado aos cuidados de saúde¹⁴. A frequência de profissionais da saúde contaminados pelo *Staphylococcus aureus* no presente estudo foi de 53,66%. O achado é próximo ao encontrado no estudo de Sharma, Kalita e Nag¹⁵, em que 51,61% dos trabalhadores portavam a bactéria.

No entanto, quando comparado a pesquisa realizada no Hospital Al Shifa na Faixa de Gaza, em que 31% dos profissionais estavam contaminados, o percentual encontrado é superior¹⁶. É possível que diferença entre os resultados encontrados nos estudos esteja relacionada ao tamanho das amostras, à técnica de diagnóstico e às diretrizes de interpretação adotadas¹⁷.

Conforme observado anteriormente, a contaminação apenas das mãos (41%) foi superior a encontrada nas narinas (32%). Poucos são os estudos que investigam simultaneamente a contaminação de mãos e narinas pelo *Staphylococcus aureus* entre profissionais saudáveis, o primeiro estudo realizado em Portugal identificou que 39,6% carregavam o micro-organismo nas narinas e 8,9% nas mãos¹⁸. A discrepância entre os resultados pode estar relacionada a higienização não satisfatória das mãos por parte dos participantes¹⁹.

A distribuição por ocupação apontou que enfermeiros (31,8%) e médicos (27,3%) foram os profissionais que mais portaram o micro-organismo pesquisado, sendo o achado estatisticamente relevante ao estudo. Igualmente, um trabalho realizado em um hospital público da Argentina apontou médicos (54,4%) e enfermeiros (25,3%) como os que tiveram maior presença da espécie bacteriana²⁰. No estudo de Abimana, Kato e Bazira²¹ realizado no Hospital Universitário Kampala Internacional, sudoeste de Uganda, enfermeiros (25%) e

paramédicos (22,9%) foram os mais contaminados.

Staphylococcus aureus é um micro-organismo que tem sido alvo de atenção em virtude da sua alta prevalência no ambiente hospitalar e por não apresentar resposta terapêutica satisfatória ao uso dos antibióticos mais comumente utilizados²². O presente estudo constatou que, dentre as cepas de *S. aureus* encontradas nas narinas dos profissionais, 62% era resistente a penicilina e 54% a eritromicina. Já dentre as bactérias *S. aureus* encontradas nas mãos, 81% apresentava resistência à eritromicina, 55% à penicilina e 55% à clindamicina. Esses resultados corroboram com o estudo realizado por Bride²³, no qual os antimicrobianos com maiores taxas de resistência foram a penicilina (90%) e a eritromicina (57%).

A resistência dos *Staphylococcus* sp. à penicilina é um fenômeno que ocorre a nível mundial, uma vez que esse antibiótico é amplamente utilizado no tratamento de infecções²⁴. O mais preocupante em relação a isso são os prejuízos acarretados à saúde dos pacientes, incluindo o risco de infecções graves e sepse²⁵.

Esse trabalho aponta que o maior índice de contaminação ocorre entre os profissionais que trabalham em Unidades de Terapia Intensiva (27,3%). Um estudo realizado no Paraná evidenciou que metade das amostras de MRSA eram de profissionais que trabalham em UTIs – reforçando a maior prevalência de contaminação entre os profissionais da terapia intensiva²⁶. Outro ponto a ser considerado é que a UTI constitui um local de pacientes mais debilitados que demandam tratamento com antibióticos, fato que pode contribuir para aumentar a resistência antimicrobiana²⁷.

Diante disso, as medidas de prevenção de infecções nosocomiais são de grande importância. Camilo, Peder e Silva²⁸ ressaltam que procedimentos simples, como a lavagem das mãos antes e após examinar cada paciente e o uso de roupas privativas estéreis e máscaras reduzem consideravelmente as infecções por *S. aureus*. Estudos de Lopes²⁹ ressaltam a importância do controle do uso de antimicrobianos no meio hospitalar. Para tanto, algumas estratégias possíveis são o escalonamento de antibióticos e a restrição de drogas de amplo espectro de ação – sempre seguindo as normas da comissão de controle de infecção hospitalar local²⁹.

CONCLUSÃO

A contaminação entre os profissionais da saúde nos hospitais analisados pelo *S. aureus* apresenta significância estatística entre profissionais médicos e enfermeiros, prevalecendo no setor de UTI. Medidas de biossegurança e protocolos para manejo das IRAS, bem como para o uso direcionado de antimicrobianos, devem fazer parte da rotina hospitalar a fim de reduzir danos e melhorar a prestação de serviço.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portaria nº 2.616 de 12 de maio de 1998. Diretrizes e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares. Brasília: ANVISA; 1998. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao/item/portaria-n-2-616-de-12-de-maio-de-1998>.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Assistência Segura: Uma Reflexão Teórica Aplicada à Prática. IN: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. Brasília: ANVISA; 2017. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/caderno-1-assistencia-segura-uma-reflexao-teorica-aplicada-a-pratica>.
3. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. *Health care-associated infections - an overview*. Infect Drug Resist. 2018 Nov; 11: 2321-33.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 17: Avaliação dos indicadores nacionais das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e resistência microbiana do ano de 2017. Brasília: ANVISA; 2017. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/boletim-seguranca-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude>.
5. European Centre for Disease prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>.
6. Oliveira HM, Silva CPR, Lacerda RA. Políticas de controle e prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde no Brasil: análise conceitual. Rev. esc. enferm. USP. 2016 June; 50 (3): 505-11. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342016000300505&lng=en.
7. Monaco M, Pimentel de Araujo F, Cruciani M, Coccia EM, Pantosti A. Worldwide Epidemiology and Antibiotic Resistance of Staphylococcus aureus. Curr Top Microbiol Immunol. 2017; 409: 21-56. doi: 10.1007/82_2016_3. PMID: 27025380.
8. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 16: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2016. Brasília: ANVISA; 2017. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/boletim-seguranca-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude-n-16-avaliacao-dos-indicadores-nacionais-das-infecoes-relacionadas-a-assistencia-a-saude-iras-e-resistencia-microbiana-do-ano-de-2016>.
9. Gould D, Chamberlaine A. Staphylococcus aureus: a review of the literature. J Clin Nurs. 1995 Jan; 4(1): 5-12. doi: 10.1111/j.1365-2702.1995.tb00004.x. PMID: 7704377.
10. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, Harbarth S. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Nat Rev Dis Primers. 2018 May; 4:18033. doi: 10.1038/nrdp.2018.33. PMID: 29849094.
11. VILEFORT LOR. Staphylococcus sp. em profissionais de áreas de apoio de uma instituição oncológica da região Centro-Oeste. Goiânia: Faculdade de Enfermagem; 2011.

12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne: CLSI, 2017.
13. El-Mahdy TS, Al-Agamy MH, Emara M, Barakat A, Goering RV. Complex Clonal Diversity of *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization among Community Personnel, Healthcare Workers, and Clinical Students in the Eastern Province, Saudi Arabia. *Biomed Res Int*. 2018 Dec; 2018:4208762. doi: 10.1155/2018/4208762. PMID: 30662908; PMCID: PMC6312594.
14. Legese H, Kahsay AG, Kahsay A, Araya T, Adhanom G, Muthupandian S, Gebreyesus A. Nasal carriage, risk factors and antimicrobial susceptibility pattern of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among healthcare workers in Adigrat and Wukro hospitals, Tigray, Northern Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2018 Apr;11(1): 250. doi: 10.1186/s13104-018-3353-2. PMID: 29685170; PMCID: PMC5914064.
15. Sharma A, Kalita JM, Nag VL. Screening for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Carriage on the Hands of Healthcare Workers: An Assessment for Hand Hygiene Practices. *Indian J Crit Care Med*. 2019; 23(12): 590-592. doi:10.5005/jp-journals-10071-23296.
16. El Aila NA, Al Laham NA, Ayesh BM. Nasal carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among health care workers at Al Shifa hospital in Gaza Strip. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1):28. doi:10.1186/s12879-016-2139-.
17. Pourramezan N, Ohadian Moghadam S, Pourmand MR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* tracking spread among health-care workers and hospitalized patients in critical wards at a university hospital, Tehran, Iran. *New Microbes New Infect*. 2018 Nov; 27:29-35. doi: 10.1016/j.nmni.2018.11.003. PMID: 30534385; PMCID: PMC6278718.
18. Castro A, Komora N, Ferreira V, Lira A, Mota M, Silva J, Teixeira P. Prevalence of *Staphylococcus aureus* from nares and hands on health care professionals in a Portuguese Hospital. *J Appl Microbiol*. 2016 Sep; 121(3): 831-9. doi: 10.1111/jam.13186. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27206682.
19. Ibeneme S, Maduako V, Ibeneme GC, Ezuma A, Ettu TU, Onyemelukwe NF, Limaye D, Fortwengel G. Hand Hygiene Practices and Microbial Investigation of Hand Contact Swab among Physiotherapists in an Ebola Endemic Region: Implications for Public Health. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 5841805. doi: 10.1155/2017/5841805. Epub 2017 Jun 11. PMID: 28691027; PMCID: PMC5485314.
20. Boncompain CA, Suárez CA, Morbidoni HR. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: First report from a major public hospital in Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2017 Apr-Jun; 49(2):125-131. doi: 10.1016/j.ram.2016.12.007. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28343857.
21. Abimana JB, Kato CD, Bazira J. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization among Healthcare Workers at Kampala International University Teaching Hospital, Southwestern Uganda. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2019 Mar 10; 2019:4157869. doi: 10.1155/2019/4157869. PMID: 30984319; PMCID: PMC6431477.
22. Lopes LP, Reinato LAF, Canini SRMS, Malaguti-Toffano SE, Freitas JP, Gir E. Identificação de *Staphylococcus aureus* em profissionais de enfermagem que cuidam de pessoas com HIV/AIDS. *Esc. Anna Nery*. 2016; 20(4): e20160106 <https://doi.org/10.5935/1414-8145.20160106>.
23. BRIDE, Laís de Lima; SCHUENCK, Ricardo Pinto; MARVAL, Márcia Giambiagi de; ERRERA, Flávia Imbroisi Valle. Epidemiologia molecular e caracterização da resistência e virulência de amostras de *Staphylococcus aureus* provenientes de hospitais da Grande Vitória-ES. 2016. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Espírito Santo.

24. NOEL CC, SILVÉRIO FM, FRANCISCO NLSG, ALMEIDA NR, SOARES LC. Suscetibilidade antimicrobiana e fatores de virulência de *Staphylococcus* em fômites do hospital universitário sul fluminense. *Revista Brasileira De Ciências Da Saúde*. 2017; 21(3): 245-254. <https://doi.org/10.22478/ufpb.2317-6032.2017v21n3.29619>.
25. SIQUEIRA CP. Perfil de resistência em isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina em um hospital municipal. 2017. Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Uberlândia.
26. KOZESINSKI AC, SILVA SEF, NAKATANI FTI. Prevalência de *Staphylococcus aureus* e sua relação com o tabagismo e local de trabalho em profissionais da saúde. *Journal of Infection Control*. 2016; 5(1).
27. Fracarolli IFL, Oliveira SA, Marziale MHP. Colonização bacteriana e resistência antimicrobiana em trabalhadores de saúde: revisão integrativa. *Acta paul. enferm.* 2017 Dec; 30(6): 651-657. <https://doi.org/10.1590/1982-0194201700086>.
28. CAMILO CJ, PEDER LD, SILVA CM. Prevalência de *Staphylococcus Aureus* meticilina resistente em profissionais de enfermagem. *Saúde e Pesquisa* ISSN 2176-9206. 2016; 9(2):361-37. <https://doi.org/10.5902/2179769216753>.
29. LOPES, LP et al. *Staphylococcus aureus* em profissionais de enfermagem e o perfil de suscetibilidade do microrganismo aos antimicrobianos. *Texto e Contexto em Enfermagem*. 2017; 26(2):1-8. <https://doi.org/10.1590/0104-07072017000400016>.

CAPÍTULO 4

FUNGAL CHITINASES: CULTIVATION, PRODUCTION AND BIOTECHNOLOGICAL APPLICATION

Data de submissão: 04/11/2022

Data de aceite: 30/11/2022

Paula Daniela Helfenstein Rother

State University of Western Paraná,
Cascavel, Paraná, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/3170555322207891>

Victória Pommer

State University of Western Paraná,
Cascavel, Paraná, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/7185865021137352>

Lucas Alejandro Lopez Karg

State University of Western Paraná,
Cascavel, Paraná, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/8990243297859269>

Marina Kimiko Kadowaki

State University of Western Paraná,
Cascavel, Paraná, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/1819723253019762>

ABSTRACT: Chitinases are enzymes of the chitinolytic complex, responsible for hydrolyzing the β -1,4 linkages of *N*-acetylglucosamine present in the chitin polymer, a substrate that is found mainly in the exoskeletons of crustaceans, insects and the cell wall of fungi. Due to a large amount of chitinous waste that are generated mainly by the seafood industry worldwide, there is a need and importance to search for methods

for using and degrading these compounds. Considering the imminent need to solve this gap due to the environmental consequences generated by the incorrect disposal of these waste, the use of enzymatic technology based on fungal chitinases comes as an alternative strategy to contribute to more sustainable methodologies. Thus, this study aimed to address the properties of chitinases and cultivation methodologies for their production from fungi described in the scientific literature, as well as to investigate the latest advances in practical applications of these enzymes.

KEYWORDS: Chitin, chitinase, chitinolytic waste.

QUITINASES FÚNGICAS: CULTIVO, PRODUÇÃO E APLICAÇÃO BIOTECNOLÓGICA

RESUMO: As quitinases são enzimas do complexo quitinolítico, responsáveis em hidrolisar as ligações β 1,4 de *N*-acetilglicosamina presente no polímero da quitina, que é encontrada principalmente em exoesqueletos de crustáceos, insetos e parede celular de fungos. Devido a elevada quantidade de resíduos quitinosos gerados principalmente pela indústria de frutos do

mar no mundo todo, ressalta a necessidade e importância pela busca de métodos para aproveitamento e degradação desses compostos. Considerando a necessidade eminente de solucionar essa lacuna devido as consequências ambientais geradas pelo descarte incorreto desses resíduos, o uso de tecnologia enzimática a base de quitinases fúngicas vem de encontro como estratégias alternativas para contribuir com metodologias mais sustentáveis. Assim, esse estudo teve como objetivo abordar sobre as propriedades das quitinases e metodologias de cultivos estratégicos de produção de quitinases de fungos descritos na literatura científica, bem como averiguar sobre os últimos avanços de aplicações práticas dessas enzimas.

PALAVRAS-CHAVE: Quitina, quitinase, resíduos quitinolíticos.

1 | INTRODUCTION

Chitin is a biopolymer made up of *N*-acetylglucosamine residues linked by β -1,4 bonds, abundantly present in nature and found in the exoskeleton of crustaceans, insects, the cell wall of fungi and some algae (EL KNIDRI et al., 2019; VALLEJO-DOMÍNGUEZ et al., 2021).

Due to its characteristics such as non-toxicity, biocompatibility and biodegradability, the biotechnology industry has used this compound in different areas, including biomedical, pharmaceutical, food, cosmetics and agriculture (TOLESA; GUPTA; LEE, 2019). In addition, chitin is also renewable and sustainable, which makes its use advantageous for various sectors (HUANG et al., 2018).

In 2018, 9.4 million tons of crustaceans were produced worldwide; 50% to 70% of the volume processed by industries is potential raw material from which most of the chitin used in the industry has been extracted (FAO, 2020; HUANG et al., 2018; MAO et al., 2017; MOHAN et al., 2021).

However, conventional chitin extraction methods use chemical compounds such as sodium hydroxide (NaOH) to remove proteins and hydrochloric acid (HCl) to remove minerals, and are procedures that make the process more expensive, in addition to generating large amounts of contaminating compounds (HU et al., 2020; SANTOS et al., 2020).

Thus, the use of biological methods, such as the use of enzymes, appears to be a good option for the improvement of existing methodologies. Such methods use the specificities of each enzyme, as well as milder reaction conditions, such as temperatures ranging from 25 to 60 °C, to obtain chitin, where proteases, for example, remove the proteins present in the residues (SANTOS et al., 2020).

In addition, the products obtained from the enzymatic hydrolysis of chitin, called chitooligosaccharides (COS), have different attractive characteristics for the industry, including their antibacterial, antifungal, antioxidant, anti-inflammatory and immunostimulatory activity (JAFARI et al., 2020).

Biotechnology industries already use a wide variety of enzymes; fungi, especially filamentous fungi, play a prominent role in the production of these molecules (POMMER et

al., 2021).

