



**FAPAC - FACULDADE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS
INSTITUTO TOCANTINENSE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS PORTO LTDA
CURSO DE MEDICINA**

**CAROLINA BEZERRA VALADARES
GILDA RODRIGUES GONÇALVES
JOSÉ LUCAS SILVEIRA FERREIRA**

**ANÁLISE *IN VITRO* DA AÇÃO ANTIMICROBIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DE
ROSA MOSQUETA**

**PORTO NACIONAL-TO
2022**

**CAROLINA BEZERRA VALADARES
GILDA RODRIGUES GONÇALVES
JOSÉ LUCAS SILVEIRA FERREIRA**

**ANÁLISE *IN VITRO* DA AÇÃO ANTIMICROBIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DE
ROSA MOSQUETA**

Projeto de pesquisa submetido ao Curso de Medicina do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos de Porto Nacional, ITPAC - Porto Nacional, como requisito parcial para aprovação da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I.

Orientadora: Profa. Dra. Carina Scolari Gosch

**CAROLINA BEZERRA VALADARES
GILDA RODRIGUES GONÇALVES
JOSÉ LUCAS SILVEIRA FERREIRA**

**ANÁLISE *IN VITRO* DA AÇÃO ANTIMICROBIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DE
ROSA MOSQUETA**

Projeto de pesquisa submetido ao Curso de Medicina da ITPAC - Instituto Presidente Antônio Carlos Porto Nacional, como requisito parcial para aprovação da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I.

Aprovado em: ____/____/____

Professora Dra. Carina Scolari Gosch
Instituto Presidente Antônio Carlos

Professor Dr. Marcus Vinícius Moreira Barbosa
Instituto Presidente Antônio Carlos

Professora Dra. Raquel da Silva Aires
Instituto Presidente Antônio Carlos

**PORTO NACIONAL-TO
2022**

RESUMO

Introdução – Os antibióticos são utilizados na medicina há bastante tempo, com resultados expressivos em quadros leves de infecções à quadros graves. No entanto, seu uso indiscriminado ao longo dos anos e em todo o mundo, vem causando um aumento na resistência microbiana, o que torna imperativa a busca por novas fontes de tratamento. Nesse sentido, justifica-se a investigação da ação antimicrobiana do óleo de rosa mosqueta, cuja ação dermatológica cicatrizante já é amplamente difundida. **Métodos** – Esse estudo é descritivo, quantitativo e qualitativo sobre a comparação “in vitro” da ação antimicrobiana do óleo essencial de Rosa Mosqueta e de fármacos antibióticos sobre as espécies bacterianas *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* e a levedura *Candida albicans*. Serão utilizadas cepas bacterianas e fúngicas de referência, utilizadas como padrão para controle de qualidade em laboratórios de microbiologia e testes de suscetibilidade a antimicrobianos, comercializada pela empresa NEWProv. **Resultados esperados** – Espera-se encontrar ação satisfatória do óleo essencial de Rosa Mosqueta com relação ao combate de bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos que estão entre os maiores causadores de doenças dermatológicas no mundo.

Palavras-chave: Antibacterianos. Medicamento fitoterápico. Antifúngicos. Rosa Mosqueta.

ABSTRACT

Introduction – Antibiotics have been used in medicine for a long time, with expressive results in mild to severe infections. However, its indiscriminate use over the years and around the world has caused an increase in microbial resistance, which makes it imperative to search for new sources of treatment. In this sense, it is justified to investigate the antimicrobial action of rosehip oil, whose healing dermatological action is already widespread. **Methods** – This is a descriptive, quantitative and qualitative study on the "in vitro" comparison of the antimicrobial action of Rosehip essential oil and antibiotic drugs on the bacterial species *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* and the yeast *Candida albicans*. Reference bacterial and fungal strains will be used, used as a standard for quality control in microbiology laboratories and antimicrobial susceptibility tests, marketed by the company NEWProv. **Expected results** – It is expected to find satisfactory action of the essential oil of Rosehip in relation to the fight against Gram-positive, Gram-negative bacteria, and fungi which are among the biggest causes of dermatological diseases in the world.

Key-words: Anti-Bacterial Agents. Phytotherapeutic Drugs. Antifungal Agents. Rosa Mosqueta.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
1.1 PROBLEMA DE PESQUISA	7
1.2 HIPÓTESE	8
1.3 JUSTIFICATIVA	8
2 OBJETIVOS	9
2.1 OBJETIVO GERAL	9
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
3 REFERENCIAL TEÓRICO	10
3.1 EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES NOSOCOMIAIS	10
3.2 CARACTERÍSTICAS DOS MICRORGANISMOS	10
3.3 DOENÇAS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	11
3.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	13
3.5 MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS	14
3.5.1 Antibióticos ativos contra a parede e a membrana celular	14
3.5.2 Antibióticos que inibem a síntese proteica bacteriana	15
3.5.3 Interferência na síntese de ácido nucleico	15
3.5.4 Inibição da síntese de folato	16
4 METODOLOGIA	17
4.1 DESENHO DO ESTUDO	17
4.2 LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA	17
4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA	17
4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA	17
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	17
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	17
4.6 VARIÁVEIS	17
4.7 PROCEDIMENTOS	18
4.7.1 Óleo de Rosa Mosqueta	18
4.7.2 Microrganismos	18
4.7.3 Testes de sensibilidade antimicrobiana in vitro - antibiograma e antifungigrama (Método de difusão com discos de Bauer e Kirby)	18
4.8 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	20

5 DELINEAMENTO DA PESQUISA	21
6 ASPECTOS ÉTICOS	22
6.1 RISCOS	22
6.2 BENEFÍCIOS	22
6.3 CRITÉRIOS PARA SUSPENDER OU ENCERRAR A PESQUISA	22
7 DESFECHO	23
7.1 DESFECHO PRIMÁRIO	23
7.2 DESFECHO SECUNDÁRIO	23
8 ORÇAMENTO	24
9 CRONOGRAMA	26
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

Os antibióticos são medicações que têm o poder de suprimir ou inibir o crescimento dos microrganismos causadores de infecções. O seu uso para tratamento de quadros infecciosos é excelente, o qual consegue reverter quadros tidos como muito graves. Entretanto, o seu uso indiscriminado, seja por excesso ou seja pela posologia inadequada, acarreta vários prejuízos não somente para o indivíduo, como também para a sociedade, pois a resistência a esses antibióticos está aumentando em todo o mundo, através de um processo de seleção natural ou adquirida, tornando imperativa a criação de novos fármacos antimicrobianos. (RAMÍREZ-MURILLO; OSORIO; BACH-FAIG, 2022).

