



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE  
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA  
(ILACVN)**

**BIOTECNOLOGIA**

**RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE BACTÉRIAS ISOLADAS DE  
ANABOLIZANTES APREENDIDOS NA REGIÃO DE TRÍPLICE FRONTEIRA**

**THÁIS MIGLIORINI ANTUNES DA SILVA**

Foz do Iguaçu  
2025



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS  
DA VIDA E DA NATUREZA (ILACVN)**

**BIOTECNOLOGIA**

**RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE BACTÉRIAS ISOLADAS DE  
ANABOLIZANTES APREENDIDOS NA REGIÃO DE TRÍPLICE FRONTEIRA**

**THAÍS MIGLIORINI ANTUNES DA SILVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia

Orientador: Prof. Dra. Rafaella Costa Bonugli Santos

Foz do Iguaçu  
2025

THAÍS MIGLIORINI ANTUNES DA SILVA

**RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE BACTÉRIAS ISOLADAS DE  
ANABOLIZANTES APREENDIDOS NA REGIÃO DE TRÍPLICE FRONTEIRA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

**BANCA EXAMINADORA**



Documento assinado digitalmente

**RAFAELLA COSTA BONUGLI SANTOS**

Data: 01/09/2025 14:29:32-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Orientador (a): Prof. Dra. Rafaella Costa Bonugli Santos

**UNILA**



Documento assinado digitalmente

**MICHEL RODRIGO ZAMBRANO PASSARINI**

Data: 01/09/2025 14:13:18-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Michel Rodrigo Zambrano Passarini

**UNIIA**



Documento assinado digitalmente

**NATHALIA CORREA CHAGAS DE SOUZA**

Data: 01/09/2025 14:21:13-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dra. Nathália Corrêa Chagas de Souza

**EXTERNO**

Foz do Iguaçu, 08 de agosto de 2025.

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Rafella, sou grata por toda a orientação, paciência e disponibilidade ao longo desta jornada, os quais foram essenciais para o meu aprendizado e para a concretização deste trabalho. A Biotecnologia UNILA é, sem dúvida, privilegiada por contar com uma docente com tanto comprometimento com a ciência e o ensino.

À banca avaliadora, minha sincera gratidão pela disponibilidade e pela atenção dedicada a este trabalho.

Aos docentes de Biotecnologia, agradeço o comprometimento e a dedicação oferecidos ao longo do processo de formação acadêmica. Em especial, à professora e amiga Nathália, obrigada por cada momento de leveza e acolhimento ao longo da jornada.

À minha mãe, que representa a mais genuína forma de amor e dedicação. Seu apoio constante e orações silenciosas foram minha base nos momentos mais desafiadores. Acredito que ser mãe é, em grande parte, um ato de doação, e você doou tudo de si. Espero, um dia, poder retribuir com amor e gratidão tudo aquilo que recebi. Obrigada por ser meu maior exemplo e por acreditar em mim.

Ao meu pai, sou grata pelo carinho silencioso, pelos gestos diários de cuidado e por tudo o que me ensinou com atitudes.

À minha família. Ao meu bisavô, pelo amor e zelo imensuráveis. À Ge, por ter me criado de forma secundária, mas sempre com tanto carinho e presença. Ao meu Tutubarão, por ser meu maior companheiro.

Às minhas melhores amigas e amigos, Maria Clara, Giovana, Agne e Leonardo, obrigada por caminharem comigo desde sempre, por construírem comigo uma amizade sólida e verdadeira. Por estarem ao meu lado nas mais diversas fases da vida, por serem presença e apoio. Sou grata por ter vocês em minha vida desde sempre.

Ao meu namorado e companheiro, Pedro, obrigada por me apoiar nos dias difíceis, por acreditar em mim quando eu mesma duvidei e por celebrar comigo cada pequena vitória. E, claro, obrigada por me ouvir falar de biotecnologia mesmo sem entender nada. Aos meus sogros, por serem tão queridos comigo.

À minha melhor amiga da faculdade, Dayana Lunkes, agradeço todos os dias pelo momento em que nossos caminhos se cruzaram. Obrigada por cada conversa sem julgamentos, por cada risada sincera e pelas cervejinhas tomadas pós aula. Você fez a graduação em Biotecnologia mais suportável e feliz.

À minha primeira psicóloga, Andreia, talvez você não tenha dimensão do impacto que teve na minha vida. Obrigada por me ensinar que viver não é encontrar estabilidade,

mas acolher a instabilidade com leveza. Sou profundamente grata por tudo o que me ajudou a construir internamente.

Aos amigos do meu namorado, que hoje tenho a alegria de chamar também de meus amigos, obrigada por existirem e me acolherem tão bem. Vocês definitivamente tornaram minha morada em Foz mais leve.

À Universidade Federal, por me proporcionar acesso à educação pública, gratuita e de qualidade.