These microorganisms naturally secrete chitinases which play several and important roles for their survival, acting in nutrition, morphogenesis, mycoparasitism, remodeling and cell growth, and even in apoptosis (HALDER; PAL; MONDAL, 2019).

In this context, this study aimed to address the characteristics and properties of chitinases produced by fungi, as well as the types of cultivation used to obtain them and practical biotechnological applications of the enzymes.

2 | CHITINASES

Among the various hydrolytic enzymes produced by fungi, there are chitinases, which were discovered in 1921 by Folpmers. These enzymes are responsible for hydrolyzing the β -1,4 glycosidic linkages of chitin, releasing oligosaccharides of *N*-acetylglucosamine and, according to the site of cleavage, they can be divided into endochitinases and exochitinases (CHEN; JIANG; YANG, 2020; DU et al., 2021; FLEURI; SATO, 2008).

Endochitinases (EC 3.2.1.14) randomly hydrolyze the internal linkages of chitin, generating soluble compounds with lower molecular weight, such as chitotrioses and chitotetraoses (KARTHIK et al., 2014; NAGPURE; CHOUDHARY; GUPTA, 2014).

On the other hand, exochitinases are composed of three enzymes that carry out hydrolysis at specific points of chitin, exochitinase (EC 3.2.1.200) responsible for cleavage at the non-reducing end, exochitinase (EC 3.2.1.201) that performs cleavage at the reducing end and produces diacetylchitobiose, and β -*N*-acetylglucosaminidases (EC 3.2.1.52) responsible for the release of *N*-acetylglucosamine monomers (Fig. 1) (BERINI et al., 2018; DWYER et al., 2021).

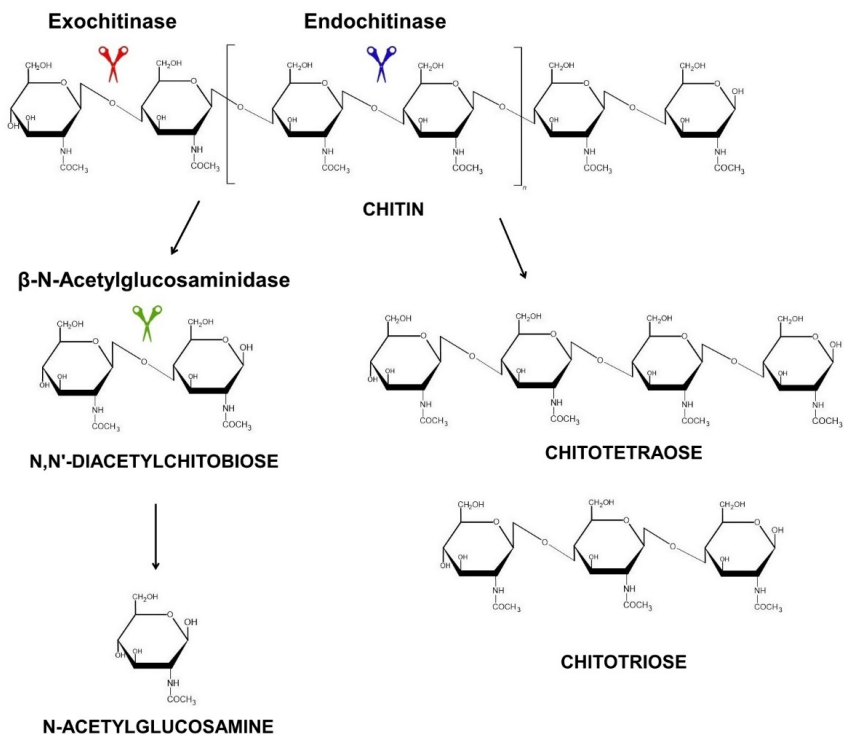


Figure 1 - Mode of action of chitinases. The scissors indicate the site of cleavage by the enzymes in the chitin structure. (✂) exochitinase; (✂) endochitinases; (✂) β -N-acetylglucosaminidase (Source: adapted from Nagpure, Choudhary & Gupta, 2014).

Most fungal chitinases belong to the GH18 family of glycosyl hydrolases composed of chitinases that are also produced by bacteria and viruses. Their structure is formed by five regions: a catalytic domain, N-terminal signal peptide region, chitin-binding domain, serine-threonine-rich region and C-terminal extension, the last three absent in most fungal chitinases (DENG et al., 2019; FUNKHOUSER; ARONSON, 2007; HAMID et al., 2013).

Furthermore, some fungal β -N-acetylglucosaminidases have already been described as belonging to the GH3 (YANG et al., 2014) and GH20 families (CHEN et al., 2015; QU et al., 2021).

These enzymes can be divided into three groups (A, B and C), based on the amino acid sequence of the GH18 module; they differ in the substrate-binding site, in their catalytic action and in the chitin-binding region (KARTHIK et al., 2014; KHAN et al., 2015).

Subgroup A chitinases have a catalytic site, but not a chitin-binding region, with a molecular mass ranging from 40 to 50 kDa. Subgroup B has chitinases of different sizes, with a molecular mass ranging between 30 and 90 kDa, whose smaller proteins contain

the chitin-binding region, while the larger ones are bound to the plasma membrane. And the C subgroup is relatively new and comprises chitinases with sizes ranging between 140 and 170 kDa and which have the chitin-binding region (KARTHIK et al., 2014; KHAN et al., 2015).

Subgroup C chitinases have their GH18 module located inside the protein and have the N-terminus composed of a carbohydrate-binding module (CBM18) and two modules of LisM, a protein domain involved in binding to polymers containing *N*-acetylglucosamine (GRUBER et al., 2011; PEREIRA et al., 2019).

However, fungal chitinases are still not well classified; they have been identified based on their similarity to chitinases from the GH18 family of plants and bacteria (HAMID et al., 2013).

3 I PRODUCTION OF FUNGAL CHITINASES

Different microorganisms have already been identified as producers of chitinases, but fungi are the main ones cited in the literature. In addition, chitinases can be found in insects, viruses, plants and vertebrates (LE; YANG, 2019).

Although the production of chitinases by yeasts such as *Saccharomyces cerevisiae* (ABDEL-KAREEM; RASMEY; ZOHRI, 2019) and *Candida albicans* (SELVAGGINI et al., 2004) has already been reported, filamentous fungi are those most used in the production of these enzymes; some of the genera used are *Trichoderma* (BALDONI et al., 2020; LOC et al., 2020), *Penicillium* (XIE et al., 2021), *Aspergillus* (ABDEL WAHAB et al., 2022), *Metarhizium* (DOS REIS et al., 2018), *Beauveria* (SCHMALTZ et al., 2021) and *Thermotheleomyces* (POMMER et al., 2021).

A wide variety of genes encoding chitinases are found in fungal genomes. Filamentous fungi, in general, have a greater number of genes for chitinases, such as the fungi *Trichoderma virens* with 36 genes, *Beauveria bassiana* with 20 genes and *Trichoderma reesei* and *Aspergillus fumigatus* which each have 18 genes (ALCAZAR-FUOLI et al., 2011; JUNGES et al., 2014; LANGNER; GÖHRE, 2016; XIAO et al., 2012).

In contrast, yeasts have a lower number of chitinolytic genes, such as *Saccharomyces cerevisiae* and *Schizosaccharomyces pombe*, which have two genes and one gene, respectively (KARLSSON; STENLID, 2008).

Thus, chitinases act in different biological functions important for fungi, such as nutrition and in the degradation of chitinolytic compounds to obtain simple carbohydrates (RONCERO; VÁZQUEZ DE ALDANA, 2020), such as chitinases from the fungus *T. atroviride*, whose *tac2*, *tac3*, *tac6* and *tac7* genes are expressed in the presence of colloidal chitin (GRUBER et al., 2011) and *T. virens* which has 15 chitinolytic genes, *tvc2*, *tvc3*, *tvc4*, *tvc5*, *tvc6*, *tvc7* and *tvc10* being expressed in the presence of colloidal chitin and *tvc4*, *tvc7* and *tvc10* expressed in the presence of crude chitin (GRUBER; KUBICEK; SEIDL-

SEIBOTH, 2011).

Chitinases are also expressed during mycoparasitism, when fungi compete in the environment, and they affect the interaction between fungal cells, exemplified by the fungus *T. virens* in which the chitinase genes *tvc2*, *tvc3*, *tvc4* and *tvc10* are expressed when cultured with both *Botrytis cinerea* and *Rhizoctonia solani* fungi. However, when inoculated alone, this induction does not occur, indicating that this action occurs due to the presence of other live fungal cells (GRUBER; KUBICEK; SEIDL-SEIBOTH, 2011).

The fungus *Trichoderma harzianum* also expresses chitinolytic genes during contact with the fungus *Ganoderma boninense*, indicating that chitinases are present during the mycoparasitism process (NAHER et al., 2018).

Furthermore, chitinases are expressed during autolysis, a process in which fungal cells rupture and is important for the release of nutrients present there; it occurs in old cultures and is affected, for example, by colony aging, lack of nutrients and apoptosis (GRUBER; SEIDL-SEIBOTH, 2012). The fungus *Hypocrea atroviridis* expresses *chi18-2*, *chi18-3* and *chi18-5* genes during carbon or nitrogen starvation (SEIDL et al., 2005). The fungus *T. virens* expresses *tvc3*, *tvc4*, *tvc5*, *tvc6*, *tvc7*, *tvc9* and *tvc10* genes during a lack of nutrients (GRUBER; KUBICEK; SEIDL-SEIBOTH, 2011).

Chitinases are also present in morphogenesis, acting in cell growth and expansion of these fungi, as reported for the fungus *Trichoderma asperelloides*; its 17 chitinase genes are expressed during germination of the microorganism's conidia (GORTIKOV et al., 2022). Furthermore, chitinase genes from the fungus *T. virens* are abundantly expressed under culture conditions (without an inducing carbon source), but gene expression may vary during fungal growth according to the cultivation mode, and in different locations on the hyphae (GRUBER; KUBICEK; SEIDL-SEIBOTH, 2011).

4 | CULTURE CONDITIONS TO OBTAIN CHITINASES FROM FUNGI

During the process of obtaining chitinases, some parameters directly affect enzyme production, including the carbon source and the type of cultivation (STOYKOV; PAVLOV; KRASTANOV, 2015).

Most chitinases are extracellular, their production could be induced by chitin present in the external environment, and are secreted by microorganisms that consume this chitin as a source of nitrogen and carbon (DAS; ROY; SEN, 2016; STOYKOV; PAVLOV; KRASTANOV, 2015).

Thus, the main cultivation condition for obtaining chitinase has been submerged fermentation (SmF) (Tab. 1), due to its practicality to control the process and the ease of recovering the enzymes produced (KARTHIK; BINOD; PANDEY, 2017). However, this technique makes it possible to obtain more diluted products when compared to solid-state cultivation (KARTHIK et al., 2014; STOYKOV; PAVLOV; KRASTANOV, 2015).

Fungi	Cultivation Condition	Carbon Sources	Reference
<i>Alternaria alternata</i>	SmF	Shrimp shell	(GHANEM; AL-FASSI; FARSI, 2011)
<i>Aspergillus flavus</i> CFR 10	SSF	Wheat bran + α -chitin powder	(SURESH; ANIL KUMAR, 2012)
<i>Aspergillus niger</i> LOCK 62	SmF	Colloidal chitin	(BRZEZINSKA; JANKIEWICZ, 2012)
<i>Aspergillus terreus</i>	SmF	Fish scale	(GHANEM; AL-GARNI; AL-MAKISHAH, 2010)
<i>Beauveria bassiana</i> IBCB 66	SmF	Rice and soy bran	(SCHMALTZ et al., 2021)
<i>Fusarium oxysporum</i> CFR 8	SSF	Wheat bran + α -chitin powder	(SURESH; ANIL KUMAR, 2012)
<i>Myceliophthora thermophila</i> C1	SmF	Glucose	(KROLICKA et al., 2018)
<i>Penicillium monoverticillium</i> CFR 2	SSF	Wheat bran + α -chitin powder	(SURESH; ANIL KUMAR, 2012)
<i>Penicillium oxalicum</i> k10	SSF	Chitin powder	(XIE et al., 2021)
<i>Thermothelomyces heterothallicus</i> PA2S4T	SmF	Orange peel flour	(POMMER et al., 2021)
<i>Trichoderma asperellum</i> PQ34	SmF	Colloidal chitin	(LOC et al., 2020)
<i>Trichoderma koningiopsis</i> UFSMQ40	SSF	Wheat bran + chitin powder	(BALDONI et al., 2020)
<i>Trichoderma viride</i> AUMC 13021	SmF	Colloidal chitin	(ABU-TAHON; ISAAC, 2020)

SmF: submerged fermentation; SSF: solid state fermentation.

Table 1 - Cultivation conditions and carbon sources used for fungal chitinase production

5 | BIOTECHNOLOGICAL APPLICATIONS OF FUNGAL CHITINASES

Chitinases are used in a variety of industries, including food and medicine as well as agriculture (BHAGWAT et al., 2021). These enzymes are important in the areas of control of pathogenic organisms such as fungi and insects, in the degradation of chitinous residues of crustaceans (BARGHINI et al., 2013) and in the isolation of protoplasts from fungi and yeasts (AKEED; ATRASH; NAFFAA, 2020).

In the food industry, their application can increase food conservation, eliminating spores that may interfere with the shelf life of a product (LE; YANG, 2019), as demonstrated by the increase in the shelf life of cherry tomatoes coated with alginate biofilm containing chitinase that inhibits the proliferation of *Fusarium oxysporum* (WU et al., 2022).

For agriculture, the use of methodologies that use chitinolytic enzymes to control pathogenic insects and fungi is advantageous since treatments with traditional fungicides and pesticides, in addition to the high cost of application, are harmful to other organisms and the environment (NAGPURE; CHOUDHARY; GUPTA, 2014). For example, the chitinase

produced by *Trichoderma asperellum* PQ34 exhibits antifungal activity and inhibits growth of the phytopathogenic fungi *Colletotrichum* sp. and *Sclerotium rolfsii*, responsible for damage in mango and pepper crops and peanuts, respectively (LOC et al., 2020).

In addition to their intrinsic applications, the products generated through the hydrolysis of chitins by chitinases have great biotechnological potential, since COS have anti-inflammatory, antioxidant, antitumor, antimicrobial and tissue regenerative properties (FILHO et al., 2020; LIAQAT; ELTEM, 2018).

The antioxidant activity of COS was observed by inhibiting the formation of carbonyl groups in membrane proteins of RAW264.7 cells that were exposed to hydroxyl radicals; the oligosaccharides prevented more than 60% of the oxidation of membrane proteins at a concentration of 100 g/mL (NGO et al., 2011).

In addition, the cytotoxic activity of COS with a degree of polymerization (DP) from 3 to 7 was observed in breast cancer cell lines; the COS molecules inhibited the growth of these cells, as well as inducing their apoptosis (MALLAKUNTLA et al., 2021). Also, COS have been reported to stimulate tumor necrosis factor- α (TNF- α) in cells, thus demonstrating anti-inflammatory activity (SANTOS-MORIANO et al., 2018).

6 | CONCLUDING REMARKS

Most of the studies described in recent years in the scientific literature report a concern to contribute to the reduction of environmental pollution due to the accumulation and generation of chitinolytic residues produced annually in the world.

There is a strong tendency to look for enzymatic technologies as they are milder and more environmentally sustainable compared to chemical methodologies. Many studies report the use of chitin-based residues as inducing carbon sources or prospecting agents for chitinases by several species of fungi under submerged fermentation.

As a result, studies have intensified to understand the mode of action of chitinases and improve or optimize their production by fungi, as well to investigate their applications in various biotechnological sectors, with the purpose of finding more effective practical processes, since most of the results described have been at the academic level and laboratory scale, although there are products based on chitinases used mainly in the agricultural area, in the biological control of phytopathogens and also in the food area as biopreservatives.

Furthermore, the use of chitooligosaccharides (COS), which are chitin degradation products, has also been growing and gaining prominence in the medical and pharmaceutical sectors, due to their antitumor and antioxidant properties. These COS also appear to have the potential for employment in the treatment of diseases such as cancer.

Despite the advances in research in recent years, studies are still needed for a better understanding of the gene expression of these chitinases, aiming to improve their

acquisition and industrial application.