Tendo em vista a necessidade global de produção de novas fontes de substâncias capazes de combater microrganismos que ameaçam a saúde humana, o conhecimento acerca de plantas medicinais com propriedades antimicrobianas tem sido progressivamente mais pesquisado e o estudo de espécies vegetais com esse objetivo é promissor no sentido em que as plantas são compostas por extensa variedade de substâncias químicas, algumas com potencial para atuar, por meio de diferentes mecanismos, contra microrganismos patógenos (KEITA; DARKOH; OKAFOR, 2022).

Nesse sentido, a Rosa Mosqueta é uma planta medicinal, de origem mediterrânea, que contém alta concentração de polifenóis, flavonoides, ácidos graxos e carotenoides. Estudos têm demonstrado que essa espécie vegetal tem potencial para diversas ações terapêuticas, exercendo efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antidiabéticos, antimicrobianos, antineoplásicos e imunomoduladores (SELAHVARZIAN *et al.*, 2018).

Dentre os agentes infecciosos, as bactérias apresentam papel fundamental no adoecimento, com alta incidência e prevalência de infecções humanas. Pertencente ao grupo das bactérias Gram-negativas, a *Pseudomonas aeruginosa* é um bacilo aeróbio, que se destaca por ser causa importante de pneumonias nosocomiais e infecções de feridas cirúrgicas, estando associada à alta morbidade e mortalidade, sobretudo em indivíduos hospitalizados e imunocomprometidos (DAIKOS *et al.*, 2021). Esse patógeno oportunista multirresistente é responsável por cerca de 5% a 14% das infecções relacionadas à assistência à saúde (MAGILL *et al.*, 2018) e compõe, ao lado do *Staphylococcus aureus*, a lista de agentes patogênicos

prioritários publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), os quais necessitam urgentemente de novos antibióticos (ASOKAN *et al.*, 2019).

No contexto das bactérias Gram-positivas, destaca-se a espécie *Staphylococcus aureus*, que se apresenta morfológicamente como cocos organizados em cachos e são organismos catalase e coagulase positivos. Essas bactérias compõem a microbiota normal dos seres humanos e podem ser encontradas principalmente sobre a pele, nas vias respiratórias, na boca, nos tratos digestivo, reprodutivo e urinário (VIEIRA; CASTRO, 2022). Contudo, quando as barreiras fisiológicas são rompidas ou existe algum comprometimento imunológico do indivíduo, esse patógeno oportunista expressa uma diversidade de fatores de virulência que impede sua eliminação e desencadeia uma cascata inflamatória no hospedeiro, podendo causar desde impetigo, até infecções mais graves como meningite, pericardite, bacteriana e síndrome do choque tóxico (DA SILVA, 2021).

Ainda nessa perspectiva, os microrganismos do gênero *Enterococcus*, são também bactérias Gram-positivas e produzem ácido láctico, além de serem catalase-negativas e aeróbias facultativas. Apresentam várias espécies, que habitam o trato gastrointestinal e a cavidade oral dos seres humanos. O *Enterococcus faecalis* é o principal patógeno desse gênero, e apresenta resistência a antibióticos como a gentamicina e a tetraciclina. Outro fator que chama a atenção é o fato desse microrganismo transmitir sua resistência antibiótica a outras espécies microbianas (ZANDONÁ; SOUZA, 2017).

Quando se fala em infecções sistêmicas por fungos, algumas espécies do gênero *Candida* apresentam-se como ameaças para a saúde pública do Brasil. De todas as espécies isoladas nos humanos, a *Candida albicans* se mostra como a mais prevalente e virulenta na maioria de causas de candidíase. Também são responsáveis por graves micoses oportunistas, seja superficial ou sistêmica, especialmente em alguns grupos de riscos, como pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs), pacientes imunocomprometidos, dentre outros (SILVA, 2022).

1.1 PROBLEMA DE PESQUISA

O óleo essencial da planta Rosa Mosqueta possui ação antimicrobiana?

1.2 HIPÓTESE

O óleo da espécie vegetal Rosa Mosqueta apresenta atividade antimicrobiana contra bactérias e fungos que contaminam a pele e apresenta potencial para uso em formulações tópicas para o tratamento de infecções cutâneas.

1.3 JUSTIFICATIVA

As plantas medicinais são utilizadas por diversas indústrias, como a, cosmética, perfumaria, alimentícia e a farmacêutica devido seu alto potencial medicinal terapêutico, agindo como agentes antimicrobianos, por exemplo. A procura por alternativas aos antibióticos medicamentosos têm se dado pelo aumento crescente à resistência microbiana em todo o mundo, o que representa uma séria ameaça para a sociedade.

A multirresistência microbiana vem preocupando o meio científico, desse modo, novas pesquisas que avaliam a eficácia das plantas medicinais e sua ação antibiótica se fazem necessárias. O óleo extraído a partir da espécie Rosa Mosqueta, que é uma planta amplamente comercializada e de fácil acesso, apresenta benefícios antioxidantes e cicatrizantes bem estabelecidos. Por outro lado, sua ação antimicrobiana ainda precisa ser mais bem avaliada por meio de mais pesquisas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a ação antimicrobiana do óleo essencial de Rosa Mosqueta sobre o crescimento *in vitro* de microrganismos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito do óleo essencial de Rosa Mosqueta sobre o crescimento *in vitro* de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* e *Candida albicans* pelo método de difusão em disco;
- Comparar a ação antibacteriana do óleo essencial de Rosa Mosqueta em relação aos antibióticos utilizados para bactérias gram-positivas e gram-negativas, no crescimento *in vitro* de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus faecalis* pelo método de difusão em disco.
- Comparar a eficiência do óleo essencial de Rosa Mosqueta com diferentes antifúngicos utilizados contra leveduras, no crescimento *in vitro* de *Candida albicans*, pelo método de difusão em disco.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES NOSOCOMIAIS

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), são aquelas que se caracterizam por desenvolvimento durante um tratamento específico para outra doença, dentro de um ambiente especializado em cuidados médicos (ANVISA, 2021). As IRAS podem ser divididas nas seguintes categorias: infecção de sítio cirúrgico, pneumonia associada à ventilação (PAV), infecção de corrente sanguínea (ICS) e infecções do trato urinário (ITU).