À Polícia Federal pela colaboração por meio da disponibilização das amostras que tornaram possível a realização deste trabalho.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>17</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>19</b>
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>20</b>
3.1 BACTÉRIAS PATOGÊNICAS E OPORTUNISTAS	20
3.2 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA	21
3.3 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS	23
3.4 ESKAPEE	25
3.4.1 <i>Enterococcus</i> spp.	27
3.4.2 <i>Staphylococcus</i> spp.	28
3.4.3 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	28
3.4.4 <i>Acinetobacter baumannii</i>	29
3.4.5 <i>Pseudomonas</i> spp.	29
3.4.6 <i>Enterobacter</i> spp.	30
3.4.7 <i>Escherichia coli</i>	
3.5 ANABOLIZANTES E A COMERCIALIZAÇÃO IRREGULAR: RISCOS E IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE	34
<b>4. JUSTIFICATIVA</b>	<b>36</b>
<b>5. METODOLOGIA</b>	<b>37</b>
5.1 ISOLADOS BACTERIANOS	37
5.2 TESTE DE SENSIBILIDADE POR MÉTODO DE DISCO-DIFUSÃO	37
5.2.1 Preparação das Amostras e Meios	37
5.2.2 Preparação dos Inóculos	37
5.2.3 Inoculação nas Placas de Ágar MH e Antibiograma	39
5.2.4 Incubação das Placas e Avaliação dos Halos de Inibição	40
5.2.5 Tratamento de Dados	40
<b>6. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>40</b>
6.1 RESULTADO DO ANTIBIOGRAMA	42
6.2 RESISTÊNCIA	45
6.3 ANÁLISE DE ISOLADOS BACTERIANOS COM RESULTADOS ATÍPICOS NOS TESTES DE SENSIBILIDADE A ANTIMICROBIANO	52
<b>7. CONCLUSÕES</b>	<b>58</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>59</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> - Mecanismos bacterianos de resistência a agentes antimicrobianos	24
<b>FIGURA 2</b> - Esquema patogênico dos seis patótipos de <i>E. coli</i>	34
<b>FIGURA 3</b> - Disposição dos discos de antibióticos nas placas de Petri utilizadas para o teste de antibiograma	39
<b>FIGURA 4</b> - Registro fotográfico do isolado SS 1.3.1 com perfil multirresistente	44
<b>FIGURA 5</b> - Registro fotográfico dos isolados bacterianos com perfil de resistência (seta) ao antibiótico eritromicina (ERI).	47
<b>FIGURA 6</b> - Registro fotográfico do isolado NA 16.1.2.1 resistente à eritromicina.	49
<b>FIGURA 7</b> - Isolados bacterianos inespecíficos resistentes (seta) aos fármacos sulfazotrim (SUT) e penicilina (PEN).	50
<b>FIGURA 8</b> - Caso inconclusivo observado no isolado SS 1.1.2.	52
<b>FIGURA 9</b> - Caso inconclusivo observado no isolado NA 16.1.2.1.	53
<b>FIGURA 10</b> - Caso inconclusivo observado no isolado SDA 23.1.1.	55
<b>FIGURA 11</b> - Caso inconclusivo observado no isolado NA 29.2.2.	56

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1</b> - Resumo das principais bactérias resistentes e suas classes de antimicrobianos	22
<b>QUADRO 2</b> - Resumo dos fatores de virulência conhecidos dos organismos ESKAPE	25
<b>QUADRO 3</b> - Mecanismo de patogênese e síndrome clínica típica dos patótipos de <i>Escherichia coli</i>	31
<b>QUADRO 4</b> - Definições dos principais fatores de Virulência de <i>E. coli</i>	33
<b>QUADRO 5</b> - Especificações dos antibióticos.	40

**LISTA DE TABELAS**

**TABELA 1** - Diâmetro dos halos de inibição em mm obtidos nos testes de sensibilidade para os 41 isolados provenientes de anabolizantes apreendidos pela Polícia Federal 42

**TABELA 2** - Frequência total de resistência observada por antibióticos entre os 41 isolados avaliados 45

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

EAAs	ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS
RAM	RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA
EPEC	ENTEROPATOGÊNICAS
ETEC	ENTEROTOXIGÊNICAS
EIEC	ENTEROINVASIVAS
EHEC	ENTEROHEMORRÁGICAS
EAEC	ENTEROAGREGATIVAS
DAEC	DIFUSO-ADETENTES
SSTIs	INFECÇÕES DA PELE E TECIDOS MOLES
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> RESISTENTE À METICILINA
GLASS	SISTEMA GLOBAL DE VIGILÂNCIA DA RESISTÊNCIA E USO DE ANTIMICROBIANOS
EUCAST	<i>EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING</i>
CLSI	<i>CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE</i>
ANVISA	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
TSA	TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS
SS	<i>Salmonella Shigella</i>
MAC	MACCONKEY
BHI	<i>BRAIN HEART INFUSION</i>
MH	<i>MUELLER-HINTON</i>
MHB	<i>MUELLER-HINTON BROTH</i>
SUT	SULFAZOTRIM
CFL	CEFALOTINA
TET	TETRACICLINA
LVX	LEVOFLOXACINA
LNZ	LINEZOLIDA
VAN	VANCOMICINA
PEN	PENICILINA
ERI	ERITROMICINA