REFERENCES

- ABDEL-KAREEM, M. M.; RASMEY, A. M.; ZOHRI, A. A. **The action mechanism and biocontrol potentiality of novel isolates of *Saccharomyces cerevisiae* against the aflatoxigenic *Aspergillus flavus*.** Letters in Applied Microbiology, v. 68, n. 2, p. 104–111, 2019.
- ABDEL WAHAB, W. A. et al. **Kinetic, thermodynamic and bio-applicable studies on *Aspergillus niger* Mk981235 chitinase.** Catalysis Letters, 2022.
- ABU-TAHON, M. A.; ISAAC, G. S. **Anticancer and antifungal efficiencies of purified chitinase produced from *Trichoderma viride* under submerged fermentation.** Journal of General and Applied Microbiology, v. 66, n. 1, p. 32–40, 2020.
- AKEED, Y.; ATRASH, F.; NAFFAA, W. **Partial purification and characterization of chitinase produced by *Bacillus licheniformis* B307.** Heliyon, v. 6, n. 5, p. e03858, 2020.
- ALCAZAR-FUOLI, L. et al. **Functional analysis of the fungal/plant class chitinase family in *Aspergillus fumigatus*.** Fungal Genetics and Biology, v. 48, n. 4, p. 418–429, 2011.
- BALDONI, D. B. et al. **Chitinase production by *Trichoderma koningiopsis* UFSMQ40 using solid state fermentation.** Brazilian Journal of Microbiology, v. 51, n. 4, p. 1897–1908, 2020.
- BARGHINI, P. et al. **High production of cold-tolerant chitinases on shrimp wastes in bench-top bioreactor by the Antarctic fungus *Lecanicillium muscarium* CCFEE 5003: Bioprocess optimization and characterization of two main enzymes.** Enzyme and Microbial Technology, v. 53, n. 5, p. 331–338, 2013.
- BERINI, F. et al. **Microbial and viral chitinases: Attractive biopesticides for integrated pest management.** Biotechnology Advances, v. 36, n. 3, p. 818–838, 2018.
- BHAGWAT, P. et al. **A comparative analysis of GH18 chitinases and their isoforms from *Beauveria bassiana*: An in-silico approach.** Process Biochemistry, v. 100, p. 207–216, 2021.
- BRZEZINSKA, M. S.; JANKIEWICZ, U. **Production of antifungal chitinase by *Aspergillus niger* LOCK 62 and its potential role in the biological control.** Current Microbiology, v. 65, n. 6, p. 666–672, 2012.
- CHEN, F. et al. **Characterization and homologous overexpression of an *N*-acetylglucosaminidase Nag1 from *Trichoderma reesei*.** Biochemical and Biophysical Research Communications, v. 459, n. 2, p. 184–188, 2015.
- CHEN, W.; JIANG, X.; YANG, Q. **Glycoside hydrolase family 18 chitinases: The known and the unknown.** Biotechnology Advances, v. 43, p. 107553, 2020.
- DAS, S.; ROY, D.; SEN, R. **Utilization of chitinaceous wastes for the production of chitinase.** In: KOM, S. K.; TOLDRÁ, F. (Eds.) Marine enzymes biotechnology: Production and industrial applications, Part I – Production of enzymes. 1. ed. Elsevier Inc., v. 78, p. 27-46, 2016.

DENG, J. J. et al. **Heterologous expression and characterization of an antifungal chitinase (Chit46) from *Trichoderma harzianum* GIM 3.442 and its application in colloidal chitin conversion.** International Journal of Biological Macromolecules, v. 134, p. 113–121, 2019.

DOS REIS, C. B. L. et al. **Production of chitinase from *Metarhizium anisopliae* by solid-state fermentation using sugarcane bagasse as substrate.** Industrial Biotechnology, v. 14, n. 4, p. 230–234, 2018.

DU, J. et al. **Purification and characterization of chitinase from *Paenibacillus* sp.** Biotechnology and Applied Biochemistry, v. 68, n. 1, p. 30–40, 2021.

DWYER, K. et al. **Recombinant production and characterisation of two chitinases from *Rasamsonia emersonii*, and assessment of their potential industrial applicability.** Applied Microbiology and Biotechnology, v. 105, n. 20, p. 7769–7783, 2021.

EL KNIDRI, H. et al. **Rapid and efficient extraction of chitin and chitosan for scale-up production: Effect of process parameters on deacetylation degree and molecular weight.** International Journal of Biological Macromolecules, v. 139, p. 1092–1102, 2019.

FILHO, S. H. de Á. et al. **Propriedades físico-químicas, atividades biológicas e resultados obtidos após utilização médica da quitosana e seus derivados.** Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 12, p. 95250–95270, 2020.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO). **The state of World Fisheries and Aquaculture Inform 2020.** Rome, 2020.

FLEURI, L. F.; SATO, H. H. **Estudo da influência de diferentes parâmetros na produção de enzimas líticas.** Ciencia e Tecnologia de Alimentos, v. 28, n. 2, p. 299–310, 2008.

FUNKHOUSER, J. D.; ARONSON, N. N. **Chitinase family GH18: Evolutionary insights from the genomic history of a diverse protein family.** BMC Evolutionary Biology, v. 7, p. 1–16, 2007.

GHANEM, K. M.; AL-FASSI, F. A.; FARSI, R. M. **Statistical optimization of cultural conditions for chitinase production from shrimp shellfish waste by *Alternaria alternata*.** African Journal of Microbiology Research, v. 5, n. 13, 2011.

GHANEM, K. M.; AL-GARNI, S. M.; AL-MAKISHAH, N. H. **Statistical optimization of cultural conditions for chitinase production from fish scales waste by *Aspergillus terreus*.** African Journal of Biotechnology, v. 9, n. 32, p. 5135–5146, 2010.

GORTIKOV, M. et al. **Differential expression of cell wall remodeling genes is part of the dynamic phase-specific transcriptional program of conidial germination of *Trichoderma asperelloides*.** Journal of Fungi, v. 8, n. 8, p. 854, 2022.

GRUBER, S. et al. **Analysis of subgroup C of fungal chitinases containing chitin-binding and LysM modules in the mycoparasite *Trichoderma atroviride*.** Glycobiology, v. 21, n. 1, p. 122–133, 2011.

GRUBER, S.; KUBICEK, C. P.; SEIDL-SEIBOTH, V. **Differential regulation of orthologous chitinase genes in mycoparasitic *Trichoderma* species.** Applied and Environmental Microbiology, v. 77, n. 20, p. 7217–7226, 2011.

GRUBER, S.; SEIDL-SEIBOTH, V. **Self versus non-self: Fungal cell wall degradation in *Trichoderma*.** Microbiology, v. 158, n. 1, p. 26–34, 2012.

HALDER, S. K.; PAL, S.; MONDAL, K. C. **Biosynthesis of fungal chitinolytic enzymes and their potent biotechnological appliances.** In: YADAV, A. N. et al. (Eds.). Recent advancement in white biotechnology through fungi. Springer Cham, v. 1, p. 281–298, 2019.

HAMID, R. et al. **Chitinases: An update.** Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences, v. 5, n. 1, p. 21–29, 2013.

HU, X. et al. **Green, simple, and effective process for the comprehensive utilization of shrimp shell waste.** ACS Omega, v. 5, n. 30, p. 19227–19235, 2020.

HUANG, W. C. et al. **Green and facile production of chitin from crustacean shells using a natural deep eutectic solvent.** Journal of Agricultural and Food Chemistry, v. 66, n. 45, p. 11897–11901, 2018.

JAFARI, H. et al. **Chitooligosaccharides for wound healing biomaterials engineering.** Materials Science and Engineering C, v. 117, p. 111266, 2020.

JUNGES, Â. et al. **Genomic analyses and transcriptional profiles of the glycoside hydrolase family 18 genes of the entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae*.** PLoS ONE, v. 9, n. 9, 2014.

KARLSSON, M.; STENLID, J. **Comparative evolutionary histories of the fungal chitinase gene family reveal non-random size expansions and contractions due to adaptive natural selection.** Evolutionary Bioinformatics, v. 2008, n. 4, p. 47–60, 2008.

KARTHIK, N. et al. **Production, purification and properties of fungal chitinases—A review.** Indian Journal of Experimental Biology, v. 52, n. 11, p. 1025–1035, 2014.

KARTHIK, N.; BINOD, P.; PANDEY, A. **Chitinases.** In: PANDEY, A.; NEGI, S.; SOCCOL, C. R. (Eds.). Current developments in biotechnology and bioengineering: Production, isolation and purification of industrial products. Elsevier Inc., v. 1, p. 335–368, 2017.

KHAN, F. I. et al. **Chitinase from *Thermomyces lanuginosus* SSBP and its biotechnological applications.** Extremophiles, v. 19, n. 6, p. 1055–1066, 2015.

KROLICKA, M. et al. **Chitinase Chi1 from *Myceliophthora thermophila* C1, a thermostable enzyme for chitin and chitosan depolymerization.** Journal of Agricultural and Food Chemistry, v. 66, n. 7, p. 1658–1669, 2018.

LANGNER, T.; GÖHRE, V. **Fungal chitinases: function, regulation, and potential roles in plant/pathogen interactions.** Current Genetics, v. 62, n. 2, p. 243–254, 2016.

LE, B.; YANG, S. H. **Microbial chitinases: properties, current state and biotechnological applications.** World Journal of Microbiology and Biotechnology, v. 35, n. 9, p. 1–12, 2019.

LIAQAT, F.; ELTEM, R. **Chitooligosaccharides and their biological activities: a comprehensive review**. Carbohydrate Polymers, v. 184, p. 243–259, 2018.

LOC, N. H. et al. **Characterisation and antifungal activity of extracellular chitinase from a biocontrol fungus, *Trichoderma asperellum* PQ34**. Mycology, v. 11, n. 1, p. 38–48, 2020.

MALLAKUNTLA, M. K. et al. **Chitooligosaccharides induce apoptosis in human breast cancer cells**. Carbohydrate Polymer Technologies and Applications, v. 2, p. 100077, 2021.

MAO, X. et al. **Comprehensive utilization of shrimp waste based on biotechnological methods: A review**. Journal of Cleaner Production, v. 143, p. 814–823, 2017.

MOHAN, K. et al. **A study on structural comparisons of α -chitin extracted from marine crustacean shell waste**. Carbohydrate Polymer Technologies and Applications, v. 2, n. May 2020, p. 100037, 2021.

NAGPURE, A.; CHOUDHARY, B.; GUPTA, R. K. **Chitinases: In agriculture and human healthcare**. Critical Reviews in Biotechnology, v. 34, n. 3, p. 215–232, 2014.

NAHER, L. et al. **Mycoparasitism activity of *Trichoderma harzianum* associated with chitinase expression against *ganoderma boninense***. Pakistan Journal of Botany, v. 50, n. 3, p. 1241–1245, 2018.

NGO, D. H. et al. **Antioxidant activity of gallate-chitooligosaccharides in mouse macrophage RAW264.7 cells**. Carbohydrate Polymers, v. 84, n. 4, p. 1282–1288, 2011.

PEREIRA, F. C. et al. **A LysM domain intervenes in sequential protein-protein and protein-peptidoglycan interactions important for spore coat assembly in *Bacillus subtilis***. Journal of Bacteriology, v. 201, n. 4, p. 1-19, 2019.

POMMER, V. et al. **A novel *Thermothelomyces heterothallicus* PA2S4T fungus isolated from the soil induces chitinase production using orange peel flour**. Scientia Plena, v. 17, n. 9, p. 1–9, 2021.

QU, T. et al. **A novel GH family 20 β -N-acetylhexosaminidase with both chitosanase and chitinase activity from *Aspergillus oryzae***. Frontiers in Molecular Biosciences, v. 8, p. 1–10, 2021.

RONCERO, C.; VÁZQUEZ DE ALDANA, C. R. **Glucanases and chitinases**. Current Topics in Microbiology and Immunology, v. 425, p. 131–166, 2020.

SANTOS, V. P. et al. **Seafood waste as attractive source of chitin and chitosan production and their applications**. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 12, p. 1–17, 2020.

SANTOS-MORIANO, P. et al. **Enzymatic production of fully deacetylated chitooligosaccharides and their neuroprotective and anti-inflammatory properties**. Biocatalysis and Biotransformation, v. 36, n. 1, p. 57–67, 2018.

SCHMALTZ, S. et al. **Ultrasound-assisted fermentation for production of β -1,3-glucanase and chitinase by *Beauveria bassiana***. Journal of Chemical Technology and Biotechnology, v. 96, n. 1, p. 88–98, 2021.

SEIDL, V. et al. **A complete survey of *Trichoderma* chitinases reveals three distinct subgroups of family 18 chitinases.** FEBS Journal, v. 272, p. 5923- 5939, 2005.

SELVAGGINI, S. et al. **Independent regulation of chitin synthase and chitinase activity in *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae*.** Microbiology, v. 150, n. 4, p. 921–928, 2004.

STOYKOV, Y. M.; PAVLOV, A. I.; KRASTANOV, A. I. **Chitinase biotechnology: Production, purification, and application.** Engineering in Life Sciences, v. 15, n. 1, p. 30–38, 2015.

SURESH, P. V.; ANIL KUMAR, P. K. **Enhanced degradation of α -chitin materials prepared from shrimp processing byproduct and production of *N*-acetyl-d-glucosamine by thermoactive chitinases from soil mesophilic fungi.** Biodegradation, v. 23, n. 4, p. 597–607, 2012.

TOLESA, L. D.; GUPTA, B. S.; LEE, M. J. **Chitin and chitosan production from shrimp shells using ammonium-based ionic liquids.** International Journal of Biological Macromolecules, v. 130, p. 818–826, 2019.

VALLEJO-DOMÍNGUEZ, D. et al. **Ultrasound in the deproteinization process for chitin and chitosan production.** Ultrasonics Sonochemistry, v. 72, p. 105417, 2021.

WU, Y. et al. **Effect of alginate coatings incorporated with chitinase from ‘Baozhu’ pear on the preservation of cherry tomato during refrigerated storage.** Food Science and Nutrition, v. 10, n. 9, p. 3098–3105, 2022.

XIAO, G. et al. **Genomic perspectives on the evolution of fungal entomopathogenicity in *Beauveria bassiana*.** Scientific Reports, v. 2, n. 483, 2012.

XIE, X. H. et al. **A broad-specificity chitinase from *Penicillium oxalicum* k10 exhibits antifungal activity and biodegradation properties of chitin.** Marine Drugs, v. 19, n. 7, 2021.

YANG, S. et al. **Biochemical characterization of the first fungal glycoside hydrolyase family 3 β -*N*-acetylglucosaminidase from *Rhizomucor miehei*.** Journal of Agricultural and Food Chemistry, v. 62, n. 22, p. 5181–5190, 2014.

DESENVOLVIMENTO DE FILMES OROADESIVOS CONTENDO PRODUTOS NATURAIS COM ATIVIDADE ANTI-CANDIDA

Data de aceite: 30/11/2022

Daniel Lima Pereira

Bruno Rafael Almeida Ribeiro

Vitor Lopes Chagas

José Manuel Noguera Bazán

Carlos Drielson da Silva Pereira

Livia Camara de Carvalho Galvão

Adrielle Zagmignan

Luís Cláudio Nascimento da Silva

RESUMO: A candidíase oral é uma infecção fúngica oportunista que nas últimas décadas vem aumentando sua incidência tornando-se um problema de Saúde Pública. Leveduras do gênero *Candida* são os agentes etiológicos da infecção que acomete a mucosa oral. Fatores como a imunossupressão, extremos de idade (recém-nascidos e idosos), o uso de aparelhos protéticos e ortodônticos predisõem o aparecimento da candidíase oral. A carência de novas formas de tratamento favoreceu a resistência antifúngica, demonstrando a necessidade de pesquisas voltadas para

produção de novos fármacos como os fitoterápicos. Entretanto, apesar da mucosa oral ser rica em vasculatura e oferecer um acesso ótimo para a droga conseguir passar diretamente para circulação, a aplicação de fármacos na cavidade oral é um desafio devido as chances de ocorrer a degradação do agente terapêutico e a biodisponibilidade acabar sendo reduzida. Neste contexto, este trabalho tem como objetivo discutir o desenvolvimento de filmes oroadesivos contendo produtos naturais com atividade anti-*Candida*. Neste contexto, a produção de filmes oromucosos é uma maneira de melhorar a eficácia de medicamentos pois agem como veículos para a entrega local do fármaco na cavidade oral, propostos como alternativas emergentes para a administração de medicamentos antifúngicos na cavidade oral. A utilização de filmes oroadesivos associados a produtos naturais como novos métodos de tratamentos estão em foco na comunidade científica, tendo em vista que já se obtiveram resultados efetivos a partir de estudos, conclui-se que a utilização de destes métodos podem ser consideradas uma alternativa eficaz para o tratamento de candidíase oral.