Estudos apontam que as IRAS apresentam alta incidência tanto em países desenvolvidos, onde são responsáveis por 7% de todas as infecções, quanto em países em desenvolvimento, em que totalizam cerca de 10% das infecções registradas (BRITO; NAUE, 2021). Ainda que não existam dados epidemiológicos consistentes no Brasil, estima-se que cerca de 30% de todos os pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva (UTIs) no país adquira algum tipo de IRAS, o que está associado a altos níveis de morbimortalidade e alto custo para as unidades de saúde, em comparação a pacientes sem IRAS (SES-MS, 2021).

3.2 CARACTERÍSTICAS DOS MICRORGANISMOS

Dentre os agentes infecciosos, as bactérias apresentam papel fundamental no adoecimento, com altas taxas de morbimortalidade. Pertencente ao grupo das bactérias Gram-negativas, a *Pseudomonas aeruginosa* é um bacilo aeróbio, que se destaca por ser causa importante de pneumonias nosocomiais e infecções de feridas cirúrgicas, estando associada à alta morbidade e mortalidade, sobretudo em indivíduos hospitalizados e imunocomprometidos (DAIKOS *et al.*, 2021). Esse patógeno oportunista multirresistente é responsável por cerca de 5% a 14% das infecções relacionadas à assistência à saúde (MAGILL *et al.*, 2018) e compõe, ao lado do *Staphylococcus aureus*, a lista de agentes patogênicos prioritários publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), os quais necessitam urgentemente de novos antibióticos (ASOKAN *et al.*, 2019).

No contexto das bactérias Gram-positivas, destaca-se a espécie *Staphylococcus aureus*, que se apresenta morfológicamente como cocos organizados em cachos e são organismos catalase e coagulase positivos. Essas bactérias compõem a microbiota normal dos seres humanos e podem ser

encontradas principalmente sobre a pele, nas vias respiratórias, na boca, nos tratos digestivo, reprodutivo e urinário (VIEIRA; CASTRO, 2022). Contudo, quando as barreiras fisiológicas são rompidas ou existe algum comprometimento imunológico do indivíduo, esse patógeno oportunista expressa uma diversidade de fatores de virulência que impede sua eliminação e desencadeia uma cascata inflamatória no hospedeiro, podendo causar desde impetigo, até infecções mais graves como meningite, pericardite, bacteriana e síndrome do choque tóxico (DA SILVA, 2021).

Ainda nessa perspectiva, os microrganismos do gênero *Enterococcus*, são também bactérias Gram-positivas e produzem ácido láctico, além de serem catalase-negativas e aeróbias facultativas. Apresentam várias espécies, que habitam o trato gastrointestinal e a cavidade oral dos seres humanos. O *Enterococcus faecalis* é o principal patógeno desse gênero, e apresenta resistência a antibióticos como a gentamicina e a tetraciclina. Outro fator que chama a atenção é o fato desse microrganismo transmitir sua resistência antibiótica a outras espécies microbianas (ZANDONÁ; SOUZA, 2017).

Quando se fala em infecções sistêmicas por fungos, algumas espécies do gênero *Candida* apresentam-se como ameaças para a saúde pública do Brasil. De todas as espécies isoladas nos humanos, a *Candida albicans* se mostra como a mais prevalente e virulenta na maioria de causas de candidíase. Também são responsáveis por graves micoses oportunistas, seja superficial ou sistêmica, especialmente em alguns grupos de riscos, como pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs), pacientes imunocomprometidos, dentre outros (SILVA, 2022).

3.3 DOENÇAS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Um microrganismo bastante difundido, que causa um número de infecções de pele, não complicadas, difícil de quantificar e provavelmente centenas de milhares a milhões de infecções invasivas graves em todo o mundo por ano é o *Staphylococcus aureus*. Além de ser um dos principais agentes causadores de pneumonia e outras infecções do trato respiratório, sítio cirúrgico, infecções cardiovasculares, e de infecções intra-hospitalares (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021).

Quando se fala na espécie *Pseudomonas aeruginosa*, tem-se como uma das principais causadoras de infecções hospitalares, as quais afetam mais de 2 milhões de pacientes a cada ano e são responsáveis por quase 100.000 mortes todos os

anos. Os sítios mais acometidos são os cateteres e o tubo orotraqueal, assim como o trato urinário. Percebeu-se que se formam com facilidade em cateteres e tubos de ventilação, os chamados biofilmes, onde representam perigo iminente à vida dos indivíduos. *P. aeruginosa* e *S. aureus* são conhecidos por serem os principais patógenos associados à Pneumonia Associada ao Ventilador (PAV) (MULCAHY; ISABELLA; LEWIS, 2014).

Outrossim, a ação da *P. aeruginosa* na pele e mucosas tem um desempenho importante nos resultados clínicos de pacientes com feridas crônicas. Existem diversas causas de feridas crônicas, porém destacam-se os pacientes diabéticos que têm úlceras de difícil cicatrização nos membros inferiores, devido a má circulação e degeneração nervosa periférica, dentre outros fatores. Esses tipos de feridas são ideais para colonização bacteriana devido à perda de pele e a baixa resposta imunológica local (MULCAHY; ISABELLA; LEWIS, 2014).

Os enterococos são bactérias que habitam a microbiota do trato digestório humano naturalmente e que raramente desencadeiam patologias, porém, em indivíduos imunocomprometidos, essas bactérias podem causar infecções oportunistas, e suas complicações têm maior frequência em ambientes hospitalares. Podem se disseminar em graves infecções, como na endocardite, infecções urinárias e evoluir para sepse (LEVINSON *et al.*, 2022).