## RESUMO

O uso indiscriminado de esteroides anabolizantes androgênicos (EAAs) de origem desconhecida, sobretudo por via injetável, representa uma ameaça crescente à saúde pública, não apenas pelo risco de contaminação microbiológica, mas também pela potencial presença de microrganismos com perfis de resistência a antimicrobianos. As condições precárias de manipulação e armazenamento desses produtos ilegais podem favorecer a presença de bactérias, cuja interação com os compostos químicos presentes pode promover a seleção de cepas resistentes, ampliando os riscos tanto para os usuários quanto para o meio ambiente. O presente trabalho teve como objetivo verificar o perfil de resistência antimicrobiana de bactérias isoladas de anabolizantes apreendidos pela Polícia Federal no município de Foz do Iguaçu, região da tríplice fronteira entre Brasil, Argentina e Paraguai e preservadas na Coleção de Cultura de Microrganismos de Importância Biotecnológica e Ambiental, CCMIBA, da Unila. Para a análise, foram realizados testes de sensibilidade pelo método de disco-difusão frente a oito antibióticos com diferentes espectros de ação: Cefalotina (CFL), Eritromicina (ERI), Levofloxacina (LVX), Linezolida (LNZ), Penicilina G (PEN), Sulfazotrim (SUT), Tetraciclina (TET) e Vancomicina (VAN). Como os isolados bacterianos ainda não foram identificados em nível de espécie, os diâmetros dos halos foram apresentados como dados descritivos, sendo interpretados de forma preliminar, destacando apenas os isolados resistentes. Dentre os 41 isolados analisados, a eritromicina foi o antibiótico com o maior número de casos de resistência (17), seguida por sulfazotrim (10) e penicilina G (9), com predomínio de resistência entre bactérias Gram-positivas. Além disso, 15 isolados apresentaram padrões de crescimento atípicos ou inconclusivos, possivelmente relacionados à contaminação, ou resistência intrínseca, e deverão ser reavaliados futuramente. A presença de microrganismos potencialmente patogênicos e multirresistentes nesses produtos reflete práticas inadequadas de fabricação e representa uma preocupação crescente no contexto da disseminação global da resistência antimicrobiana. Assim, o monitoramento de produtos irregulares resistentes merecem atenção e destaque, pelos possíveis impactos na saúde da população, e devem ser considerados nas políticas públicas.

**Palavras-chave:** bactérias; resistência antimicrobiana; anabolizantes; saúde pública.

## ABSTRACT

The indiscriminate use of anabolic-androgenic steroids (AAS) of unknown origin, especially via injection, poses a growing threat to public health, not only due to the risk of microbiological contamination but also because of the potential presence of microorganisms with antimicrobial resistance profiles. The precarious conditions of handling and storage of these illegal products may favor the presence of bacteria, whose interaction with the chemical compounds present can promote the selection of resistant strains, increasing risks both for users and for the environment. The present study aimed to assess the antimicrobial resistance profile of bacteria isolated from anabolic steroids seized by the Federal Police in the municipality of Foz do Iguaçu, in the tri-border region between Brazil, Argentina, and Paraguay, and preserved in the Microorganisms of Biotechnological and Environmental Importance Culture Collection (CCMIBA) at Unila. For the analysis, susceptibility tests were performed using the disk diffusion method against eight antibiotics with different spectra of action: Cephalothin (CFL), Erythromycin (ERI), Levofloxacin (LVX), Linezolid (LNZ), Penicillin G (PEN), Sulfamethoxazole-Trimethoprim (SUT), Tetracycline (TET), and Vancomycin (VAN). Since the bacterial isolates have not yet been identified at the species level, the inhibition zone diameters were presented as descriptive data and preliminarily interpreted. Among the 41 isolates analyzed, erythromycin showed the highest number of resistance cases (17), followed by sulfamethoxazole-trimethoprim (10) and penicillin G (9), with resistance predominantly observed among Gram-positive bacteria. In addition, 15 isolates exhibited atypical or inconclusive growth patterns, possibly related to contamination or intrinsic resistance, and will require future reassessment. The presence of potentially pathogenic and multidrug-resistant microorganisms in these products reflects inadequate manufacturing practices and represents a growing concern in the context of the global spread of antimicrobial resistance. Therefore, the monitoring of irregular and resistant products deserves attention and emphasis, due to their potential impacts on public health, and should be taken into account in public policies.