PALAVRAS-CHAVE: Candidíase oral;

Candida spp; Fitoterápico.

ABSTRACT: Oral candidiasis is an opportunistic fungal infection that in recent decades has increased its incidence, becoming a public health problem. Yeasts of the *Candida* genus are the etiologic agents of the infection that affects the oral mucosa. Factors such as immunosuppression, extremes of age (newborns and elderly), the use of prosthetic and orthodontic appliances predispose the appearance of oral candidiasis. The lack of new forms of treatment favored antifungal resistance, demonstrating the need for research aimed at the production of new drugs such as herbal medicines. However, despite the oral mucosa being rich in vasculature and offering an optimal access for the drug to pass directly into the circulation, the application of drugs in the oral cavity is a challenge due to the chances of degradation of the therapeutic agent and the bioavailability being reduced. In this context, this work aims to discuss the development of oroadhesive films containing natural products with anti-*Candida* activity. In this context, the production of oromucous films is a way to improve the effectiveness of drugs as they act as vehicles for the local delivery of the drug in the oral cavity, proposed as emerging alternatives for the administration of antifungal drugs in the oral cavity. The use of oroadhesive films associated with natural products as new treatment methods are in focus in the scientific community, considering that effective results have already been obtained from studies, it is concluded that the use of these methods can be considered an effective alternative. for the treatment of oral candidiasis.

KEYWORDS: Oral candidiasis; *Candida* spp; herbal medicine.

1 | INTRODUÇÃO

Com o passar dos anos, tem aumentado de forma considerável o número de casos de infecções por fungos pelo mundo, o que tem se tornado um desafio preocupante para a área da saúde (SILVA et al., 2020). Os fungos do gênero *Cândida* são os principais causadores das micoses que afetam os humanos mundialmente, e desde a descoberta do uso de antibióticos tem se observado uma grande incidência no número de pessoas que foram diagnosticadas por esse tipo de infecção (KHAN et al, 2016).

Por fazerem parte da microbiota de alguns órgãos do corpo humano, tais como os que compõem o trato gastrointestinal (GI), órgãos genitais, e a pele, fungos do gênero *Candida* demonstram ser muito bem adaptadas ao organismo humano (NEGRINI et al., 2019). Porém, essas leveduras têm se tornado bastante relevantes clinicamente por serem causadoras de infecções oportunistas no organismo de seus hospedeiros (ARYA et al., 2020). Em condições fisiológicas, a colonização deste fungo nas mucosas de seu hospedeiro ocorre de forma natural ao longo de sua vida, o que estabelece uma relação de comensalismo entre eles. As leveduras do gênero *Candida* são tão comuns atualmente que o número estimado de pessoas adultas saudáveis que a possuem, seja equivalente a metade da população mundial, e cerca de 20% a 80% da população podem apresentar *cândida* no tubo gastrointestinal (SINGH, 2016).

Quando a resposta imune é insuficiente no organismo de seu hospedeiro, *C. albicans*

pode ocasionar processos infecciosos bastantes severos, sendo por isso caracterizado como patógeno oportunista (ARYA et al., 2020). Por intermédio de uma modificação em sua conformação leveduriforme, o fungo pode passar a ter ramificações extremamente patogênicas quando está na sua forma filamentosa, além de poder romper barreiras cutâneas e mucosas (HELLSTEIN et al., 2019).

Caracterizada por um estado de alterações locais e sistemática a candidíase oral modifica a microbiota bucal resultando no crescimento excessivo da levedura, podendo ser assintomáticas ou sintomáticas (VILA et al., 2020). As manifestações clínicas mais comuns dessa patologia são caracterizadas por ardência na boca, dor, tumefação, mau hálito, lesões avermelhadas na mucosa, placas ou nódulos brancos (LEWIS; WILLIAMS, 2017). Em pessoas com dispositivos médicos implantados e indivíduos com imunodeficiências causada por alguma doença que afetam o sistema imunológico (como os portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida AIDS/SIDA) esses sintomas são preocupantemente mais graves (BOÑAR-ÁLVAREZ et al., 2020; DEVCIC et al., 2021; LAURITANO et al., 2020).

Um dos principais desafios no tratamento da candidíase oral é a falta de antifúngicos, levando em conta que a maioria dos fungos da atualidade já são resistentes a muitos dos fármacos. Os agentes azólicos, como Fluconazol, fazem parte do grupo de fármacos mais utilizados na terapêutica de candidíase bucal, pois atuam diretamente na interrupção da biossíntese do ergosterol (componente importante na estrutura e função na regulação da fluidez e integridade da membrana plasmática de fungos) (FERREIRA, 2019). Contudo o uso frequente e indiscriminado dos azóis durante longos períodos correspondem a uma grande ameaça a resistência dos fungos. Por mais que eles ofereçam apenas funções fungistáticas, é indispensável a utilização desses fármacos para que se obtenham bons resultados nos tratamentos (BHATTACHARYA; SAE-TIA; FRIES, 2020).

Neste contexto, alguns fitoterápicos têm sido destacados como possíveis agentes anti-*Candida* (ZIDA et al., 2017), sendo assim devido o carecimento de medicamentos com baixa citotoxicidade, estabilidade de amplo espectro e sem amostras resistentes, encorajam novas pesquisas voltadas para o uso de plantas medicinais como novas maneiras de tratar micoses orais (FREITAS et al., 2018).

Entretanto, apesar da mucosa oral ser rica em vasculatura e oferecer um acesso ótimo para que a droga possa passar diretamente para circulação sistêmica (DESAI, 2018; MOHAMED; HAIDER; ALI, 2011), um grande é a degradação do agente terapêutico e a biodisponibilidade acabar sendo reduzida (BAKHURU et al., 2013). Neste conjunto de circunstâncias, a produção de filmes oromucosos é uma maneira de melhorar a eficácia de medicamentos, pois agem como veículos para a entrega local do fármaco na cavidade oral (PATEL; SHAH; TIWARI, 2015; PREIS et al., 2013).

Propostos como alternativas emergentes para a administração de medicamentos antifúngicos na cavidade oral, filmes orais de alginato de sódio, um polissacarídeo extraído de algas marinhas castanhas serve como matriz transportadora para o ingrediente

farmacêutico ativo (HE et al., 2021; PATEL; SHAH; TIWARI, 2015; SZEKALSKA et al., 2019). Neste contexto, este trabalho discutiu o desenvolvimento de filmes oroadesivos contendo produtos naturais com ação anti-*Candida*.

2 | FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 *Candida*, um dos principais gêneros fúngicos responsáveis por infecções fúngicas em humanos

Os fungos são organismos eucarióticos que podem apresentar uma forma arredondada, filamentosa, ou até mesmo ambas as formas combinadas. Existem mais de 100.000 espécies de fungos, no entanto somente uma pequena porção desses fungos são patogênicos em seres humanos. Alguns fungos fazem parte da flora comensal normal humana, eles obtêm benefícios sem causar prejuízos ao hospedeiro. Em humanos os fungos são tipicamente encontrados na mucosa oral, vaginal e gastrointestinal ou residentes na pele e no epitélio respiratório. Quando há um desequilíbrio homeostático num indivíduo, alguns organismos comensais podem apresentar-se patogênicos (HUBER e TERÉZHALMY, 2011).

Os micro-organismos do gênero *Candida* são encontrados na microbiota da mucosa reprodutiva e gastrointestinal, vivendo de forma simbiote, em cerca de 50-70% das pessoas saudáveis. Este gênero é formado por micro-organismos oportunista, que afetam, principalmente, pacientes imunodeprimidos, como também em tratamento com antimicrobianos de amplo espectro. Estas condições tornam esses micro-organismos graves agentes causadores de infecção, como a Candidíase, que podem ser superficiais ou invasivas (PAPPAS, LIONAKIS, ARENDRUP, OSTROSKY ZEICHNER, KULLBERG, 2018).

Deste modo afirmam se que o gênero *Candida*, compreende cerca de 200 espécies distribuídas na natureza, todas assexuadas e dimórficas, e estimasse que a *Candida spp.*, está presente em pelo menos metade da população humana, *C. albicans* é a espécie mais prevalente, porém existem espécies de *Candida não-albicans*, particularmente *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* e *Candida parapsilosis*, os quais adquirem importância por causarem infecções. (RORIG et al., 2009; SAVI, 2009; FARAH, KAZOULLIS e SAUNUS, 2008).

Tendo desenvolvido a capacidade de colonizar diferentes sítios humanos a espécie *C. albicans* convive em nosso organismo, e isto acaba sendo um dos principais motivos para que esta espécie seja a mais incidente em infecções pelo gênero. Esses sítios apresentam diferentes microbiotas, bem como distintas características físico-químicas, as quais enfatizam sua capacidade de se adaptar a condições inóspitas do sítio de colonização (CALDERONE, CLANCY, 2011; POLKE et al., 2015).

Mediante aos fatos os fungos leveduriformes de maior incidência em acarretar doenças em humanos são as espécies que pertencem ao gênero *Candida*, que notadamente

destacam-se nessas causas devido seus alarmantes casos de infecções (SILVA et al., 2012). Ao decorrer da história, *C. albicans* foi responsável por 70 a 90% dos isolados obtidos a partir de pacientes infectados, enquanto as outras espécies de *Candida* spp raramente eram isoladas a partir de amostras clínicas (DABAS 2013).

Atualmente existem diversos tipos de candidíase e suas manifestações clínicas podem ser divididas em cutâneo-mucosas, sistêmicas e alérgicas. Na candidíase mucosa, os tecidos mais atingidos são os do trato digestório e as genitálias; na cutânea, as áreas intertriginosas da pele como virilhas, axilas e dobras da pele em geral, interdigitais das mãos e dos pés e as unhas; na sistêmica, a infecção pode atingir diversos órgãos, causando candidíase pulmonar, candidemia, endocardite, nefrite e outros. Dependendo da localização, a candidíase pode-se manifestar de diferentes formas (MENEZES et al, 2004; SIDRIN JJC, ROCHA MFG 2004).

2.2 Aspectos gerais da candidíase oral

Uma quantidade numerosa de leveduras do genero *Candida* coloniza muitas partes do corpo humano, principalmente quando falamos da cavidade oral, e normalmente esses fungos habitam a mucosa bucal como leveduras saprófitas, constituindo parte da microbiota humana, sem causar nenhum dano ao local. Porém, sob determinadas condições, o fungo pode assumir a forma patogênica invasiva filamentosa, induzindo o aparecimento de lesões. (MENEZES et al, 2004).

Dito isto, salienta-se que a candidíase oral é uma infecção comumente frequente, em imunossuprimidos , como por exemplo portadores de HIV (vírus da imunodeficiência humana) e pacientes de cancro sujeitos a radioterapia de cabeça e pescoço (HU et al., 2019; VILA, SULTAN, MONTELONGO-JAUREGUI, JABRA-RIZK, 2020)

Segundo Costa e Cândido (2007) a candidíase oral pode tornar-se patógeno quando condições locais desfavoráveis se associam a fatores predisponentes como: imunossupressão, xerostomia, uso de próteses, aparelhos ortodônticos, alterações endócrinas, discrasias sanguíneas, entre outros. O diagnóstico clínico é complementado por exames citológicos e o micológico direto. (FERREIRA, 2011).

Vale pôr em evidencia que as candidíases orais, não são uma entidade infecciosa únicas, estas frequentemente podem apresentar-se em até quatro formas distintas com bases em suas manifestações clínicas, que são: candidíase pseudomembranosa, candidíaseeritematosa aguda, candidíase eritematosa crônica e candidíase hiperplásica crônica, pôr mais que, ultimamente a candidíase pseudomembranosa deixou de ser classificada e agora envolve apenas em uma forma com base na duração de sinais e sintomas . Cada uma dessas formas de infecção está associada a sinais e sintomas clínicos característicos e a uma série de fatores predisponentes do hospedeiro (JAVED, SAMARANAYAKE, ROMANOS, 2014; SANTOS, FERREIRA, 2019; SIMÕES, FONSEKA, FIGUEIRAL, 2021).

Entretanto, é de salientar que a candidíase orofaríngea é um prenunciador clínico da progressão da doença por HIV e após a apresentação inicial da candidíase orofaríngea, a AIDS é tipicamente observada em 1 a 3 anos (CAVASSANI et al., 2002). Divergente a isto, devido ao uso excessivo e incorreto de antibióticos orais, bem como aos avanços no manejo médico, incluindo transplante de órgãos, transplante de células-tronco, nutrição parenteral, procedimentos cirúrgicos avançados e quimiorradioterapia, tem ocorrido altas nas formas superficiais e invasivas de candidíase (CARNEIRO, CATÃO, 2012; CAVASSANI et al., 2002).

Com a progressão da doença, existem outras formas de candidíase que afetam o complexo maxilo-facial, incluindo queilite angular, glossite romboide mediana, hiperplásica crônica, candidíase atrófica estomatite dentária, muco-cutânea crônica e candidíase multifocal crônica (Carneiro & Catão, 2012; Javed, Samaranayake & Romanos, 2014; SILVA, 2013; TEODORO, FERNANDEZ, PIMENTEL, 2020).

2.3 Diagnóstico e tratamento da candidíase oral

O diagnóstico da candidíase oral se baseia nos sinais clínicos e sintomas associados à história Odontológica (LESCANO et al., 2019; SANTOS, FERREIRA, 2019; SILVA, 2013). Apesar dessas lesões não apresentarem sintomas, algumas vezes os pacientes podem se queixar de ardor, sensação de queimadura e dor quando a infecção está relacionada a úlceras (AZEVEDO, 2014; LESCANO et al., 2019). Um recurso clínico útil, nos casos em que se desconfia de candidíase pseudomembranosa um dos diferentes tipos de candidíase oral, é a raspagem das lesões, no qual o deslocamento desta placa confirma o diagnóstico (AZEVEDO, 2014; COSTA, 2009; LESCANO et al., 2019). Sintomas como dificuldade de deglutir, alteração do paladar, mal hálito, podem também estar presentes (COSTA, 2009). A biópsia e o esfregaço permitem a observação de células fúngicas, bem como sua morfologia no local da infecção (AZEVEDO, 2014; COSTA, 2009). Se a lesão sugere candidose oral hiperplásica, é necessário fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças como; displasia epitelial, carcinoma espinocelular e leucoplasia (AZEVEDO, 2014; COSTA, 2009).

Com relação ao tratamento é muito importante identificar os fatores predisponentes e intervir sobre eles sempre que possível (FREIRE, NÓBEGA, FREIRE, RIBEIRO, 2017; SANTOS, FERREIRA, 2019). Em pacientes que fazem uso de prótese dentária, diretrizes publicadas aconselham a remoção cautelosa de biofilmes bacterianos das dentaduras, com imersão e escovação da prótese com um produto de limpeza de dentaduras não degastador (CARNEIRO, CATÃO, 2012; MORAES, BEZERRA, MOTA, 2017). O paciente também deve ser instruído a não usar dentaduras continuamente, para reduzir o risco de ocorrência de candidíase (CARNEIRO, CATÃO, 2012; MORAIS, BEZZERRA, MOTA, 2017).

Na ausência de fatores predisponentes óbvios, ou frente a casos de lesões disseminadas por toda a boca ou se estendendo para a orofaringe, indica-se avaliação

sistêmica por meio de hemograma, glicemia em jejum e anti-HIV, a fim de descartar quadros de anemia e imunossupressão, associada ou não ao HIV (CAVASSANI et al., 2002; PLAS, 2016). O mesmo se aplica a casos que não respondem ao tratamento tópico, casos com envolvimento focal e sintomas mínimos podem ser tratados com nistatina ou miconazol (CAVASSANI et al., 2002; PLAS, 2016). Deve-se observar que o medicamento apresenta sacarose na sua formulação, podendo aumentar o risco de cárie dentária (PLAS, 2016). Para contornar esse efeito adverso, recomenda-se higienização bucal, 30 minutos após as aplicações (PLAS, 2016). No caso de doença leve e moderada deve ser prescrito uso de antifúngico tópico. Nistatina (100,000 unidades/mL) 10 mL por via oral, orientando o paciente a bochechar e reter pelo máximo de tempo possível antes da deglutição, quatro vezes ao dia, ou, clotrimazol: 10 mg por via bucal cinco vezes ao dia por 14 dias, podendo optar ainda pelo uso do miconazol: 50 mg por via bucal uma vez ao dia por 14 dias (PLAS, 2016; Siqueira et al, 2015).