Outro microrganismo de destaque é a levedura do gênero *Candida*, que causa uma infecção superficial de pele e mucosa, denominada candidíase cutânea (NURDIN *et al.*, 2021). A espécie mais patogênica em humanos é a *Candida albicans* (BHATTACHARYA *et al.*, 2020), a qual apresenta maior prevalência em pacientes imunocomprometidos ou com deficiências nutricionais e distúrbios endócrinos, que sofrem de infecções oportunistas. Outros fatores que corroboram para determinada infecção são xerostomia, ulcerações, danos na pele induzidos por trauma, dentre outros (SADEGHI *et al.*, 2019). Alguns exemplos de como a candidíase cutânea pode se apresentar são: vulvovaginite, candidíase oral, candidíase congênita, dentre outras.

Os sinais clínicos tipicamente encontrados são pústulas, pápulas, ulcerações e vesículas. Apesar da taxa de mortalidade por infecções cutâneas serem irrisórias, se essas infecções não forem devidamente tratadas, podem evoluir para a forma sistêmica e invasiva, onde apresenta taxa de mortalidade de até 50% (TORTORANO *et al.*, 2021).

3.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Tendo em vista que os microrganismos que têm sido discutidos causam uma grande quantidade de afecções e colonizam diferentes tecidos, desde pele e mucosas, até trato respiratório e urinário, os métodos diagnósticos para confirmar infecções causadas por esses patógenos também são amplamente diversificados. O diagnóstico pode ser realizado de forma essencialmente clínica, a partir da evidência de sinais e sintomas e, ainda, de forma laboratorial, por meio de exames inespecíficos com achados sugestivos de doença infecciosa (tais como leucocitose e proteína C reativa (PCR) quantitativa seriada alterada), até ferramentas mais especializadas como esfregaços de lesões, hemocultura, cultura de líquido pleural, bacterioscopia de lavado broncoalveolar, cultura de tecido pulmonar, exame histopatológico, pesquisa de anticorpos e antígenos e cultura de urina (ANVISA, 2021).

A maioria das cepas de *S. aureus* produzem β -lactamase e, por isso, apresentam resistência à penicilina G. Dessa maneira, o tratamento de infecções causadas por esses cocos Gram-positivos deve ser realizado por meio de penicilinas resistentes à β -lactamase ou mesmo da associação entre uma penicilina sensível à essa enzima e um inibidor de β -lactamase. No entanto, ao prescrever a antibioticoterapia, deve-se considerar ainda que alguns espécimes de *S. aureus* demonstram alterações em proteínas ligantes à penicilina, o que lhes confere resistência aos fármacos β -lactâmicos em geral; tornando o tratamento difícil de ser conduzido e dependente do uso de diversos antibióticos em conjunto e outras ferramentas como infusão de imunoglobulinas contra antígenos estafilocócicos e retirada cirúrgica de focos de proliferação bacteriana (LEVINSON *et al*, 2022).

Ainda no contexto do tratamento contra infecções por bactérias Gram-positivas, as cepas de *E. faecalis* são resistentes a penicilinas e aminoglicosídeos quando esses medicamentos são administrados de forma individualizada. Entretanto, quando associados, esses fármacos têm ação bactericida eficaz contra esse microrganismo. Alguns espécimes podem apresentar resistência ao tratamento com vancomicina e nesses casos pode ser utilizada a linezolina, um antibiótico sintético pertencente à classe das oxazolidinonas (GILMORE *et al*, 2020).

As drogas de primeira escolha para *P. aeruginosa* consistem em penicilinas antipseudomonas (como a piperacilina/tazobactam ou ticarcilina/clavulanato)

associadas a aminoglicosídeos (gentamicina ou amicacina). O uso de carbapenêmicos e polimixinas também pode ser eficaz, mas deve ser reservado para cepas altamente resistentes. Como esse bacilo gram-negativo apresenta multirresistência amplamente conhecida, o tratamento ideal deve ser instituído mediante teste de sensibilidade aos antimicrobianos (DAIKOS, 2021).

O tratamento de primeira escolha para a maioria das infecções por *C. albicans* são os antifúngicos da classe dos azóis; dos quais destaca-se o fluconazol, como o fármaco mais utilizado no mundo para tratar candidíase mucocutânea, devido sua eficácia associada a uma menor taxa de efeitos adversos. Também existem formulações de antifúngicos tópicos que podem ser usadas nas infecções de pele, sendo mais comumente utilizados o clotrimazol, um antifúngico azol, e a nistatina, um macrolídeo poliênico (NUCCI, 2021). Quanto ao tratamento da candidíase disseminada, pode-se lançar mão das equinocadinas, uma classe medicamentosa representada pela caspofungina e pela micafungina. Ademais, é imperativo que o manejo dessas infecções fúngicas tenha foco também no controle de fatores predisponentes à proliferação das leveduras (BRESCINI *et al*, 2022).

3.5 MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS

Os fármacos com ação antimicrobiana são classificados em bactericidas ou bacteriostáticos. As drogas bactericidas exterminam diretamente os microorganismos, enquanto os bacteriostáticos atuam impedindo o crescimento e a multiplicação das bactérias, permitindo que a ação das defesas imunológicas do indivíduo destrua os patógenos invasores (NOGUEIRA *et al*, 2016). Outra maneira de classificar os agentes antimicrobianos é de acordo com o principal mecanismo de ação, nos quais existem 4 principais modos de atuação, sendo eles: Inibição da síntese da parede celular; Inibição da síntese de proteínas; Interferência na síntese de ácido nucleico e inibição da síntese de folato (RANG *et al*, 2018).

3.5.1 Antibióticos ativos contra a parede e a membrana celular

A parede celular bacteriana consiste em camada externa rígida composta por diferentes tipos de macromoléculas como peptidoglicano, ácidos teicóicos, lipopolissacarídeos, proteínas e polissacarídeos, que envolve totalmente a membrana citoplasmática. O peptidoglicano é um polímero complexo formado a partir de polissacarídeos e polipeptídios e sua síntese é um dos principais alvos

farmacológicos de diversas classes de antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, monobactâmicos e inibidores de beta-lactamase (EGAN; ERRINGTON; VOLLMER, 2020).

Esses antimicrobianos mimetizam o substrato das proteínas ligadoras de penicilina, responsáveis pela etapa final da síntese do peptidoglicano, e bloqueiam a atividade enzimática dessas moléculas. A inibição dessa etapa interrompe a síntese da parede bacteriana e leva à morte da célula (BRAGA, 2021).