**Keywords:** bacterias; antimicrobial resistance; anabolic steroids; public health.

## 1. INTRODUÇÃO

A comercialização irregular de anabolizantes representa uma preocupação para a saúde pública, visto que, o aumento expressivo na apreensão deste tipo de substância entre 2022 e 2023, foi dez vezes superior ao período anterior (ÁLVARO, 2023), evidencia a crescente comercialização ilícita desses produtos, especialmente na região da tríplice fronteira entre Brasil, Argentina e Paraguai. Essa localidade é reconhecida como um dos principais pontos de contrabando de diversos produtos ilícitos, incluindo esteróides anabólicos androgênicos (EAAs). A análise de produtos apreendidos indicou composição adulterada, produtos não incluídos no rótulo ou produtos de padrão insatisfatório (FURDE; MCKAY; DUNN, 2020). A ausência de fiscalização rigorosa e o fácil acesso a esses compostos favorecem sua circulação no mercado clandestino, onde são comercializados sem regulamentação e controle de qualidade, o que contribui para a contaminação microbiológica e os danos associados ao seu uso (KLEINSCHMITT; AZEVEDO; CARDIN, 2014).

O uso de anabolizantes contaminados pode acarretar graves consequências para a saúde dos consumidores. Sem o devido controle de qualidade, esses produtos contribuem para a disseminação de microrganismos patogênicos e oportunistas. Sua administração pode causar desde infecções cutâneas até doenças sistêmicas severas, sobretudo em indivíduos imunocomprometidos (CÂMARA, 2023). Nesse contexto, a identificação de microrganismos presentes nestes compostos apreendidos e a avaliação de sua suscetibilidade a antimicrobianos são fundamentais para compreender os riscos de seu consumo e estabelecer medidas preventivas eficazes, especialmente considerando o impacto da resistência microbiana na eficácia dos tratamentos disponíveis.

A resistência antimicrobiana (RAM) é um dos maiores desafios da medicina moderna, sendo um problema global de saúde pública pela sua ameaça à eficácia de tratamentos médicos (MONTEIRO et al., 2024). O uso indiscriminado de antibióticos, junto à exposição de microrganismos a ambientes sem controle sanitário, contribui para a seleção de cepas resistentes. Especialmente no caso de injetáveis, a possível presença de bactérias resistentes pode representar um risco ainda mais significativo, uma vez que infecções causadas por esses microrganismos podem não responder aos tratamentos

convencionais, exigindo abordagens terapêuticas mais complexas e onerosas para o sistema de saúde (SOUZA, 2017).

Diante desse cenário, este estudo buscou responder à seguinte questão: os isolados bacterianos de anabolizantes apreendidos pela Polícia Federal, na região da tríplice fronteira, apresentam resistência aos principais antimicrobianos disponíveis para tratamento de infecções humanas? A investigação dessa problemática permitirá avaliar o potencial risco microbiológico associado ao consumo desses produtos ilícitos. Assim, o presente trabalho avaliou a resistência a antimicrobianos de bactérias isoladas de anabolizantes apreendidos pela Polícia Federal e depositados na Coleção de Cultura de Importância Biotecnológica e Ambiental (CCMIBA) da UNILA, a fim de identificar a existência e extensão desse problema, destacando-o como uma questão de saúde pública a ser observada.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a resistência a antimicrobianos de bactérias isoladas de anabolizantes apreendidos pela Polícia Federal, na região da tríplice fronteira Brasil, Argentina e Paraguai, identificando os potenciais riscos à saúde pública associados ao uso desses produtos contaminados.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Reativar as linhagens de bactérias isoladas de anabolizantes ilegais preservadas na Coleção CCMIBA da Unila.
- Preparar os meios de cultura adequados, conforme especificações técnicas, assegurando condições padronizadas para o teste de sensibilidade antimicrobiana.
- Padronizar os inóculos bacterianos garantindo uniformidade na concentração celular utilizada nas análises.
- Realizar a inoculação padronizada das amostras bacterianas nas placas de ágar Mueller-Hinton, e aplicar os discos de antibióticos selecionados.
- Mensurar os halos de inibição formados ao redor dos discos antimicrobianos e interpretar os resultados com base nos pontos de corte clínicos estabelecidos pelo EUCAST.
- Avaliar a ocorrência e o perfil de resistência antimicrobiana dos isolados bacterianos, fornecendo dados sobre sua suscetibilidade frente aos antimicrobianos testados.
- Discutir os perfis de resistência observados nos isolados bacterianos obtidos de anabolizantes apreendidos, destacando a importância da vigilância microbiológica, em função do alto risco de contaminações e da presença de microrganismos resistentes em anabolizantes não regulamentados.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 BACTÉRIAS PATOGÊNICAS E OPORTUNISTAS

O domínio das Bactérias abrange microrganismos unicelulares procariontes, caracterizados pela ausência de núcleo e organelas membranosas, sendo assim, o cromossomo circular é localizado no nucleóide, onde o material genético permanece livre no citoplasma. Ademais, é possível observar a presença de uma parede celular composta por peptidoglicano, o que permite diferenciá-las em Gram-positivas e Gram-negativas, visto que a principal diferença é a espessura das camadas de peptidoglicano e a presença ou ausência de uma membrana externa. Desta maneira, as bactérias gram-positivas apresentam uma camada espessa de peptidoglicano e ausência de membrana externa, enquanto as gram-negativas são compostas de uma fina camada de peptidoglicano e uma membrana externa, a qual é constituída de uma bicamada de lipopolissacarídeos (WERTH, 2024).