No que se refere aos antifúngicos tópicos, os que são utilizados com mais frequência são a nistatina e o miconazol. A nistatina apresenta-se em comprimidos ou em suspensão de aplicação tópica. Registra-se baixa admissão devido ao sabor ruim que possui (NEVILLE BW et al., 2002; SHERMAN RG et al., 2002). Os principais efeitos secundários são problemas gastrintestinais e hipersensibilidade, e as resistências são raras. Comumente, encontra-se o miconazol em diversas apresentações gel, verniz, pastilha elástica e forma de aplicação de liberação lenta. Como o sabor normalmente é bom, o tratamento é mais facilmente aderido pelo paciente. É eficaz contra *Candida spp* e contra bactérias Gram-positivas (LOMBARDI T; BUDTZ-JORGENSEN E. 1993). Os principais efeitos secundários registrados são problemas gastrintestinais e hipersensibilidade. Raramente há resistências a esse produto. O miconazol, apesar da sua aplicação tópica, é contraindicados em doentes que tomam varfarina porque potencia o seu efeito anticoagulante (PEMBERTON MN et al., 1998).

Em relação aos antifúngicos sistêmicos atualmente existentes, os utilizados com mais frequências são a Anfotericina B e os derivados azólicos. A anfotericina B é utilizada com menos frequência, devido a sua alta toxicidade renal, cardiovascular, neurológica e gastrintestinal, relacionada ao seu método de aplicação endovenosa (WEBB BC et al., 1998). Atualmente registra-se algumas resistências à anfotericina B, estando descritos casos de Candidíase sistêmica grave por disseminação de *Candida* (DICK JD et al., 1985). O fluconazol e o intraconazol representam os azóis mais frequentemente utilizados, ambos de administração oral, normalmente quase não apresentam efeitos secundários, são seguros e eficazes, por isso esses fármacos são as primeiras escolhas quando se trata da utilização de um antifúngico sistêmico (LOMBARDI T; BUDTZ-JORJENSEN E. 1993). À medida que aumenta a frequência de utilização do fluconazol (nomeadamente na profilaxia de infecções fúngicas em doentes com SIDA e outros imunodeprimidos), têm sido registrados casos de resistência às diversas estirpes de *Candida spp*, para além das

C. krusei e *C. glabrata*, para as quais está descrita a existência de resistência primária (BUDTZ-JOENSEN E 1990; BOSSHE HV et al., 1994; GOODMAN JI et al., 1992).

Neste contexto, nos atuais dias uma falta de antifúngicos existentes associados à emergência de linhagens resistentes tem constituído o principal desafio enfrentado no tratamento da candidíase oral (BHATTACHARYA; SAE-TIA; FRIES, 2020; DADAR et al., 2018). Os fármacos de primeira escolha são os de uso tópico como Nistatina da classe dos polienos em forma de suspensão e o Miconazol da classe dos azóis em gel. Outros medicamentos utilizados são o Fluconazol e Itraconazol. Por exercerem função fungistática, os derivados azólicos tem sido preferência na escolha terapêutica, entretanto, o uso de forma irresponsável e prolongado favoreceu a resistência fúngica e a imunossupressão dos pacientes. As de espécies *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* apresentam espectro de maior resistência aos derivados azólicos (PLAS, 2016).

Logo o uso indiscriminado de antifúngicos tem gerado uma resistência maior de diversos microrganismos, fazendo com que os profissionais busquem outras alternativas efetivas para tratamento de diversas patologias, e entre elas as candidíases orais, no qual uma destas alternativas é a utilização de fitoterápicos e terapia foto dinâmica (MIMA et al., 2010; TEODORO, FERNANDEZ, SÁ, PIMENTEL, 2020).

2.4 Filmes oroadesivos contendo produtos naturais para o tratamento de candidíase oral

Mesmo que a mucosa oral seja rica em vasculatura e forneça uma plataforma muito boa para a acesso direto da droga para a circulação sistêmica (DESAI, 2018; MOHAMED; HAIDER; ALI, 2011), a aplicabilidade de proteínas na cavidade bucal possui alguns confrontos como a deterioração por protéases salivares e outros aspectos que diminuem a biodisponibilidade do agente terapêutico (BAKHURU et al., 2013). Neste cenário, uma forma de sofisticar a eficácia de medicamentos é a promoção de condutores para a conceção local do fármaco na cavidade oral, como os filmes oromucosos, como por exemplo os filmes de alginato de sódio (PATEL; SHAH; TIWARI, 2015; PREIS et al., 2013).

Segundo Tangsuksan et al. (2022), agentes fitoterápicos são demasiadamente eficazes em tratamentos medicinais. O surgimento de diversas doenças bucais é provocado diretamente pelos biofilmes. Salientando a busca incessante de novos produtos que possuam bioatividade contra micróbios associados a essas infecções orais. Nestes experimentos o autor teve como objetivo determinar a atividade antimicrobiana e a formação de antibiofilme do filme solúvel de α -mangostina (α -MG). Foram feitos ensaios antimicrobianos contra *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis* e *C. albicans* nos quais foram identificados a concentração mínima de inibição do crescimento e a concentração bactericida mínima. Investigações de cinética de morte do tempo contra os organismos e inibição da formação de biofilme foram determinados pelo método de microdiluição em caldo. A linhagem celular de fibroblastos gengivais humanos e células de macrófagos RAW267.4 foram cultivadas,

e a viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio MTT. O efeito anti-inflamatório do filme de α -MG foi investigado medindo-se a inibição da produção de óxido nítrico. Contra todos os patógenos orais testados o filme α -MG demonstrou atividade antimicrobiana. A formulação minimizou o crescimento microbiano em cerca de 1–3 Log UFC/mL em 2–4 h e a morte completa em 24 h. Não se observou nenhuma diferença relevante na inibição da formação de biofilme desses três microrganismos, além disso, devido a produção de óxido nítrico de uma forma dose-dependente foi observado a demonstração do filme com α -MG em atividade anti-inflamatória. Deste modo o autor concluiu que O filme de α -MG é eficaz contra *S. mutans*, *P. gingivalis* e *C. albicans* sem citotoxicidade significativa in vitro. Assim, este novo produto pode ter uma vantagem potencial na prevenção dessas infecções orais comuns.

De acordo com Markéta Gajdošová et al. (2020), a alta no número de infecções fúngicas nas últimas décadas em pacientes com fatores predisponentes e de risco, também tem aumentado por causa do uso generalizado de antibióticos de amplo espectro, imunossupressores e corticosteróides. Deste modo há uma emergente necessidade de procurar novos antifúngicos, recriar ou explorar as moléculas já conhecidas. O ciclopirox olamina (CPX), um agente antifúngico de amplo espectro, que hoje em dia é utilizado para tratamento dermatológico tópico. Neste estudo, filmes bucais mucoadesivos (MBFs) de bicamada contendo poli (óxido de etileno) (PEO) e Eudragit® NM 30D (EU) com liberação prolongada de ciclopirox olamina, foram fielmente desenvolvidos para o tratamento de candidíase oral. Durante o experimento os testes ex-vivos, notou-se que o CPX não passa pelo tecido bucal suíno, mas se acumula nele, podendo assim ser benéfico para o tratamento da candidíase na cavidade oral. Em um estudo farmacocinético, a liberação do fármaco dos filmes mucoadesivos foi prolongada com a concentração plasmática máxima em 3,4 (1,4; 5,5) h. Todos os coelhos com estomatite demonstraram cicatrização progressiva após o tratamento com filmes bucais mucoadesivos de bicamada CPX sem patologias de órgãos.

Um estudo executado por Pakorn Kraisit et al. (2022), com o objetivo de combinar nanopartículas lipídicas sólidas (FZ-SLNs) carregadas de fluconazol (FZ) e filmes de quitosana (filmes C) para a potencial administração de FZ através da mucosa bucal usando um design Box-Behnken, em que os filmes de quitosana contendo FZ-SLNs (C-FS-films) e C-films foram preparados usando um método de casting. Obteve a confirmação através de uma análise ATR-FTIR da presença de ligações de hidrogênio entre os grupos NH_3^+ da quitosana e os grupos OH ou COO- do monoestearato de glicerila nos filmes. Assim como, a análise FESEM da morfologia dos filmes C-FS demonstrou a presença de FZ-SLNs nos filmes. Neste contexto a atividade antifúngica dos filmes C-FS foi avaliada contra *Candida albicans* e foram observadas zonas de inibição. Assim, os filmes C-FS propõem-se a ser um excelente veículo de drogas para o tratamento da candidíase via mucosa bucal.

Conforme Lordello et al. (2021), que realizou um estudo com o objetivo de desenvolver

e caracterizar um filme orodispersível (ODF) para liberação do potencialmente probiótico *Enterococcus faecium* CRL 183 na cavidade oral, avaliando sua atividade antifúngica in vitro contra *Candida albicans*. No qual utilizando métodos em que a ODF foi constituída por carboximetilcelulose, gelatina e fécula de batata, e suas propriedades físicas, químicas e mecânicas foram estudadas. Assim como também foram feitas avaliações a partir da resistência e viabilidade dos probióticos durante o processamento e armazenamento, bem como sua atividade antifúngica in vitro contra *C. Albicans*. As ODFs eram finas, resistentes e flexíveis, com pH neutro e microbiologicamente seguras. O probiótico resistiu ao processo de obtenção do ODF, demonstrando alta viabilidade ($>9 \log_{10} \text{ UFC} \cdot \text{g}^{-1}$), até 90 dias de armazenamento em temperatura ambiente. Tendo realizado tantos os testes citados quanto outros mais a autora concluiu que, o ODF probiótico promete ser uma estratégia bastante eficaz para se utilizar na prevenção da candidíase oral, pois permite a entrega local do probiótico, que por sua vez foi capaz de reduzir a formação de biofilme de *C. albicans*.

Zambom et al. (2019), avaliaram a formulação de lipossomas de diversas composições lipídicas, carregados com o peptídeo antifúngico Hitanina 5 (Hst5) como forma de promover sua liberação lenta e gradual, mantendo o seu potencial antifúngico. Para isso, foi sintetizado o peptídeo 0WHistatin 5, análogo do peptídeo Hst 5, que tem em sua sequência o aminoácido triptofano. Utilizou-se o método de síntese em fase sólida, seguido de clivagem e purificação. Os lipossomas foram produzidos pela técnica de hidratação de filmes finos em três diferentes composições lipídicas, F1, F2 e F3 e foram submetidos a um processo de extrusão e sonicação para padronização do tamanho e estudo da melhor técnica para sua produção também foram caracterizados por dispersão dinâmica de luz e foram realizados testes para determinar a eficiência de encapsulamento, cinética de liberação, estabilidade e avaliação da atividade antifúngica. Os lipossomas extrudados apresentaram tamanho médio na faixa de 100 nm, enquanto os lipossomas sonicados apresentaram tamanho menor na faixa de 80 nm. A eficiência de encapsulamento foi maior para os lipossomas sonicados, sendo 34,5% para F1. O F3 sonicado apresentou melhor estabilidade quando armazenado por 60 dias a 4 graus C. Os lipossomas mostraram a capacidade de liberar o peptídeo pelo tempo total de 96 h, com o primeiro pico após 5 h, e um aumento adicional da liberação após 30 h. O ensaio de time-kill mostrou que os lipossomas foram capazes de controlar o crescimento de levedura por 72 h. Os dados sugerem que os lipossomas carregados com 0WHistatin 5 mantiveram a ação do peptídeo e foram capazes de limitar o crescimento de *C. albicans*, sendo um sistema adequado para uso no tratamento de candidíase oral.

Potas et al. (2021), realizaram uma pesquisa no qual teve o objetivo de desenvolver os sistemas antifúngicos multicamadas compostas de quitosana catiônica e pectina aniônica como potenciais plataformas para liberação controlada de clotrimazol. Os sistemas foram qualificados em relação à sua cinética de liberação sob condições diferentes de pH, particularidades físico-mecânicas ou de mucoadesão, usando um modelo animal da

mucosa bucal. Foram também avaliados a ação antifúngica contra *Candida* sp. e potencial citotoxicidade em relação aos fibroblastos gengivais humanos. Foram caracterizados por espectroscopia nos infravermelhos as interações entre os poliíons com transformada de Fourier. A distribuição diferente do clotrimazol nas camadas dos filmes afetou fortemente seu perfil de dissolução in vitro. Com a adição de quitosana resultou no melhor comportamento antifúngico da droga, a potencial utilização dos filmes em casos resistentes de candidíase oral pode valer a pena ser explorada.

Em um trabalho elaborado por Roque et al. (2018), foram preparados três tipos de nanopartículas poliméricas mucoadesivas (ácido polilático (PLA), ácido polilático-co-glicólico (PLGA) e alginato), estas nanopartículas carregadas de drogas foram então incluídas em creme dental, gel oral e filmes orais, respectivamente. Os resultados que o autor obteve com os experimentos demonstraram que as nanopartículas carregadas foram produzidas com sucesso, apresentando tamanho médio entre 300-900 nm e com carga superficial negativa. Além do mais, a determinação da eficiência de encapsulamento de todas as nanopartículas apresentou valores acima de 70%. Em termos de mucoadesão in vitro, a melhor formulação foi o filme oral carregado com as nanopartículas de PLGA seguido do gel oral com nanopartículas de PLA e em terceiro lugar o creme dental com nanopartículas de alginato. Estes resultados foram comprovados em um modelo de lavagem in vitro com células HT29-MTX produtoras de muco, onde a porcentagem de nistatina retida nas células após 40 min de fluxo de saliva simulado ficou entre 10-27% quando as formulações foram usadas e apenas 4% para nistatina livre.

De acordo Vecchi et al. (2020), filmes mucoadesivos estão sendo cada vez mais desenvolvidos como plataforma para aplicação de medicamentos devido às suas vantagens quando comparadas a outras formas farmacêuticas desenvolvidas. a pesquisa do autor teve como objetivo desenvolver filme mucoadesivo contendo poloxâmero 407 (P407), álcool poliilvin (PVA) e poliilpirrolidona objetivo (PVP) para obtenção do objetivo de trabalho MB para atingir a fotoinativação bucal de *C. albicans* em infecções bucais. Diferentes quantidades de P407 foram adicionadas aos blends poliméricos binários compostas de PVA e PVP. As formulações foram caracterizadas quanto à morfologia, espessura, densidade, resistência à flexão, propriedades mecânicas, transmissão de vapor d'água, tempo de desintegração, mucoadesão, DSC, ATR-FTIR, perfil de liberação do fármaco in vitro e inativação fotodinâmica, após os experimentos os filmes demonstraram particularidades físico-químicas específicas da composição polimérica, propriedades mucoadesivas, liberação rápida de MB e provaram ser eficazes em fotoinativar o crescimento local de isolados de *C. albicans*. A formulação com menores quantidades de PVA e P407 apresentaram o melhor desempenho. No entanto, os dados obtidos do sistema de filmes mostram seu papel potencialmente útil como plataforma para entrega bucal de MB na fotoinativação de *C. albicans*, mostrando seu potencial para avaliação in vivo.

3 | CONCLUSÃO

Considerando que a candidíase oral é uma infecção fúngica bastante comum, que pode trazer vários sintomas desagradáveis e, por vezes dolorosos ao paciente, é importante que a compreensão desta patologia e sua associação entre fatores locais e sistêmicos predisponentes, tais como, a má higiene oral, imunossupressão, imaturidade fisiológica e pacientes neoplásicos seja bem conhecida.

Tendo em vista que grande parte dos medicamentos prescritos para o tratamento desta patologia estão em alto risco de resistência devido ao uso indiscriminado dos mesmos, novos métodos de tratamentos como a utilização filmes oroadesivos contendo produtos naturais estão em foco na comunidade científica.

Devido a isto, foram reunidos neste trabalho diversos conteúdos de diferentes autores no qual o tiveram o mesmo propósito, que foi elaborar novos métodos mais eficientes de combate a candidíase oral, onde os mesmos comprovaram que seus métodos são excelentes alternativas de tratamento. Podendo-se concluir que a utilização de filmes oroadesivos incorporados com produtos naturais específicos, podem ser considerados uma alternativa eficaz para o tratamento de candidíase oral.