No que concerne aos fármacos antifúngicos, como a anfotericina B, as equinocadinas e os azóis, seu alvo farmacológico também são substâncias fundamentais que estruturam a parede (beta-glucana) e membrana fúngica (ergosterol), moléculas não encontradas nas células bacterianas ou humanas. O mecanismo de ação desses antimicrobianos se dá a partir inibição da síntese desses compostos e do rompimento das membranas celulares dos fungos nos locais onde é encontrado ergosterol (CERDEIRA, *et al*, 2021).

3.5.2 Antibióticos que inibem a síntese proteica bacteriana

Os antibióticos inibidores da síntese proteica das bactérias se ligam aos ribossomos desses microrganismos e bloqueiam a ligação do RNA transportador ao sítio de ligação no complexo formado por ribossomo e RNA mensageiro, resultando em impossibilidade de adicionar novos aminoácidos ao peptídeo em formação (SOUZA; DIAS; ALVIM, 2022).

Diversos antimicrobianos inibem a síntese proteica bacteriana sem interferir de forma significativa na síntese de proteínas em células humanas. Essa seletividade é resultado das diferenças entre proteínas ribossomais bacterianas e humanas; enquanto as bactérias apresentam ribossomos 70S com subunidades 50S e 30S, as células humanas possuem ribossomos 80S com subunidades 60S e 40S. Fármacos como macrolídeos, clindamicina, cloranfenicol, estreptograminas e oxazolidinonas atuam na subunidade ribossomal 50S das bactérias, enquanto tetraciclina e aminoglicosídeos atuam na subunidade 30S (BEZERRA, 2022; LIU *et al*, 2022).

3.5.3 Interferência na síntese de ácido nucleico

Esses fármacos atuam nas enzimas DNA girase e topoisomerase IV bacteriana, e inibem também a topoisomerase, apenas em concentrações muito

elevadas, a rifampicina por exemplo, são inibidoras da RNA-polimerase, que se liga às cadeias peptídicas de forma não-covalente e atrapalha o início do processo de transcrição do DNA (TEIXEIRA; FIGUEIREDO; FRANÇA, 2019).

No contexto das drogas antifúngicas, a flucitosina é um fármaco que também age inibindo a síntese de DNA. Essa substância caracteriza-se por ser um análogo de nucleosídeo, cuja metabolização resulta nos compostos monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina e trifosfato de fluorouridina, os quais inibem a síntese do RNA e DNA fúngico, respectivamente (LEVINSON *et al*, 2022).

3.5.4 Inibição da síntese de folato

O sulfametoxazol associado com o trimetoprim é o antimicrobiano mais amplamente utilizado dessa classe. Cada uma dessas drogas causa o bloqueio de uma etapa do metabolismo do ácido fólico, o sulfametoxazol bloqueia a enzima di-hidropteroatosintetase, presente somente em bactérias, e o trimetoprim inibe a di-hidrofolatoredutase, ambas enzimas atuam na via de biossíntese de um importante cofator que fornece carbono para a síntese de bases pirimidínicas constituintes dos ácidos nucleicos (SCHERER; BOTONI; COSTA-VAL, 2016).

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo descritivo, quantitativo e qualitativo sobre a comparação “in vitro” da ação antimicrobiana do óleo de Rosa Mosqueta, obtido a partir do gruto da *Rosa canina* e de fármacos antibióticos sobre as espécies bacterianas *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* e a levedura *Candida albicans*.

4.2 LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA

Será realizado no laboratório de microbiologia da ITPAC - Porto Nacional entre o período de fevereiro a março de 2023.

4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população analisada será composta por bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e leveduras, sendo a amostra composta pelas cepas de *Staphylococcus aureus* (cod), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* e *Candida albicans*.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todas as cepas das espécies de *Staphylococcus aureus* (NEWP-0038), *Pseudomonas aeruginosa* (NEWP-0053), *Enterococcus faecalis* (NEWP-0012) e *Candida albicans* (NEWP-0031)

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Todas as outras cepas das espécies de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* e *Candida albicans* ou de quaisquer outras espécies de microrganismos existentes.

4.6 VARIÁVEIS

Serão utilizadas como variáveis para a realização do estudo o óleo de Rosa Mosqueta e os antibióticos com ação contra os microrganismos Gram-positivos (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*), Gram-negativos (*Pseudomonas aeruginosa*) e leveduras (*Candida albicans*).

4.7 PROCEDIMENTOS

4.7.1 Óleo de Rosa Mosqueta

Será utilizado o óleo de rosa mosqueta extraído do fruto da *Rosa canina*, Farmax®.

4.7.2 Microrganismos

Serão utilizadas cepas bacterianas e fúngicas de referência, utilizadas como padrão para controle de qualidade em laboratórios de microbiologia e testes de suscetibilidade a antimicrobianos, comercializada pela empresa NEWProv. O microrganismo encontra-se estabilizado em discos liofilizados numa concentração acima de 100.000UFC/mL. Serão utilizadas bactérias das espécies *Staphylococcus aureus* (NEWP-0038), *Pseudomonas aeruginosa* (NEWP-0053), *Enterococcus faecalis* (NEWP-0012) e leveduras da espécie *Candida albicans* (NEWP-0031).

Os discos contendo os microrganismos serão revitalizados através dos seguintes procedimentos: com uma pinça flambada e resfriada, o disco será removido assepticamente do seu frasco de origem e colocado em 3mL de caldo nutritivo BHI (Brain Heart Infusion). O tubo será identificado e incubado a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ até turvação visível (2h – 3h). Após, com auxílio de uma alça calibrada de 100 microlitros, serão inoculados os microrganismos em placas de meios nutritivos não seletivos (Ágar Nutriente e Sabouraud) pela técnica de esgotamento e novamente serão incubados a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 24h.

4.7.3 Testes de sensibilidade antimicrobiana in vitro - antibiograma e antifungigrama (Método de difusão com discos de Bauer e Kirby)

Preparação de placas e meios de cultura: o meio de Ágar Mueller-Hinton (MH) deve ser preparado previamente fundido, esterilizado e resfriado a 45-50°C. Em seguida, deve ser derramada em placa de Petri de 150mm de diâmetro até atingir uma espessura de aproximadamente 4mm.