As bactérias patogênicas são aquelas capazes de causar doenças em seres humanos, animais ou plantas, pois apresentam fatores de virulência que permitem invadir tecidos, evadir a resposta imune e produzir toxinas (MADIGAN et al., 2021; TORTORA, FUNKE & CASE, 2020).

Em contraste com as patogênicas obrigatórias, as oportunistas fazem parte, em muitos casos, da microbiota normal do hospedeiro, vivendo em equilíbrio sem causar danos. Contudo, em situações de imunossupressão, comprometimento das barreiras naturais de defesa ou desequilíbrios ambientais, esses microrganismos podem se tornar patogênicos e provocar infecções (PRESCOTT, HARLEY & KLEIN, 2017; TORTORA, FUNKE & CASE, 2020). Dessa forma, essa dualidade é observada, por exemplo, em microrganismos como *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, que possuem mecanismos de virulência capazes de facilitar sua invasão e colonização. Em indivíduos saudáveis, essas bactérias podem causar infecções primárias, enquanto, em condições específicas, como imunossupressão, tornam-se oportunistas, em consequência da fragilidade que o hospedeiro se encontra, para se proliferar. Portanto, a gravidade e o potencial infeccioso desses patógenos estão diretamente relacionados ao estado imunológico do indivíduo e ao ambiente em que se encontram (RICCARDI et al., 2019).

### 3.2 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Define-se resistência antimicrobiana (RAM), quando microrganismos patogênicos, como bactérias, vírus, fungos e parasitas, sofrem mutações genéticas ao longo do tempo, e tornam-se resistentes aos tratamentos médicos, aos quais anteriormente eram suscetíveis. Como consequência, as infecções tornam-se mais difíceis de serem tratadas, favorecendo a disseminação de cepas mais resistentes e virulentas. Diante disso, reduzem a eficácia dos medicamentos atuais utilizados, tornando o tratamento dessas doenças mais complexo, representando uma ameaça à saúde global (WHO, 2021).

Nesse contexto, o Sistema Global de Vigilância da Resistência e Uso de Antimicrobianos o (GLASS), publicou em 2022, um relatório que fornece uma análise que estima que a resistência a medicamentos dos patógenos gram-negativos, como *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, deve aumentar até 2050, caso medidas eficazes de controle não sejam implementadas (WHO, 2022). A resistência antimicrobiana poderá levar a um aumento expressivo da mortalidade, atingindo até 10 milhões de óbitos anuais até 2050 (O'NEILL, 2016) (HO et al., 2024). No Brasil, estimativas indicam que os óbitos relacionados à resistência antimicrobiana podem atingir até 39 milhões de mortes até 2050, considerando que, atualmente, o país registra cerca de 137.900 mortes anuais associadas à RAM (BRASIL, Ministério da Saúde, 2022).

O monitoramento contínuo de microrganismos resistentes é fundamental para compreender a dinâmica da resistência antimicrobiana e orientar estratégias de controle mais eficazes. Programas de vigilância permitem identificar precocemente padrões emergentes de resistência, acompanhar a disseminação de cepas multirresistentes e fornecer subsídios para a atualização de protocolos terapêuticos. Além disso, tais iniciativas promovem o emprego criterioso de antimicrobianos e auxiliam na formulação de políticas públicas de saúde, possibilitando uma resposta mais rápida frente a surtos, reduzindo os impactos clínicos associados à RAM (WHO, 2019; BRASIL, Ministério da Saúde, 2022).

O Quadro 1 apresenta um resumo das principais bactérias resistentes e suas respectivas classes de antimicrobianos, destacando a ineficácia de medicamentos como beta-lactâmicos, fluoroquinolonas e carbapenêmicos frente a patógenos de grande relevância clínica.

**QUADRO 1** - Resumo das principais bactérias resistentes e suas classes de antimicrobianos.

<b>Classe do antimicrobiano</b>	<b>Antimicrobiano</b>	<b>Bactéria</b>
Carbapenêmicos	Imipenem, Meropenem, Ertapenem	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae</i>
Glicopeptídeos	Vancomicina	<i>Enterococcus spp.</i>
Beta-lactâmicos	Meticilina, Penicilinas, Cefalosporinas, Ampicilina	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i>
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino, Norfloxacino	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Salmonella typhi</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i>
Macrolídeos	Clarithromicina, Eritromicina	<i>Helicobacter pylori</i>

Fonte: elaborado pelo autor, 2025.