REFERÊNCIAS

1. BAKHRU, S. H. et al. Oral delivery of proteins by biodegradable nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 65, n. 6, p. 811–821, 15 jun. 2013
2. BHATTACHARYA, S.; SAE-TIA, S.; FRIES, B. C. Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, v. 9, n. 6, p. 1–19, 1 jun. 2020
3. BOÑAR-ÁLVAREZ, P. et al. Assessment of saliva and oral candidiasis levels 12, 24 and 36 months after radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 5 out. 2020.
4. Budtz-Jorgensen E. Etiology, pathogenesis, therapy and prophylaxis of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990; 48:61-9.
5. Calderone, R. A., & Clancy, C. J. (Eds.). (2011). *Candida and candidiasis*. American Society for Microbiology Press. Disponível em: <https://books.google.com.br>
6. Camila Felix Vecchi 1, Rafaela Said Dos Santos 1, Jéssica Bassi da Silva 1, Hélen Cassia Rosseto 1, Karina Mayumi Sakita 2, Terezinha Inez Estivalet Svidzinski 2, Patrícia de Souza Bonfim-Mendonça 2, Marcos Luciano Bruschi 3. Development and in vitro evaluation of buccal mucoadhesive films for photodynamic inactivation of *Candida albicans* Photodiagnosis Photodyn Ther 2020 Dec; 32:101957. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101957. Epub 2020 Aug 1
7. Carneiro M. V. S. M., & Catão, H. C. V. (2012). Aplicações da terapia fotodinâmica na odontologia. *Rev Fac Odontol Lins*. 22 (1), 25-32. <https://www.metodista.br/revistas/revistas-unimep/index.php/Fol/article/view/248>

8. Cavassani, V. G. S., Andra Sobrinho, J., Homem, M. G. N., & Rapoport, A. (2002). Candidíase oral como marcador de prognóstico em pacientes portadores do HIV. *Rev bras otorrinolaringol.* 68 (5), 630-634. <https://www.scielo.br/lj/rboto/a/hj9LCznHr38jPSVYhQkdGxy/abstract/?lang=pt#:~:text=V%C3%A1rios%20relatos%20epidemiol%C3%B3gicos%20enfazam%20a,para%20o%20aumento%20da%20imunodepress%C3%A3o.>
9. Costa, K. R. C. (2009). Aspectos Fenotípicos e moleculares da adesão e atividade enzimática de *Candida sp* isoladas de pacientes com sinais clínicos de candidíase oral. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil. <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60135/tde-03122010-093837/pt-br.php>
10. DA SILVA, P. M. et al. PgTeL, the lectin found in *Punica granatum* juice, is an antifungal agent against *Candida albicans* and *Candida krusei*. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 108, p. 391–400, 1 mar. 2018.
11. Dabas, P. (2013). An approach to etiology, diagnosis, and management of different types of candidiasis. *Academic Journal*, 4(6), pp. 63-74.
12. DADAR, M. et al. *Candida albicans* - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control – An update. *Microbial Pathogenesis*, v. 117, p. 128–138, 1 abr. 2018
13. DESAI, K. G. H. Polymeric drug delivery systems for intraoral site-specific chemoprevention of oral cancer. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, v. 106, n. 3, p. 1383–1413, 1 abr. 2018
14. DEVCIC, M. K. et al. Oral Candidal Colonization in Patients with Different Prosthetic Appliances. *Journal of Fungi* 2021, Vol. 7, Page 662, v. 7, n. 8, p. 662, 16 ago. 2021.
15. Dick JD, Rosengard BR, Merz WG, Stuart RK, Hutchins GM, Saral R. Fatal Disseminated Candidiasis due to Amphotericin- B-Resistant *Candida guilliermondii*. *Ann Int Med* 1985;102(1):67-68.
16. Farah, C., Kazoullis, A. e Saunus, J. (2008). Cellular and molecular mechanisms of resistance to oral *Candida albicans* infections. *Frontiers in Bioscience*. [Em linha]. Disponível em . [Consultado em 16/04/2016].
17. FERREIRA, Elisângela Noborikawa. Estudo comparativo de dois meios cromogênicos para identificação de espécies do gênero *Candida*, isoladas da mucosa oral de pacientes portadores de próteses totais completas ou uni maxilares superiores, com ou sem suspeita de candidíase oral. 2011. Dissertação (Mestrado em Diagnóstico Bucal) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. Disponível em. Acesso em: 10 dez. 2012.
18. FERREIRA, Patricia Garcia. Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da esporotricose. 223f. Tese (Mestrado em Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde) - Universidade Federal Fluminense. Niteroi, 2019
19. Freire, J. C. P., Nóbrega, M. T. C., Freire, S. C. P., & Ribeiro, E. D. (2017). Candidíase oral em usuários de próteses dentárias removíveis: fatores associados. *Arch health invest.* 6 (4), 159-161. <https://archhealthinvestigation.com.br/ArchHI/article/view/1923>
20. FREITAS, A. L. D., KAPLUM, V., ROSSI, D. C. P., DA SILVA, L. B. R., MELHEM, M. D. S. C., TABORDA, C. P., MELLO, J. C. P., NAKAMURA, C. V., & ISHIDA, K. Proanthocyanidin polymeric tannins from *Stryphnodendron adstrinens* ar e effective against fluconazole resistant *Candida spp* and treat vaginal candidiasis. *Journal of ethnopharmacology*. 2018

21. Gajdošová M, Vetchý D, Muselík J, Gajdziok J, Juřica J, Vetchá M, Hauptman K, Jekl V. Bilayer mucoadhesive buccal films with prolonged release of ciclopirox olamine for the treatment of oral candidiasis: In vitro development, ex vivo permeation testing, pharmacokinetic and efficacy study in rabbits. *Int J Pharm.* 2021 Jan 5;592:120086. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.120086. Epub 2020 Nov 12.
22. Goodman JI, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H et al. A Controlled Trial of Fluconazole to Prevent Fungal Infections in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. *New England J Med* 1992; 326:845-51.
23. HE, M. et al. Recent advances of oral film as platform for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 604, p. 120759, 15 jul. 2021.
24. Hellstein J.W.; Marek C.L.; Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. *Head Neck Path.*13(1):25-32. PMID: 30693459. 2019
25. Huber, M. e Terézhalmy, G. (2011). Oropharyngeal candidiasis: etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Crest Oral-B.* [Em linha]. Disponível em . [Consultado em 18/03/2016].
26. Javed, F., Samaranayake, L. P., & Romanos, G. E. (2014). Treatment of oral fungal infections using antimicrobial photodynamic therapy: a systematic review of currently available evidence. *Photochem photobiol sci.* 13 (5), 726-734. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24686309/>
27. KHAN, M.A. ET AL. Mohammed Asif Khan et al., Candida albicans Growth on Soft Denture Reliner: In Vitro Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* Feb, v. 10, n.2, ZC42-ZC4542 42. 2016.
28. Kraissit P, Yonemochi E, Furuishi T, Mahadlek J, Limmatvapirat S. Chitosan film containing antifungal agent-loaded SLNs for the treatment of candidiasis using a Box-Behnken design *Carbohydr Polym.* 2022 May 1;283:119178. doi: 10.1016/j.carbpol.2022.119178. Epub 2022 Jan 24
29. LAURITANO, D. et al. Oral Manifestations in HIV-Positive Children: A Systematic Review. *Pathogens* 2020, Vol. 9, Page 88, v. 9, n. 2, p. 88, 31 jan. 2020.
30. Lescano, F. A., Pereira, T. O., Vieira, I. P., Oliveira, J. H. M., Costa, M. W., Juliano, F. M. S et al. (2019). Utilização da terapia fotodinâmica em candidíase oral. *PECIBES.* 5 (2):67-67. <https://desafioonline.ufms.br/index.php/pecibes/article/view/10419>
31. LEWIS, M. A. O.; WILLIAMS, D. W. Diagnosis, and management of oral candidosis. *British Dental Journal* 2017 223:9, v. 223, n. 9, p. 675–681, 10 nov. 2017
32. Lombardi T, Budtz-Jorgensen E. Treatment of Denture Induced Stomatitis: A Review. *Int J Prosthodont* 1993; 2:17-22.
33. Lordello VB, Meneguín AB, de Annunzio SR, Taranto MP, Chorilli M, Fontana CR, Cavallini DCU. Orodispersible Film Loaded with Enterococcus faecium CRL183 Presents Anti-Candida albicans Biofilm Activity In Vitro *Pharmaceutics.* 2021 Jun 30;13(7):998. doi: 10.3390/pharmaceutics13070998..
34. Menezes EA, Cavalcante MS, Farlas RB, Teixeira AB, Pinheiro FG, Bezerra BP et al. Frequência e atividade enzimática de Candida albicans isoladas da mucosa bucal de crianças de uma creche da prefeitura de fortaleza. *J Bras Patol Med Lab* 2005; 41(1): 9-13.

35. Menezes EA, Guerra ACP, Rodrigues RCB, Peixoto MMLV, Lima LS, Cunha FA. Isolamento de *Candida* spp. no mamilo de lactantes do banco de leite humano da universidade federal do ceará e teste de suscetibilidade a antifúngicos. *J Bras Patol Med Lab* 2004; 40(5): 299-305.
36. Mima, E. G. O., Pavarina, A. C., Dovigo, L. N., Vergani, C. E., Costa, C. A. S., Kurachi, C. et al. (2010). Susceptibility of *Candida albicans* to photodynamic therapy in a murine model of oral candidosis. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod.* 109 (3), 392-401. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20060338/>
37. MOHAMED, M. I.; HAIDER, M.; ALI, M. A. M. Buccal Mucoadhesive Films Containing Antihypertensive Drug: In vitro/in vivo Evaluation. *J. Chem. Pharm. Res*, v. 3, n. 6, p. 665–686, 2011.
38. Moraes, M. F., Bezerra, R. A. L., & Mota, C. C. B. O. (2017). Terapia fotodinâmica antimicrobiana em odontologia. *Clin Cient.* 10 (3), 217-220. https://scholar.google.com.br/scholar?q=Terapia+fotodin%C3%A2mica+antimicrobiana+em+odontologia&hl=pt-BR&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar
39. Negrini TC, Koo H, Arthur RA. *Candida*-Bacterial Biofilms and Host-Microbe Interactions in Oral Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 1197:119-141. doi: 10.1007/978-3-030-28524-1_10. 2019.
40. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquet JE. *Oral & Maxillofacial Pathology*. 2nd ed. Editor Saunders; 2002. p.189-99,788-91.
41. Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., & Kullberg, B. J. (2018). Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 18026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>
42. Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., & Kullberg, B. J. (2018). Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 18026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>
43. PATEL, S. K.; SHAH, D. R.; TIWARI, S. Bioadhesive films containing fluconazole for mucocutaneous candidiasis. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 77, n. 1, p. 55–61, 1 jan. 2015.
44. Pemberton MN, Sloan P, Ariyaratnam S, Thakker NS, Thornhill MH. Derangement of Warfarin Anticoagulation by Miconazole Oral Gel. *Br Dent J* 1998;184(2):68-69.
45. Plas, R. V. (2016). *Candidíase oral: Manifestações clínicas e tratamento*. Dissertação. Faculdade de Ciências da Saúde, Porto Alegre, RS, Brasil. https://bdigital.ufrgs.br/bitstream/10284/5783/1/PPG_26039.pdf
46. Potaś J, Szymańska E, Wróblewska M, Kurowska I, Maciejczyk M, Basa A, Wolska E, Wilczewska AZ, Winnicka K. Multilayer Films Based on Chitosan/Pectin Polyelectrolyte Complexes as Novel Platforms for Buccal Administration of Clotrimazole Pharmaceuticals. 2021 Sep 30;13(10):1588. doi: 10.3390/pharmaceutics13101588.
47. PREIS, M. et al. Oromucosal film preparations: classification and characterization methods. <http://dx.doi.org/10.1517/17425247.2013.804058>, v. 10, n. 9, p. 1303–1317, set. 2013.
48. Roque L, Alopeus J, Reis C, Rijo P, Molpeceres J, Hagesaether E, Tho I, Reis C. Mucoadhesive assessment of different antifungal nanoformulations *Bioinspir Biomim.* 2018 Aug 8;13(5):055001. doi: 10.1088/1748-3190/aad488.

48. Roque L, Duarte N, Bronze MR, Garcia C, Alopaeus J, Molpeceres J, Hagesaether E, Tho I, Rijo P, Reis C. Development of a bioadhesive nanoformulation with Glycyrrhiza glabra L. extract against *Candida albicans*. *Biofouling*. 2018 Sep;34(8):880-892. doi: 10.1080/08927014.2018.1514391. Epub 2018 Oct 26.
49. SANTOS, A. L. E. et al. Purification and biophysical characterization of a mannose/N-acetyl-d-glucosamine-specific lectin from *Machaerium acutifolium* and its effect on inhibition of orofacial pain via TRPV1 receptor. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 664, p. 149–156, 30 mar. 2019.
50. Santos, C. M., & Ferreira, J. R. F. (2019). Hiperplasia fibrosa inflamatória e candidíase oral associadas ao uso de próteses removíveis. Trabalho de Conclusão de Curso. Centro Universitário São Lucas, Porto Velho, RO, Brasil. <http://repositorio.saolucas.edu.br:8080/xmloi/handle/123456789/3419>
51. SANTOS, L. M. M. et al. Anti-Candida activity of the water-soluble lectin from *Moringa oleifera* seeds (WSMoL). *Journal de mycologie medicale*, v. 31, n. 2, 1 jun. 2021.
52. SAVI, Ana Paula de Col Daiani Cristina. ONOFRE, Sideney Becker. Identificação das leveduras do gênero *Candida* pelo método cromógeno CHROMagar® *Candida* obtidas de pacientes com infecção das vias urinárias. RBAC, Francisco Beltrão – PR, vol. 41, nº. 4, p. 279-281, 2009.
53. Sherman RG, Prusinski L, Ravenel MC, Joralmon RA. Oral Candidoses. *Quintessence Int* 2002; 33:521-32.
54. Simões, R. J., Fonseca, P., & Figueiral, M. H. (2021). Infecções por *Candida* spp na cavidade oral. *Odontol clín-cient*. 12 (1), 19-22. http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-38882013000100004
55. SINGH, N.; SAVITA, S.; RITESH, K.; SHIVANAND, S.; PHYTOTHERAPY: a novel approach for treating periodontal disease. *J Pharm Biomed Sci*; v.06, n.04, p.205- 210. 2016.
56. Siqueira, J. S. S., Batista, S. A., Silva Junior, A., Ferreira, M. F., Agostini, M., & Torres, S. R. (2015). Candidíase oral em pacientes internados em UTI. *Rev bras odontol*. 71 (2), 176-179. <http://revodonto.bvsalud.org/pdf/rbo/v71n2/a13v71n2.pdf>
57. SUAREZ CARNEIRO, M. A. M. et al. Immunomodulatory and anti-infective effects of *Cratylia mollis* lectin (Cramoll) in a model of wound infection induced by *Staphylococcus aureus*. *International Immunopharmacology*, v. 100, p. 108094, 1 nov. 2021
58. SUN, J.; TAN, H. Alginate-based biomaterials for regenerative medicine applications. *Materials*, v. 6, n. 4, p. 1285–1309, 2013.
59. SZEKALSKA, M. et al. Alginate Oligosaccharides Affect Mechanical Properties and Antifungal Activity of Alginate Buccal Films with Posaconazole. *Marine drugs*, v. 17, n. 12, 2019
60. Tangsuksan P, Srichana T, Kettratad M, Nittayananta W. Antimicrobial and Anti-inflammatory Effects of α -Mangostin Soluble Film. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2022 Apr 8;12(2):189-198. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_222_21. eCollection 2022 Mar-Apr.
61. Teodoro, P. S., Fernandes, H. V. S., Sá, E. C., & Pimentel, L. A. C. (2020). O uso da terapia fotodinâmica como método alternativo de tratamento da candidíase oral. *MMES*. 3 (1), 14-23. <https://arqcientificosimmes.emnuvens.com.br/abi/article/view/245>

62. VILA, T. et al. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *Journal of Fungi* 2020, Vol. 6, Page 15, v. 6, n. 1, p. 15, 16 jan. 2020.
63. Vila, T., Sultan, A. S., Montelongo-Jauregui, D. & Jabra-Rizk, M. A. (2020). Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *Journal of fungi* (Basel, Switzerland), 6(1), 15.
64. Webb BC, Thomas CJ, Willcox MDP, Harty DW, Knox KW. Candida-Associated Denture Stomatitis. Aetiology and Management: A Review. Part 3. Treatment of Oral Candidosis. *Austral Dent J* 1998;43:244-49.
65. Zambom CR, da Fonseca FH, Crusca E Jr, da Silva PB, Pavan FR, Chorilli M, Garrido SS. A Novel Antifungal System With Potential for Prolonged Delivery of Histatin 5 to Limit Growth of *Candida albicans*. *Front Microbiol.* 2019 Jul 30;10:1667. doi: 10.3389/fmicb.2019.01667. eCollection 2019.
66. ZIDA, A. et al. Anti-*Candida albicans* natural products, sources of new antifungal drugs: A review. *Journal de Mycologie Médicale*, v. 27, n. 1, p. 1–19, 1 mar. 2017