Preparação do inóculo: As culturas puras de bactérias *S. aureus* (NEWP-0038), *P. aeruginosa* (NEWP-0053), *E. faecalis* (NEWP-0012) e fungos *C. albicans* (NEWP-0031) serão cultivadas em caldo nutritivo a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 24h após a revitalização, tempo suficiente para que a suspensão apresente turbidez moderada.

Discos impregnados por antibióticos e óleo de Rosa Mosqueta: A sensibilidade das cepas bacterianas frente ao antibiograma será realizada utilizando o sistema de multidiscos da marca DME (POLISENSIDISC – 15 Gram-negativo: Amicacina AMI 30, Amoxicilina/Ácido Clavulânico AMC 30 (20/10), Ampicilina AMP 10, Aztreonam ATM 30, Cefazolina CFZ 30, Cefepime CPM 30, Cefoxitina CFO 30, Ceftazidima CAZ 30, Ceftriaxona CRO 30, Ciprofloxacina CIP 05, Cloranfenicol CLO 30, Gentamicina GEN 10, Meropenem MPM 10, Sulfazotrim Sulfametoxazol/ Trimetoprim SUT 25, Tetraciclina TET 30; POLISENSIDISC - 15 Gram - positivo: Ampicilina AMP 10, Azitromicina AZI 15, Cefoxitina CFO 30, Ciprofloxacina CIP 05, Clindamicina CLI 02, Cloranfenicol CLO 30, Eritromicina ERI 15, Gentamicina GEN 10, Linezolida LNZ 30, Oxacilina OXA 01, Penicilina G PEN 10, Rifampicina RIF 05, Sulfazotrim Sulfametoxazol/ Trimetoprim SUT 25, Tetraciclina TET 30, Vancomicina VAN 30); e a sensibilidade das cepas fúngicas frente ao antifungigrama será realizada utilizando discos com antifúngicos da marca CECON (papel absorvente de 5mm de diâmetro impregnados com: Nistatina 100U.I., Anfotericina-B 100mcg, Cetoconazol 50mcg, Miconazol 50mcg, Itraconazol 10mcg, Fluconazol 25mcg, Clotrimazol 50mcg e Econazol 50mcg). A avaliação da sensibilidade frente ao óleo de Rosa Mosqueta será feita de maneira similar, com discos de papel absorvente estéril de 5mm de diâmetro impregnados com o óleo.

Inoculação das placas: Swabs estéreis de algodão serão mergulhados nas suspensões bacterianas e fúngicas e o excesso será removido pressionando o algodão contra a parede do tubo. As suspensões bacterianas e fúngicas serão semeadas de maneira uniforme sobre a superfície estéril do Ágar MH e os discos de antifúngicos ou impregnados com óleo de rosa mosqueta serão distribuídos espaçadamente sobre o inóculo.

Incubação: As placas de antibiograma serão incubadas sob condições aeróbicas, numa temperatura constante na faixa de $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 24h.

Resultados: Os halos de inibição do crescimento serão mensurados com o auxílio de paquímetro e comparados, classificando então, os microrganismos como resistentes ou sensíveis aos diferentes produtos avaliados. Para a análise da sensibilidade aos antibióticos, será usada a tabela padrão fornecida pelo sistema de discos das empresas NEWProv e CECON, os halos de inibição provenientes do óleo de Rosa Mosqueta serão comparados aos dos fármacos antibióticos que apresentarem ação de inibição do crescimento das bactérias *S. aureus*, *P.*

aeruginosa, *E. faecalis* e fungo *C. albicans*. Serão realizadas 3 repetições do procedimento.

4.8 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados serão apresentados como média + erro padrão da média (EPM). Os resultados serão expressos em gráficos ou tabelas, após serem avaliados estatisticamente por meio de: teste pareado de Wilcoxon ou por ANOVA Kruskal-Wallis, seguido de teste de Dunn ou por One-Way ANOVA/Bonferroni ou por Two-Way ANOVA. O nível de significância será estabelecido em $p < 0,05$. As análises serão feitas utilizando o GraphPadPrism 4.0 Software.

5 DELINEAMENTO DA PESQUISA

A pesquisa será realizada através de experimentos *in vitro*, utilizando o método de difusão em disco no laboratório de microbiologia da ITPAC/Porto Nacional para a avaliação da atividade antimicrobiana do óleo de rosa mosqueta. A população analisada será composta por bactérias Gram-positivas das espécies de *Staphylococcus aureus* (NEWP-0038) e *Enterococcus faecalis* (NEWP-0012), bactérias Gram-negativas da espécie *Pseudomonas aeruginosa* (NEWP-0053) e leveduras da espécie *Candida albicans* (NEWP-0031). Discos impregnados com óleo de rosa mosqueta serão inseridos em placas de Petri contendo culturas microbianas e sua ação será comparada, por meio da mensuração dos halos de inibição, à de diferentes fármacos antibacterianos e antifúngicos que serão impregnados em discos e testados nas mesmas culturas. Após a realização dos testes, os dados coletados serão transcritos e organizados, submetidos a testes estatísticos e interpretados.

6 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa não será necessário ser submetido ao Conselho de Ética em Pesquisa (CEP), pois o estudo será realizado em espécies bacterianas e fúngicas obtidas de linhagem comercial pela empresa NEWProv; assim como o óleo de rosa mosqueta não será extraído de forma natural, sendo obtido por essência comercializada pela empresa Farmax.

6.1 RISCOS

Existe o risco individual e social de contaminação durante a manipulação e o cultivo dos microrganismos. No entanto, a equipe responsável pela pesquisa seguirá todos os procedimentos de biossegurança, como uso de equipamentos de proteção individual, lavagem das mãos, desinfecção das superfícies de trabalho e não utilização de adornos, em todo o manejo dos experimentos em laboratório, assim como a esterilização e o descarte correto dessas amostras.

6.2 BENEFÍCIOS

Oportunidade de descoberta de efeito antimicrobiano da planta rosa mosqueta contra importantes espécies de microrganismos multirresistentes, com alta prevalência no adoecimento humano. Possibilidade de obter uma opção alternativa ou coadjuvante na prevenção e/ou no tratamento das infecções causadas por bactérias das espécies *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa*, e por leveduras da espécie *Candida albicans*.