Diante da relevância clínica e epidemiológica da resistência antimicrobiana, torna-se essencial empregar métodos padronizados e reprodutíveis para a avaliação da susceptibilidade bacteriana. Neste contexto, a metodologia de disco-difusão configura-se como um método qualitativo amplamente utilizado, baseado na difusão dos antimicrobianos no meio de uma cultura sólida. Discos impregnados com concentrações padronizadas dos fármacos são aplicados sobre a superfície do ágar previamente inoculada com o isolado bacteriano. Após incubação, forma-se um halo de inibição ao redor do disco, cuja dimensão indica o grau de susceptibilidade do microrganismo ao antimicrobiano testado (LI et al., 2023). A interpretação dos resultados é feita com base em pontos de corte definidos por entidades internacionais de referência, como o European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), permitindo a

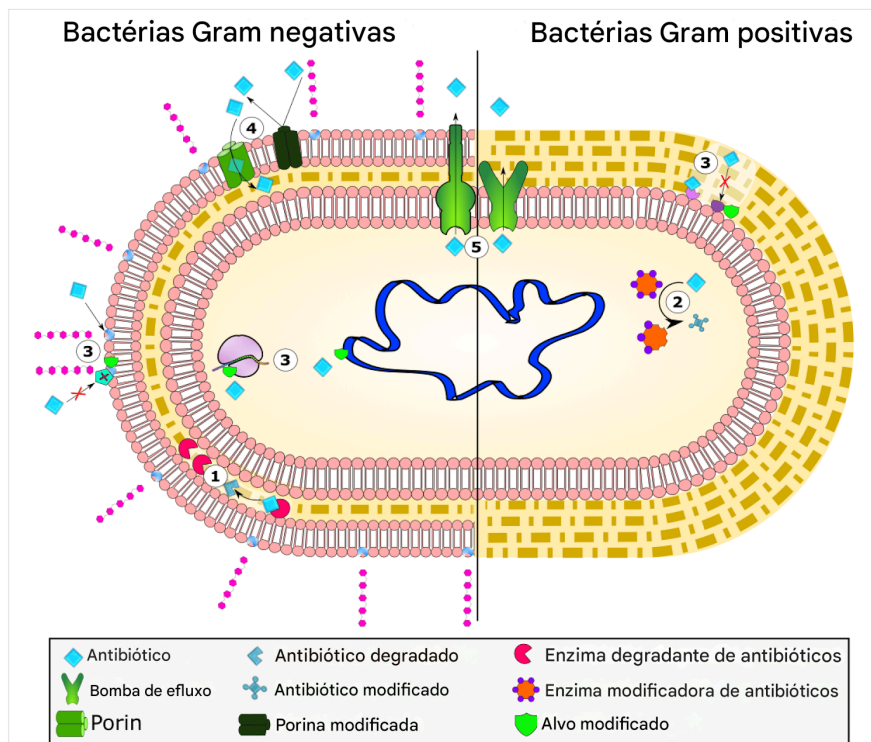
classificação dos isolados como sensíveis, intermediários ou resistentes (EUCAST, 2024 e 2020) (BISWAS et al., 2023).

### 3.3 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

Quanto aos mecanismos de resistência, os patógenos bacterianos desenvolveram diversas estratégias para colonizar e invadir o organismo do hospedeiro, sendo a colonização de tecidos, adesão, invasão e multiplicação celular, etapas fundamentais no processo de patogenicidade bacteriana (PIZARRO-CERDÁ; COSSART, 2006). A adesão permite que as bactérias se fixem às superfícies do hospedeiro, conferindo vantagem seletiva sobre a microbiota. Esse processo ocorre por meio de estruturas especializadas, como os pili ou fímbrias, que facilitam a ligação às células hospedeiras. Após essa fixação inicial, as bactérias podem se auto agregar, formando microcolônias, que em determinados gêneros, evoluem para biofilme, estruturas que oferecem maior proteção contra agentes antimicrobianos e a resposta imunológica do hospedeiro (RIBET; COSSART, 2015). Em seguida, ocorre a colonização dos tecidos, na qual as bactérias se estabelecem de forma mais estável, e iniciam sua multiplicação, permitindo a disseminação do patógeno para outros tecidos. Esse processo pode estar associado à liberação de toxinas e enzimas virulentas, que comprometem o sistema imunológico hospedeiro (SIEGEL; WEISER, 2015).

De acordo com VARELA, 2021, os microrganismos apresentam cinco principais sistemas de resistência, observados na Figura 1, que incluem (1) hidrólise enzimática, (2) modificações enzimáticas de antibióticos por transferência de grupo e processo redox, (3) modificações de alvos antibióticos, (4) redução da permeabilidade a antibióticos por modificações de porinas e (5) extrusão ativa de antibióticos por bombas de efluxo membrana.

**FIGURA 1** - Mecanismos bacterianos de resistência a agentes antimicrobianos.



Fonte: VARELA, M. F. et al.; 2021

As infecções adquiridas em ambiente hospitalar representam uma preocupação significativa para a saúde pública, principalmente devido ao aumento da resistência antimicrobiana. A exposição frequente nesses ambientes favorecem a seleção de microrganismos multirresistentes, tornando o tratamento dessas infecções cada vez mais complexo (SANTOS, 2004). Deste modo, estima-se que cerca de 70% das infecções hospitalares são causadas por microrganismos resistentes a múltiplas classes de antimicrobianos, resultando em internações prolongadas e aumento nas taxas de mortalidade (WHO, 2017).