CAPÍTULO 6

O IMPACTO DE FUNGOS ANEMÓFILOS COMO PATÓGENOS OPORTUNISTAS NA SAÚDE HUMANA

Data de submissão: 06/10/2022

Data de aceite: 30/11/2022

Mayara Bárbara da Silva

Departamento de Micologia, Centro de
Biociências – UFPE
Recife – PE
<http://lattes.cnpq.br/7001798845766219>

Melyna Chaves Leite de Andrade

Departamento de Micologia, Centro de
Biociências – UFPE
Recife – PE
<http://lattes.cnpq.br/1717513620235283>

Débora Lopes de Santana

Departamento de Medicina Tropical,
Centro de Ciências da Saúde – UFPE
Recife – PE
<http://lattes.cnpq.br/1597679265677128>

Marques Leonel Rodrigues da Silva

Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Centro de Ciências da Saúde – UFPE
Recife – PE
<http://lattes.cnpq.br/1495938698724308>

Henrique Arruda de Almeida

Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Centro de Ciências da Saúde – UFPE
Recife – PE
<http://lattes.cnpq.br/9273647608698634>

Maria Samara Rodrigues De Rezende

Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Centro de Ciências da Saúde – UFPE
Recife – PE
<http://lattes.cnpq.br/5483053139910539>

Ianca Karine Prudencio de Albuquerque

Departamento de Medicina Tropical,
Centro de Ciências da Saúde – UFPE
Recife – PE
<http://lattes.cnpq.br/0776926712403075>

Reginaldo Gonçalves de Lima Neto

Departamento de Medicina Tropical,
Centro de Ciências da Saúde – UFPE
Recife – PE
<http://lattes.cnpq.br/9993875563206244>

Rejane Pereira Neves

Departamento de Micologia, Centro de
Biociências – UFPE
Recife – PE
<http://lattes.cnpq.br/0360951033804105>

Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo

Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Centro de Ciências da Saúde – UFPE
Recife – PE
<http://lattes.cnpq.br/8213960652065346>

RESUMO: Fungos anemófilos são microrganismos capazes de dispersar seus esporos no ar. Eles podem ser encontrados em ambientes abertos ou fechados, principalmente em condições de temperatura e umidade elevadas. Em pessoas imunocompetentes, os fungos anemófilos não costumam causar doenças, e quando causam, são de baixa gravidade. Entretanto, indivíduos imunocomprometidos, idosos, neonatos, portadores de doenças imunológicas (HIV/AIDS, doenças autoimunes), transplantados e neutropênicos, são alvos fáceis para estes fungos. Neste público, os fungos anemófilos podem causar infecções sistêmicas graves, com altas taxas de mortalidade. As espécies dos gêneros *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Fusarium* e *Penicillium* são frequentemente encontradas na microbiota do ar e se destacam como clinicamente relevantes devido ao seu caráter de patógeno oportunista. As aspergiloses, grupo de micoses oportunistas mais comuns, pode ser fatal em até 70% dos casos. Fungos demácios como do gênero *Cladosporium*, por sua vez, são comumente encontradas em ambientes hospitalares e infectando o trato respiratório de pacientes graves. O gênero *Fusarium* possui maior relevância em pacientes portadores de doenças hematopoiéticas, enquanto as peniciloses (talaromicoses) apresentam maior risco em portadores de HIV/AIDS com a doença avançada. Monitorar a qualidade biológica do ar é fundamental para investigar e determinar a presença de fungos anemófilos potencialmente patogênicos e porventura resistentes aos fármacos comumente utilizados. As infecções oportunistas causadas por esses microrganismos são severas e precisam de atenção em seu diagnóstico e tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Fungos filamentosos. Infecções oportunistas. Microbiota do ar.

THE IMPACT OF AIRBORNE FUNGI AS OPPORTUNISTIC PATHOGENS ON HUMAN HEALTH

ABSTRACT: Airborne fungi are microorganisms capable of dispersing their spores in the air. They can be found outdoors or indoors, especially in conditions of high temperature and humidity. In immunocompetent people, airborne fungi do not usually cause disease, and when they do, they present low risks. However, immunocompromised individuals, elderly, neonates, carriers of immunological diseases (HIV/AIDS, autoimmune diseases), transplanted and neutropenic people, are easy targets for these fungi. In this population, airborne fungi can cause severe systemic infections, with high mortality rates. Species of the *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Fusarium* and *Penicillium* genera are frequently found in the air microbiota and stand out as clinically relevant due to their opportunistic pathogen character. Aspergillosis, the most common group of opportunistic mycoses, can be fatal in up to 70% of cases. Dematiaceous fungi from the genus *Cladosporium*, in turn, are commonly found in hospital environments and infecting the respiratory tract of patients. The *Fusarium* genus has great relevance in patients with hematopoietic diseases, while penicilliosis (talaromycosis) shows higher risks to patients with advanced HIV/AIDS. Monitoring the biological quality of the air is essential to investigate and determine the presence of potentially pathogenic airborne fungi, including resistant species. Opportunistic infections caused by these microorganisms are severe and require attention in their diagnosis and treatment.

KEYWORDS: Filamentous fungi. Opportunistic infections. Air microbiota.

1 | INTRODUÇÃO

A qualidade do ar depende da presença de contaminantes que podem ser de origem biológica ou não-biológica (BISOGNIN; MARQUARDT, 2017). Dentre os contaminantes biológicos, destacam-se os fungos anemófilos, definidos como “fungos que podem ser encontrados dispersos no ar”. Em ambientes quentes e úmidos, eles são os principais microrganismos encontrados na microbiota aérea (GUO et al., 2020).

Os fungos são importantes agentes de infecções oportunistas. Elas são significativamente responsáveis por hospitalizações em pacientes imunocomprometidos, como aqueles portadores de HIV/AIDS (COSTA et al., 2021). Em pacientes já hospitalizados, os fungos são importantes agentes de infecções nosocomiais (LESSA et al., 2019), sobretudo naquelas com altas taxas de mortalidade (BAPTISTA et al., 2020).

Os principais gêneros de fungos filamentosos anemófilos que são clinicamente relevantes são *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Fusarium* e *Penicillium*. Eles são responsáveis por diversas enfermidades, que variam desde alergias, infecções locais e superficiais a infecções graves e invasivas (SCHAHAWI, 2019; ANEES-HILL et al., 2022). Neste capítulo, serão detalhadas as características e a importância dos fungos anemófilos como causadores de infecções oportunistas.

2 | O GÊNERO *Aspergillus*

O gênero *Aspergillus* possui mais de 250 espécies e é dividido em seções. Geralmente, suas colônias possuem crescimento rápido e textura pulverulenta, podendo apresentar pigmentação branca, verde, amarelada, marrom ou preta. Microscopicamente é possível observar conidióforos eretos isolados, possuindo uma vesícula apical arredondada de onde partem as fiáldes uni ou bisseriadas, que ficam dispostas em cadeias de forma colunar ou radiada. Os conídios são unicelulares, frequentemente pigmentados, lisos ou equinulados e globosos. Algumas espécies podem ainda apresentar células de Hulle e esclerócitos (DE HOOG; GUARRO, 1995; REISS; SHADOMY, 2012).

As principais espécies de *Aspergillus* que possuem relevância médica são *A. flavus*, *A. fumigatus* e *A. niger*, pertencentes às seções *Flavi*, *Fumigati* e *Nigri*, respectivamente (LACAZ, 2002; HOUBRAKEN; VRIES; SAMSON, 2014; CARDOSO et al., 2015). A aspergilose, termo comum dado a infecções provocadas por fungos do gênero *Aspergillus*, é considerada uma das micoses oportunistas mais frequentes em todo o mundo (CARVALHO, 2013; SILVA et al., 2020). Essas micoses exibem diferentes manifestações clínicas dependendo da via de contaminação apresentada, destacando-se o aspergiloma, aspergilose invasiva, aspergilose alérgica broncopulmonar e aspergilose cutânea (CARVALHO, 2013). Dentre estas, os casos de aspergilose invasiva, principalmente pulmonar, são reportados como os mais severos, chegando a alcançar taxas de mortalidade que variam de 38 a 70% (TACCONE et al., 2015; MATTHAIU et al., 2017).

Por se tratarem de micoses oportunistas, as aspergiloses oferecem maior risco a pacientes que possuam algum grau de imunocomprometimento (SULEYMAN; ALANGADEN, 2016; SILVA et al., 2020). Em neonatos, *Aspergillus* é o segundo gênero mais prevalente em infecções invasivas (RAMOS; FRANCISCO; DAOUD, 2016), sendo considerada de alto risco, sobretudo em neonatos com extremo baixo peso ao nascer (MANEA et al., 2017). Sob mesmo ponto de vista, as aspergiloses invasivas oferecem grande risco à saúde dos pacientes internados em UTI (SULEYMAN; ALANGADEN, 2016), com destaque para os acometidos pela COVID-19 (TAVARES et al., 2021; RAMOS et al., 2022).

Mota e colaboradores (2014) descreve o gênero *Aspergillus* como um dos principais contaminantes do ar em diversas áreas hospitalares. Dentre elas, ressalta-se a sua alta frequência de isolamento em áreas de cuidado crítico, como as Unidades de Terapia Intensiva (DEMIREL et al., 2017; GONÇALVES et al., 2017; CALUMBY et al., 2019). Em trabalho realizado por Borba e colaboradores (2021), as espécies *Aspergillus flavus* e *Aspergillus grupo niger* foram as mais isoladas da microbiota anemófila de UTIs neonatais.

3 | O GÊNERO *Cladosporium*

O gênero *Cladosporium* possui distribuição cosmopolita, podendo ser frequentemente isolado do ar, água e solo. Comumente suas espécies apresentam-se como saprofíticas ou patógenas de plantas, e em alguns casos, como alérgenos e agentes de micoses em humanos (OGOREK et al., 2012). Morfologicamente, suas colônias possuem textura pulverulenta a algodonosa, com coloração variando do verde acinzentado ao verde oliváceo. Na microscopia podem ser observados conidióforos eretos marrons em disposição simpodial apresentando conídios uni ou bicelulares arranjados em cadeias ou solitários, possuindo forma e tamanho variável (DE HOOG; GUARRO, 1995; BENSCH et al., 2012).

As principais espécies descritas na literatura como agentes etiológicos de doenças em humanos são *Cladosporium cladosporioides*, *Cladosporium oxysporum*, *Cladosporium herbarum* e *Cladosporium sphaerospermum* (MENEZES; PEREZ; LIMA, 2017). O acometimento das lesões causadas por estas espécies, por sua vez, abrange desde infecções superficiais e de tecidos moles até infecções disseminadas e sepse, apresentando assim um alto risco de mortalidade (YEW et al., 2014; MARTINEZ-HERRERA et al., 2015).

Diversos achados na literatura provenientes de diferentes partes do mundo apontam o gênero *Cladosporium* como agente importante de infecções em pacientes imunocomprometidos (MADURI et al., 2015; SANDOVAL-DENIS et al., 2015; PANDEY; FUHRMAN; BITTAR, 2016). Tais agentes já foram isolados de diferentes sítios anatômicos, causando infecções na pele, trato respiratório e outros órgãos internos (SANDOVAL-DENIS et al., 2015). Algumas espécies, como *Cladosporium cladosporioides* e *Cladosporium sphaerospermum*, são capazes ainda de produzir micotoxinas nocivas a humanos (ALWATBAN; HADI; MOSLEM, 2014; PANDEY; FUHRMAN; BITTAR, 2016).

Cladosporium sp. é rotineiramente reportado como parte da microbiota anemófila de ambientes hospitalares (GONÇALVES et al.; 2017; NASCIMENTO et al., 2019). Borba e colaboradores (2021) isolaram espécies de *Cladosporium* em UTIs neonatais, onde este foi o segundo gênero mais encontrado. *Cladosporium* sp. também já foi isolado de aparelhos de ar condicionado em UTI Pediátrica e Neonatal (MOTA et al., 2014).

4 | O GÊNERO *Fusarium*

Fusarium spp. são distribuídas mundialmente, podendo ser encontradas em plantas vivas, em decomposição ou em solo. Seus esporos são dispersos via água e ar, e microscopicamente, apresentam-se hialinos com formas variadas (macro e microconídios). Suas hifas também são hialinas e possuem bifurcações em ângulo agudo e formando esporodóquios. Na macroscopia, suas colônias apresentam crescimento rápido, aparência flocosa e diferentes colorações, como branca, amarela, rosa ou roxa. O reverso da colônia também pode ser pigmentado (REISS;SHADOMY, 2012; HOF, 2020). Atualmente, o gênero *Fusarium* é dividido em complexos, devido a proximidades fenotípicas e genotípicas. Suas espécies possuem hábitos saprofíticos ou patogênicos, onde estas podem infectar em humanos, animais ou plantas (SÁENZ et al., 2020).

As principais espécies de *Fusarium* responsáveis por infecções em humanos são pertencentes aos complexos *F. oxysporum* e *F. solani* (REISS;SHADOMY, 2012; LAINHART, 2018; HOF, 2020). Em pacientes imunocompetentes, as manifestações clínicas da fusariose são mais brandas e de acometimento superficial, como onicomicoses. O acometimento sistêmico é raro e, normalmente, está associado a algum evento traumático, como por exemplo, queimaduras e ferimentos de guerra (LAINHART, 2018).

Em pacientes imunocomprometidos, a fusariose disseminada é a manifestação mais comum da doença. Ela apresenta-se como oportunista e está frequentemente associada ao acometimento pulmonar. Doenças hematopoiéticas, neutropenia e transplante de órgãos estão entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento desta forma clínica (LAINHART, 2018); SÁENZ et al., 2020). A fusariose sistêmica em pacientes imunocomprometidos possui baixo prognóstico, com taxa de mortalidade superior a 50% mesmo sob tratamento antifúngico adequado (KIM et al., 2021). *Fusarium* spp. podem ser encontradas no ar de unidades hospitalares (SÁENZ et al., 2020; BORBA et al., 2021) e causar infecções nosocomiais severas (KAUR; RIEDEL, 2022).

5 | O GÊNERO *Penicillium*

O gênero *Penicillium* pode ser encontrado em todo o mundo, vivendo de forma saprofítica ou parasita de animais e plantas (REISS; SHADOMY, 2012). Macroscopicamente, ele apresenta morfologias diversas em meio de cultura, com micélio abundante e coloração diversa, com tons de verde, amarelo, vermelho, dentre outros. Na microscopia observam-

se hifas hialinas septadas, ramificadas, com conidióforos formando conídios dispostos em cadeias não ramificadas (BATISTA et al., 2019).

Os espécimes do gênero *Penicillium* apresentam uma peculiaridade em relação a outros fungos. O gênero *Penicillium* é relatado na literatura de duas formas, 1. anamorfa - fase reprodutiva assexual, formação de esporos por mitose e aspecto morfológico das colônias de bolor e 2. teleomorfa - fase reprodutiva sexual e com esporos meióticos (GUARRO; GENÉ; STCHIGEL, 1999; HAWKSWORTH, 2011; NARAYANASAMY et al., 2021).

A principal espécie envolvida em infecções em humanos é a *Talaromyces (Penicillium) marneffeii*. A forma de transmissão mais comum é através da inalação dos conídios dispersos no ambiente, que por sua vez, convertem-se em estruturas leveduriformes infecciosas no tecido. A penicilose, ou talaromicose, é endêmica em regiões de clima tropical e subtropical, particularmente do Sudeste da Ásia. Ela pode apresentar acometimento local, como, por exemplo, no trato respiratório e digestivo, ou disseminado. A severidade da doença depende principalmente da capacidade de resposta imune do paciente e do tempo transcorrido até o diagnóstico (CAO; XI; CHATURVEDI, 2019; NARAYANASAMY et al., 2021).

Pacientes portadores de HIV/AIDS são os mais suscetíveis a infecções por *T. marneffeii*, apresentando altas taxas de morbimortalidade. A contagem de linfócitos CD4 abaixo de 200 células/ μ L é o principal fator de risco para esse grupo. Pacientes HIV positivo com a doença avançada normalmente desenvolvem a forma disseminada da doença, com manifestações clínicas na pele e isolamento do fungo em cultura proveniente de amostra sanguínea (CAO; XI; CHATURVEDI, 2019; NARAYANASAMY et al., 2021).