6.3 CRITÉRIOS PARA SUSPENDER OU ENCERRAR A PESQUISA

A pesquisa será interrompida na ocorrência de contaminação das cepas em uso, mediante indisponibilidade de materiais e/ou estrutura física laboratorial para dar continuidade ao estudo.

7 DESFECHO

7.1 DESFECHO PRIMÁRIO

Com o presente estudo, deseja-se avaliar a ação antimicrobiana do óleo essencial de Rosa Mosqueta sobre o crescimento *in vitro* de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* e *Candida albicans* pelo método de difusão em disco e espera-se comprovar a eficácia deste óleo na inibição do crescimento bacteriano e fúngico.

7.2 DESFECHO SECUNDÁRIO

Visto que as plantas medicinais são utilizadas por diversas indústrias, como a farmacêutica, devido seu alto potencial medicinal terapêutico, agindo como agentes antimicrobianos, acredita-se que ao término desta pesquisa será possível a comprovação da ação antimicrobiana e antifúngica do óleo essencial de rosa mosqueta e após a realização de estudos *in vivo*, poderá ser usado como opção alternativa ou coadjuvante no tratamento antibacteriano e antifúngico. A finalidade deste estudo é apresentar os resultados sob a forma de publicação, e os dados servirão para orientar a sociedade sobre os benefícios do óleo essencial de Rosa Mosqueta no tratamento antimicrobiano.

8 ORÇAMENTO

Tabela 1 - Orçamento dos recursos gastos com a pesquisa

CATEGORIA: GASTOS COM RECURSOS MATERIAIS			
Quantidade	Descrição de Produtos/Serviços	Valor Unitário	Valor Total
100 unidades	Swabs estéreis	R\$ 0,80	R\$ 80,00
1 L	Água destilada estéril	R\$ 10,00	R\$ 10,00
1 unidade	Óleo de rosa mosqueta Farmax®	R\$ 20,70	R\$ 20,70
1 unidade	<i>Enterococcus faecalis</i> (NEWP 0012)	R\$ 131,00	R\$ 131,00
1 unidade	<i>Staphylococcus aureus</i> (NEWP-0038)	R\$ 131,00	R\$ 131,00
1 unidade	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (NEWP-0053)	R\$ 131,00	R\$ 131,00
1 unidade	<i>Candida albicans</i> (NEWP-0031)	R\$ 131,00	R\$ 131,00
50 gramas	Caldo nutritivo BHI	R\$ 51,13	R\$ 51,13
50 gramas	Caldo nutritivo Nutriente	R\$ 45,47	R\$ 45,47
50 gramas	Ágar Mueller Hinton	R\$ 59,90	R\$ 59,90
500 ML	Soro fisiológico	R\$ 6,00	R\$ 6,00
1 unidade	Escala McFarland	R\$ 68,00	R\$ 68,00
1 unidade	POLISENSIDISC – 15 Gram-negativo	R\$ 7,26	R\$ 7,26
1 unidade	POLISENSIDISC – 15 Gram-positivo	R\$ 7,26	R\$ 7,26
8 unidades	Discos com antifúngicos (CECON)	R\$ 3,60	R\$ 28,80

1 caixa	Filtro de papel qualitativo 18,5 cm de diâmetro	R\$ 18,90	R\$ 18,90
1 pacote	Resma de folha A4	R\$ 25,00	R\$ 25,00
200 páginas	Fotocópias e Impressões	R\$ 0,25	R\$ 50,00
10 unidades	Canetas	R\$ 1,00	R\$ 10,00
CATEGORIA: GASTOS COM RECURSOS HUMANOS			
Quantidade	Descrição de Produtos/Serviços	Valor Unitário	Valor Total
10 litros	Combustível	R\$ 5,90	R\$ 59,00
30 refeições	Alimentação	R\$ 18,00	R\$ 540,00
CATEGORIA: FINANCIAMENTO TOTAL DA PESQUISA			
Categorias			Valor Total
Gastos com recursos materiais			R\$ 1.012,42
Gastos com recursos humanos			R\$ 599,00
Valor total			R\$ 1611,42

Fonte: Elaborada pelos autores.

As despesas para realização do projeto de pesquisa serão custeadas pelos acadêmicos pesquisadores de graduação de Medicina do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos do município de Porto Nacional - TO.

9 CRONOGRAMA

Tabela 2 – Cronograma das atividades da pesquisa

ATIVIDADES	2022				2023				
	AGO	SET	OUT	NOV	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN
Escolha do tema	X								
Pesquisa bibliográfica	X	X							
Elaboração do projeto	X	X	X						
Encontros com a orientadora	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Apresentação do projeto				X					
Levantamento dos dados					X	X			
Análise dos resultados						X	X		
Elaboração do artigo						X	X	X	
Revisão do artigo								X	
Submissão do artigo									X

Fonte: Elaborada pelos autores.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Nota técnica GVIMS/GGTES Nº 07/2021** - Critérios diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS): notificação nacional obrigatória para o ano de 2022. Brasília: ANVISA, 2021.

ASOKAN, GOVINDARAJ V. et al. WHO Global Priority Pathogens List: A Bibliometric Analysis of Medline-PubMed for Knowledge Mobilization to Infection Prevention and Control Practices in Bahrain. **Oman medical journal**, Muscat, v.34, n. 3, p.184-193, mai. 2019.

BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia**. 2013. 42f. Dissertação (de mestrado), Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia Faculdade de Ciências e Tecnologia da Saúde, 2013.

BENNETT J., DOLIN R., BLASER M. **Manual de Doenças Infecciosas**. Rio de Janeiro Guanabara Koogan, 2019.

BEZERRA, L. P. **Atividade antibiofilme de peptídeos sintéticos: mecanismos de ação e aplicações na saúde**. 2022. 112 f. Dissertação (mestrado em Bioquímica) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2022.

BHATTACHARYA S., SAE-TIA S., FRIES B. C. Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. **Antibióticos**. V. 9, ed. 6, p. 312. 2020.

BRAGA, A. O. **Análise *in silico* do complexo YCBB-PBP5 mediador de resistência a β -lactâmicos**. 2021. 66 f. Dissertação (mestrado em ciências biológicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2021.

BRESCINI, L. *et al.* Candidemia in Internal Medicine: Facing the New Challenge. **Mycopathologia**, v. 187, n. 2-3, p. 181–188, mar. 2022.