### 3.4 ESKAPEE

As bactérias frequentemente associadas à sepse hospitalar, como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Acinetobacter spp.*, apresentaram resistência superior a 50%, o que compromete a eficácia dos antimicrobianos (OPAS, 2022). Em se tratando de infecções bacterianas, a Organização Mundial da Saúde em 2024, declarou em uma lista, os patógenos bacterianos prioritários, que corresponde a sigla ESKAPEE, que abrange espécies e gêneros multirresistentes: *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* e *Escherichia coli* (WHO, 2024).

Diante disso, as bactérias do grupo ESKAPEE apresentam diversos fatores de virulência que contribuem para a sua patogenicidade e resistência, incluindo mecanismos de adesão, produção de enzimas e toxinas, como hemolisadas, colagenases e fosfolipases, que contribui para a degradação de tecidos, evasão imunológica e disseminação do patógeno, transferência horizontal de genes que permite a troca de material genético entre diferentes cepas, promovendo a combinação de fatores de virulência, formação de biofilme e evasão do sistema imunológico, conforme o quadro 2 (VENKATESWARAN et al., 2023).

**QUADRO 2** - Resumo dos fatores de virulência conhecidos dos organismos ESKAPEE

Processo envolvido virulência	Bactérias	Molécula associada	Papel na patogênese	Genes
Adesão	<i>Enterococcus sp.</i>	Cápsula	Adere à matriz extracelular (MEC)	<i>cps (F, C, D, E, G, H)</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Proteínas de ligação à fibronectina A, B	Auxilia na adesão celular	<i>fnbA e fnbB</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Fímbrias do tipo I e III	Facilita a adesão	<i>fimA, fimH, mrkA, mrkD</i>
		Sistema de	Auxilia na	

		secreção de proteína tipo IV	secreção celular e colonização in vivo	<i>icmF1 e icmF2</i>
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Cápsula	Facilita adesão célula-célula	<i>pgl e pks</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pili tipo IV (TFP)	Facilita a adesão	<i>pilU</i>
	<i>Enterobacter sp.</i>	Sistema de secreção de proteína tipo VI	Auxilia na adesão a superfícies sólidas	<i>clpV1 e clpV2</i>
<b>Capacidade de produzir enzimas e toxinas</b>	<i>Enterococcus sp.</i>	Citolisina	Bacteriocina de dois peptídeos que forma poros	<i>cyLL-L, cyLL-S, cyLM, cyLB, e cyLA</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Hemolisinas $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ e $\delta$	Clivam eritrócitos	<i>hla, hlb, hld e hlg</i>
		Estafilocinase	Ativa o plasminogênio do hospedeiro	<i>sak</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Hemolisina	Cliva eritrócitos	<i>hly</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Enterotoxina	Forma poros na membrana celular	<i>toxA</i>	
<b>Capacidade de evadir o sistema imunológico</b>	<i>Enterococcus sp.</i>	Cápsula	Atua como barreira	<i>cps (F, C, D, E, G, H)</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Fator de aglutinação	Inibe a fagocitose	<i>clfA e clfB</i>
		Polissacarídeo capsular tipo I	Atua como barreira	<i>cap1</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Lipopolissacarídeo (LPS)	Liga-se ao complexo receptor CD14/TLR4/MD 2 das células	<i>lpx A, lpxC e lpxD</i>

			imunes	
<b>Transferência horizontal</b>	<i>Enterococcus sp.</i>	Pili	Facilita a conjugação	<i>efp, pilA e pilB</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Sortase A	Liga proteínas de superfície ao peptidoglicano	<i>srtA</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Sistema de secreção de proteína tipo VI	Facilita a conjugação	<i>clpV1 e clpV2</i>
<b>Capacidade de formar biofilme</b>	<i>Enterococcus sp.</i>	Substância de agregação	Aumenta a hidrofobicidade da superfície	<i>asa1, asp1 e asc10</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Fímbrias tipo III	Facilita a adesão	<i>Mrk (A, B, C, D, F)</i>
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Polissacarídeo capsular	Auxilia na formação de biofilme	<i>pgl e epsA</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pili tipo IV	Mantém o contato	<i>pilU</i>

Fonte: ADAPTADO de KATESWARAN et al., 2023

### 3.4.1 *Enterococcus spp.*

Pertencente ao filo Firmicutes e ao gênero *Enterococcus*, esse grupo de bactérias Gram-positivas faz parte da microbiota intestinal de humanos e animais. Embora geralmente comensais, espécies como *Enterococcus faecium*, possui papel clínico importante como agentes de infecções do trato urinário, endocardite, infecções intra-abdominais e bacteremias. Sua patogenicidade está associada à capacidade de formar biofilmes, aderir a tecidos epiteliais e adquirir genes de virulência que favorecem a evasão do sistema imunológico. Um aspecto de grande preocupação é sua notável resistência antimicrobiana, principalmente devido ao surgimento de enterococos resistentes à vancomicina (VRE), que dificultam o tratamento e restringem as opções terapêuticas disponíveis (DE OLIVEIRA et al., 2020).