6 | CONCLUSÃO

Os fungos anemófilos são importantes patógenos da saúde humana. As espécies dos gêneros *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Fusarium* e *Penicillium* possuem alta relevância clínica devido a seriedade das micoses por elas desenvolvidas, principalmente em pessoas imunocomprometidas. Estudos a fim de investigar a prevalência dessas espécies e seus perfis de resistência aos antifúngicos comerciais, sobretudo em ambientes onde haja maior risco de ocorrência de infecções oportunistas, fazem-se necessários para prevenir tais doenças e auxiliar as comissões de controle de infecções hospitalares a traçar estratégias de controle.

REFERÊNCIAS

ALWATBAN, M. A.; HADI, S.; MOSLEM, M. A. Mycotoxin Production in *Cladosporium* Species Influenced by Temperature Regimes. **Journal of Pure and Applied Microbiology**. v. 8, n. 5, p. 4061-4069, 2014.

ANEES-HILL, S. et al. A systematic review of outdoor airborne fungal spore seasonality across Europe and the implications for health. **Science of The Total Environment**, v. 818, p. 151716, 2022.

BAPTISTA, K. C. C. et al. Infecções hospitalares por candida sp. em pacientes internados em UTI. **REVISTA GESTÃO & SAÚDE**, v. 22, n. 2, p. 66-81, 2020.

BATISTA, L. R. et al. Identificação de fungos: gêneros *Aspergillus*, *Penicillium* e *Talaromyces*. In: OLIVEIRA, L. A. et al. **CONHECIMENTO, CONSERVAÇÃO E USO DE FUNGOS**. Manaus: Editora INPA, 2019. p. 1-10.

BENSCH, K. et al. The genus *Cladosporium*. **Studies in Mycology**. v. 72, p. 1-401, 2012.

BISOGNIN, R. M.; MARQUARDT, L. Avaliação da qualidade do ar interno de uma sala em prédio administrativo de Porto Alegre/RS. **Revista Gestão & Sustentabilidade Ambiental**. v. 6, n. 1, p. 209–232, 2017.

BORBA, C. de F. et al. Prospecção de fungos anemófilos e contaminantes de incubadoras de unidade de terapia neonatal de hospital escola em Pernambuco, Brasil. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 45210–45222, 2021.

CALUMBY, R. J. N. et al. Isolamento e identificação da microbiota fúngica anemófila em Unidade de Terapia Intensiva. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 10, p. 19708–19722, 2019.

CAO, C.; XI, L.; CHATURVEDI, V. Talaromycosis (penicilliosis) due to *Talaromyces* (*Penicillium*) *marneffe*: insights into the clinical trends of a major fungal disease 60 years after the discovery of the pathogen. **Mycopathologia**, v. 184, n. 6, p. 709-720, 2019.

CARDOSO, I. C. E. et al. Aspergillosis of the nose and paranasal sinuses: a review of 54 cases. **Revista de Patologia Tropical**. v. 44, n. 1, p. 13-19, 2015.

CARVALHO, L. I. C. ***Aspergillus e aspergilose – desafios no combate da doença***. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

COSTA, Y. E. dos S. ; FERNANDES, Ábia M. O. N. PANTOJA, C. B. D. S. ; SANTOS, F. S. dos. ; COELHO, C. S. do C. Dados epidemiológicos das principais infecções oportunistas em adultos com AIDS. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 4, p. 172, 2021

HAWKSWORTH, D. A new dawn for the naming of fungi: impacts of decisions made in Melbourne in July 2011 on the future publication and regulation of fungal names. **MycoKeys**. v. 1, p. 7-20, 2011.

DE HOOG, G. S; GUARRO, J. **Atlas of Clinical Fungi**. 1. ed. The Netherlands: Centraalbureau Voor Schimmelcultures Utrecht, 1995.

DEMIREL, R. et al. Indoor airborne fungal pollution in newborn units in Turkey. **Environmental Monitoring and Assessment**. v. 189, n. 362, 2017.

GONÇALVES, C. L. et al. Airborne fungi in an intensive care unit. **Brazilian Journal of Biology**. Epub, 2017.

- GUARRO, J.; GENÉ, J.; STCHIGEL, A.M. Developments in fungal taxonomy. **Clinical Microbiology Review**. v. 12, n. 3, p. 454-500, jul. 1999.
- GUO, K. et al. Indoor exposure levels of bacteria and fungi in residences, schools, and offices in China: A systematic review. **Indoor Air**, v. 30, p. 1147– 1165, 2020.
- HOF, H. The medical relevance of *Fusarium* spp. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 3, p. 117, 2020.
- HOUBRAKEN, J.; VRIES, R. P.; SAMSON, R. A. Modern taxonomy of biotechnologically important *Aspergillus* and *Penicillium* species. **Advances in Applied Microbiology**. v. 86, p. 199-249, 2014.
- KAUR, H.; RIEDEL, D. J. Nosocomial disseminated fusariosis in a hematopoietic stem cell transplant recipient. **Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society**, v. 24, n. 3, p. e13831, 2022.
- KIM, Ji-Yeon et al. Clinical features and outcomes of invasive fusariosis: a case series in a single center with literature review. **Infection & Chemotherapy**, v. 53, 2021.
- LACAZ, C. S. et al. **Tratado de Micologia Médica**. 9 ed. São Paulo: Editora Sarvier, 2002.
- LAINHART, W. *Fusarium* spp., a Genus of Common Plant Pathogens That Can Cause Devastating, Opportunistic Human Disease. **Clinical Microbiology Newsletter**, v. 40, n. 1, p. 1–5, 2018.
- LESSA, I. L. P.; SILVA, D. P. da; MEDEIROS, M. A. S. de; DÂMASO, R. de C. B. A.; MOREIRA, R. T. de F. Colonização por *Candida* spp. em prematuros de muito baixo peso e extremo baixo peso, hospitalizados em unidade de terapia intensiva de alagoas. **Gep News**, v. 2, n. 2, p. 114–121, 2019.
- MADURI, A. et al. Subcutaneous infection by *Cladosporium sphaerospermum*-A rare case report. **Indian Journal of Pathology & Microbiology**. v. 58, p. 406-407, 2015.
- MATTHAIUO, D. K. et al. Elderly versus nonelderly patients with invasive aspergillosis in the ICU: a comparison and risk factor analysis for mortality from the AspICU cohort. **Medical Mycology**. v. 00, n. 00, p. 1-11, 2017.
- MENEZES, C. P.; PEREZ, A. L. A. L.; LIMA, E. O. *Cladosporium* spp: Morfologia, infecções e espécies patogênicas. **Acta Brasiliensis**. v. 1, n. 1, p. 23-27, 2017.
- MOTA, R. J. B. S. et al. Qualidade do ar interno no ambiente hospitalar: uma revisão integrativa. **Revista Saúde**. v. 8, n. 1/2, p. 44-55, 2014.
- NASCIMENTO, J. et al. Airborne fungi in indoor hospital environments. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 8, n. 1, p. 2749-2772, 2019.
- NARAYANASAMY, S. et al. A global call for talaromycosis to be recognised as a neglected tropical disease. **The Lancet Global health**, v. 9, n. 11, p. e1618-e1622, 2021.
- OGOREK, R. et al. Characteristics and taxonomy of *Cladosporium* fungi. **Mikologia Lekarska**. v. 19, n. 2, p. 80-85, 2012.

PANDEY, S. P.; FUHRMAN, C.; BITTAR, H. E. T. The First Reported Case of Severe Organic Dust Toxicity Syndrome Caused by *Cladosporium Herbarum*. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 193, p. A7948, 2016.

RAMOS; J.T.; FRANCISCO, L.; DAOUD, Z. Infección fúngica invasora en niños: diferencias y homologías con el adulto. **Revista Espanola De Quimioterapia**. v. 29, n. 1, p. 59-65, 2016.

RAMOS, J. F. et al. INCIDÊNCIA DE ASPERGILOSE INVASIVA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE COVID-19 GRAVE INTERNADOS EM UNIDADES CRÍTICAS E SEMICRÍTICAS EM UM HOSPITAL PRIVADO BRASILEIRO. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 102408, 2022.

REISS, E.; SHADOMY, H. J.; LYON, G. M. **Fundamental medical mycology**. 1º Edição. Nova Jersey: Wiley-Blackwell, 2012. 630 p.

SÁENZ, Valeri et al. A one health perspective to recognize *Fusarium* as important in clinical practice. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 4, p. 235, 2020.

SANDOVAL-DENIS, M. et al. *Cladosporium* Species Recovered from Clinical Samples in the United States. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 53, n. 9, p. 2990-3000, 2015.

SCHAHAWI, M.DE. **Infection Control to Reduce Invasive Fungal Infections**. In: Presterl, E. (eds) Clinically Relevant Mycoses. Ed: Springer, Cham, 2019.

SILVA, B. N. et al. MICOSES OPORTUNISTAS EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS. **Revista Multidisciplinar Em Saúde**, v. 1, n. 3, p. 39, 2020.

SULEYMAN, G.; ALANGADEN, G. J. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. **Infectious Disease Clinics of North America**. n. 30, p. 1023–1052, 2016.

TACCONI, F. S. et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. **Critical Care**. v. 19, n. 7, p. 1-15, 2015.

TAVARES, R. M. et al. Aspergillosis and mucormycosis - systemic mycoses of importance in COVID-19: Review article . **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. e59410717101, 2021.

YEW, S. M. et al. A Five-Year Survey of Dematiaceous Fungi in a Tropical Hospital Reveals Potential Opportunistic Species. **PLOS ONE**. v. 9, n. 8, p. e104352, 2014.

LARISSA MARANHÃO DIAS - Possui licenciatura em Biologia (Universidade Estadual do Vale do Acaraú), Especialista em Análises Clínicas e Microbiologia (Faculdade Única) e Mestre e Doutora em Biotecnologia (Universidade Federal do Pará). No período de Pós-Graduação acadêmica desenvolveu trabalhos nas linhas de pesquisa de resistência bacteriana, montagem, anotação, genômica comparativa e transcriptômica de organismos procariotos. Durante o doutoramento desenvolveu pesquisa na Universidade de Aveiro UA- Portugal, onde trabalhei com a caracterização fenotípica de uma bactéria extremófila de interesse biotecnológico, além de ter desenvolvido análises de genômica estrutural e funcional com a estirpe. Fui Pós-Doutoranda da UFPB-Campus II, pelo programa de Ciência Animal, onde desenvolveu experiência com construção de bibliotecas de WGS e Metagenômica (Illumina MiSeq) e atuei em pesquisas com enterobactérias de interesse médico-veterinário e de controle sanitário. Na área da docência atuei como professora da Universidade do Estado do Pará (UEPA) ministrando aula para as turmas do curso de fisioterapia e enfermagem, atuei em um curso de Pós-Graduação (especialização) em Microbiologia e atualmente sou professora no Instituto Federal do Amapá (IFAP) atuando com o Ensino Básico Técnico e Tecnológico (EBTT), na Educação de Jovens e Adultos (EJA -ProEJA) e para os cursos de graduação em Engenharia Agrônoma e Medicina Veterinária.

A

Antibióticos 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 41, 43, 61, 65, 68

Aprendizado 2

Aspergiloses 78, 80

Atividade anti-*Candida* 60

B

Biotechnological application 47

C

Candida spp 61, 63, 64, 66, 72, 74, 84

Candidíase oral 60, 62, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75

Carbapenemases 17, 18, 19, 22, 23, 25, 26, 29, 30

Carbapenêmicos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27

Chitin 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59

Chitinase 47, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 59

Chitinolytic waste 47

Covid-19 1, 2, 3, 8, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 29, 30, 32, 80, 85

E

Elementos genéticos móveis 17, 19, 22, 24, 25

Ensino à distância 2

Ensino superior 2, 14, 16

F

Filmes oroadesivos 60, 63, 67, 71

Fitoterápico 61

Flipped classroom 1, 2, 3, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15

Fungos anemófilos 77, 78, 79, 82, 83

Fungos demácios 78

Fungos filamentosos 78, 79

I

Imipenem carbapenemase (IMP) 17, 18, 19, 27

Indústria de frutos do mar 47

Infecção fúngica 60, 71

Infecção hospitalar 33, 34, 43

Infecções oportunistas 61, 78, 79, 82, 83

Infecções polimicrobianas 17, 19

Infecções sistêmicas 78

K

Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) 17, 19, 22, 26

M

Metodologias ativas 2

Microbiologia de alimento 2

Microbiota do ar 78

Microorganismos 17, 18, 19, 67, 68, 78, 79

N

New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM) 17, 26

O

Online classes 1, 2

Oxacilina β -lactamase 48 (OXA-48) 17, 19, 26

P

Potencialmente patogênicos 78

Profissionais da área da saúde 33, 35

S

Sala de aula invertida 2

Saúde pública 18, 60

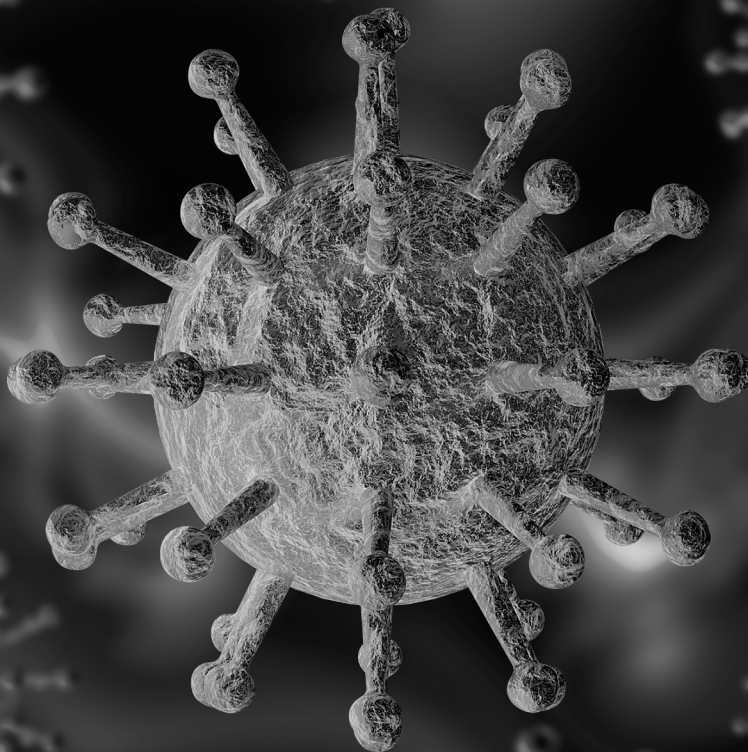
Staphylococcus aureus 33, 34, 35, 36, 37, 38, 42, 43, 44, 45, 46, 75





T

Taxas de mortalidade 23, 26, 78, 79

V

Verona Integron-Mediated Metallo- β -lactamase (VIM) 17, 18, 19, 27



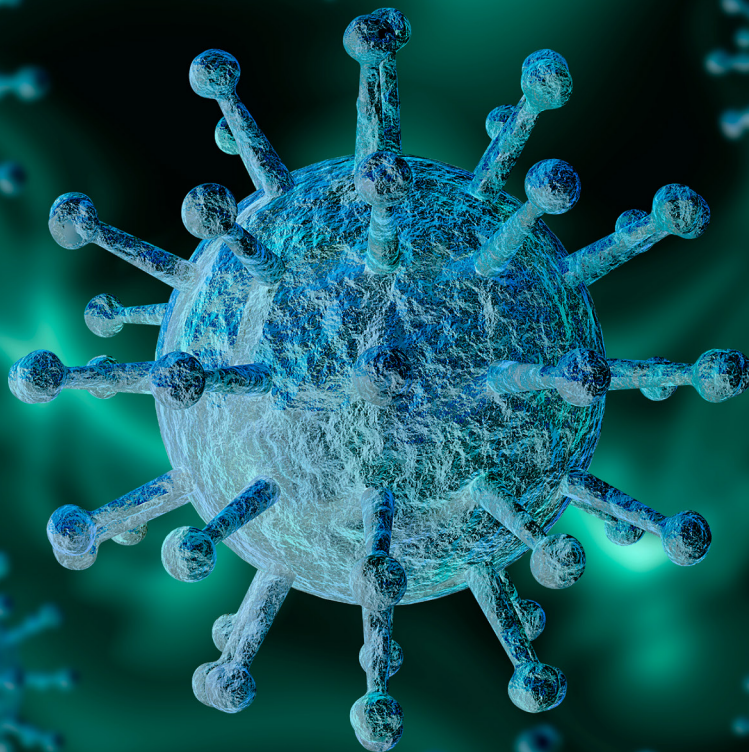
 www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br
 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
 www.facebook.com/atenaeditora.com.br





Microbiologia:

Geração de conhecimento e caráter multidisciplinar


Ano 2022

2



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

Microbiologia:

Geração de conhecimento e caráter multidisciplinar


Ano 2022

2