BRITO, M. P.; NAUE, C. R. Demand for microbiological cultures and prevalence of microorganisms in a university hospital from the Pernambuco state. **Rev Fund Care**, v. 13. p. 17-26, jan/dez, 2021.

BRUNTON, L. L.; KNOLLMANN, B. C. **Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics**. 13^a ed. New York: McGraw-Hill, 2017.

CERDEIRA, CLÁUDIO DANIEL et al. Explorando os estresses oxidativo e nitrosativo contra fungos: um mecanismo subjacente à ação de tradicionais antifúngicos e um potencial novo alvo terapêutico na busca por indutores oriundos de fontes naturais. **Revista Colombiana de Ciências Químico-Farmacêuticas**, v. 50, n. 1, p. 100-157, 2021.

CHEUNG, G.; BAE, J. S.; OTTO, M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. **Virulence**. v. 1, n. 12, p. 547-569, 2021.

CUSSOLIM, PHYLIPE ADRIAN et al. Mecanismos de resistência do *Staphylococcus aureus* a antibióticos. **Revista faculdades do saber**, Mogi Guaçu, v. 6, n. 12, p. 831-843, 2021.

DA SILVA, JOELMA MARIA DOS SANTOS et al. Características classificação e patogenicidade do *Staphylococcus aureus*. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 2, p. 54-54, 2021.

DAIKOS, G. L., et al. Review of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. **Antibiotics**, Basel, v.10, n. 9, p. 1-24, set. 2021.

EGAN, A. J. F.; ERRINGTON, J.; VOLLMER, W. Regulation of peptidoglycan synthesis and remodelling. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 8, p. 446-460, 2020.

GILMORE, M. S. et al. Genes Contributing to the Unique Biology and Intrinsic Antibiotic Resistance of *Enterococcus faecalis*. **mBio**, v.11, n. 6, pp. 1-28, nov/dez, 2020.

GIRARDELLO, R.; GALES, A. C. Resistência às polimixinas: velhos antibióticos, últimas opções terapêuticas. **Revista de Epidemiologia e Controle da Infecção**. v. 2, n. 2, p. 66-9, 2012.

KAYE, K. S. et al. Agents of Last Resort: Polymyxin Resistance. **Infectious Disease Clinics of North America**. v. 30, n. 2, p. 391-414, jun. 2016.

KEITA, Kadiatou; DARKOH, Charles; OKAFOR, Florence. Secondary plant metabolites as potent drug candidates against antimicrobial-resistant pathogens. **SN Applied Sciences**, v. 4, n. 8, p. 1-10, 2022.

LEVINSON, W. et al. **Microbiologia Médica e Imunologia**: um manual clínico para doenças infecciosas. 15ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2022.

LIU, B-G. et al. Antimicrobial mechanisms of traditional Chinese medicine and reversal of drug resistance: a narrative review. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 26, n. 15, p. 5553-5561, 2022.

MAGILL, SHELLEY S. et al. Changes in prevalence of health care-associated infections in US hospitals. **New England Journal of Medicine**, Londres, v. 379, n. 18, p. 1732-1744, nov. 2018.

MULCAHY L.R., ISABELLA V.M., LEWIS K. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in disease. **Microbial Ecology**. v. 68, ed. 1, p.1 -12. 2014.

NUCCI, G. **Tratado de Farmacologia Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

NURDIN R. S. C., *et al.* Candidíase cutânea causada por *Candida Kefyr*. **The Pan African medical jornal**. v. 38, p. 178, 2021.

RAMÍREZ-MURILLO, A. C., OSORIO, M. J. A.; BACH-FAIG, A. Interacciones entre antibióticos y alimentos. Riesgo de resistencias antimicrobianas. **Rev Esp Nutr Comunitaria**, Madrid, v. 28, n. 2, 2022.

RANG, H. P. *et al.* **Rang & Dale's Pharmacology**. 9. ed. London: Elsevier Churchill Livingstone, 2018.

SADEGHI, G. *et al.* Cutaneous candidiasis in Tehran-Iran: from epidemiology to multilocus sequence types, virulence factors and antifungal susceptibility of etiologic *Candida* species. **Iranian journal of microbiology**, v. 11, n. 4, p. 267–279, 2019.

SCHERER C.B., BOTONI S.L., COSTA-VAL A.P. Mecanismos de ação de antimicrobianos e resistência bacteriana Antimicrobial. **Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária**. v4, ed.13, p. 12-20, 2016.

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE MATO GROSSO DO SUL (SES-MS). **Boletim epidemiológico de infecção relacionada à assistência à saúde 2ª edição** - dezembro/2021. Campo Grande: Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso do Sul, 2021.

SELAHVARZIAN, Amin *et al.* Medicinal Properties of *Rosa canina* L. **Herbal Medicines Journal (Herb Med J)**, Londres, v. 3, n. 1, p. 77-84, 2018.

SILVA, C. R., *et al.* Evaluation of interactions of silibinin with the proteins ALS3 and SAP5 against *Candida albicans*. **J. Health Biol Sci**, Fortaleza, v. 10, n. 1, pp.1-6, mai. 2022.

SOUZA, J. F.; DIAS, F. R.; ALVIM, H. G. O. Resistência bacteriana aos antibióticos. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, ano 5, n.10, jan.-jul., 2022.

TEIXEIRA A. R., FIGUEIREDO A. F. C., FRANÇA R. F. Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos. **Revista Saúde em Foco**. Edição nº 11, p. 853-875, 2019.

TORTORANO A. M., *et al.* Candidemia: evolução da resistência às drogas e novas abordagens terapêuticas. **Infection and drug resistance**. v. 14, p. 5543-5553, 2021.

VIEIRA, F. B.; CASTRO, C. S. A. Perfil de suscetibilidade de *Staphylococcus aureus* isolados a partir de celulares de estudantes universitários. **Diversitas Journal**, Santana do Ipanema, v. 6, n.1, pp. 713-731, jan./mar., 2021.

ZANDONÁ, J.; SOUZA, M A. Características microbiológicas, patogenicidade e viabilidade do *Enterococcus faecalis* e seu cultivo *in vitro* em pesquisas microbiológicas na área da Endodontia. **RFO**, Passo Fundo, v. 22, n. 2, p. 255 - 260, mai/ago. 2017.