### 3.4.2 *Staphylococcus spp.*

As bactérias do gênero *Staphylococcus*, pertencem ao filo Firmicutes, são caracterizadas como cocos gram-positivas e anaeróbias obrigatórias formadoras de esporos. Algumas espécies são consideradas comensais, pois fazem parte da microbiota intestinal humana. Porém, há também espécies patogênicas, que estão associadas a infecções de pele, do trato urinário, do coração e dos ossos (KEIM; HORSWILL, 2023) (BUSH, 2023).

Entre as espécies, *Staphylococcus aureus* destaca-se como uma das bactérias mais patogênicas desse gênero, sendo de grande importância clínica, devido à sua capacidade de causar infecções de pele e tecidos moles (SSTIs), pneumonia, meningite e septicemia. Apesar de os primeiros antibióticos terem sido eficazes no controle dessas infecções, a notável capacidade de adaptação e o desenvolvimento de múltiplos mecanismos de resistência tornaram a *S. aureus* uma das principais espécies envolvidas em infecções hospitalares resistentes. Deste modo, seus mecanismos de patogenicidade são amplos, variando desde a produção de toxinas e enzimas, que contribuem para tamanha virulência, até a invasão direta dos tecidos (SANTOS et al., 2007).

Além disso, a *S. aureus* possui a capacidade de formar biofilmes, tornando-se mais resistente à ação dos antimicrobianos e à resposta imune do hospedeiro. Sua adaptação ao ambiente hospitalar e a aquisição de genes de resistência por transferência horizontal dificultam ainda mais o desafio terapêutico (RBAC, 2022) (AMARAL et al., 2005). Atualmente, observa-se uma elevada resistência a diversos antimicrobianos, com destaque para a resistência à meticilina (MRSA), em consequência compromete a eficácia de antibióticos da classe beta-lactâmicos, como penicilina e cefalosporinas, no tratamento das infecções, devido à aquisição do gene *mecA* que codifica a proteína com baixa afinidade por esses antibióticos (DEURENBERG; STOBBERING, 2008) (AMARAL et al., 2005) (MIKLASINSKA-MAJDANIK, 2021) (EL MAMMERY et al., 2023) (MAHFOUZ et al., 2023).

### 3.4.3 *Klebsiella pneumoniae*

Inserida na ordem Enterobacteriales, filo Proteobacteria e pertencente ao gênero *Klebsiella*, a espécie *K. pneumoniae* é uma bactéria Gram-negativa encapsulada que

desempenha papel relevante em infecções nosocomiais. É responsável por pneumonia, infecções do trato urinário, septicemias e infecções de feridas, sobretudo em pacientes hospitalizados ou imunocomprometidos. Sua cápsula polissacarídica é um importante fator de virulência, conferindo proteção contra a fagocitose e aumentando a sobrevivência no hospedeiro. Além disso, a produção de sideróforos auxilia na aquisição de ferro essencial ao seu metabolismo. A resistência antimicrobiana é um dos maiores problemas relacionados a essa espécie, especialmente pela presença de cepas produtoras de carbapenemases (KPC), que conferem resistência a  $\beta$ -lactâmicos de amplo espectro e dificultam o manejo clínico (DE OLIVEIRA et al., 2020).

#### 3.4.4 *Acinetobacter baumannii*

*Acinetobacter baumannii* é uma bactéria Gram-negativa não fermentadora, classificada no filo Proteobacteria e pertencente ao gênero *Acinetobacter*, ocorrem tipicamente em pacientes hospitalizados ou com contato significativo com o sistema de saúde, sendo frequentemente associada a infecções hospitalares graves, como pneumonias associadas à ventilação mecânica, septicemias e infecções de feridas. Seu mecanismo patogênico oportunista se deve à elevada capacidade de sobrevivência em superfícies hospitalares, tolerância a condições adversas e habilidade de formar biofilmes. Além disso, apresenta ampla variedade de mecanismos de resistência antimicrobiana, incluindo bombas de efluxo, produção de  $\beta$ -lactamases e modificações de alvos moleculares, o que confere ao microrganismo um perfil multirresistente tornando-o, um grande desafio terapêutico e epidemiológico em ambiente hospitalar (DE OLIVEIRA et al., 2020).

#### 3.4.5 *Pseudomonas* spp.

*Pseudomonas* é um gênero de bactérias oportunistas que abrange bacilos gram-negativos aeróbicos, também pertencentes ao filo Proteobacteria, sendo que algumas espécies são patogênicas para animais e plantas. A espécie mais patogênica descrita na literatura é a *Pseudomonas aeruginosa*, que afeta principalmente pessoas imunodeficientes, por isso é classificada como um patógeno oportunista, capaz de causar infecções urinárias, respiratórias, conjuntivite e otite, com alta taxa de mortalidade

(LALUCAT et al., 2022).

Novos estudos genéticos confirmaram uma evolução na cepa QC de *Pseudomonas*, a qual foi renomeada para *Pseudomonas aeruginosa*. Essa cepa demonstrou ser fundamental para testes de suscetibilidade a antimicrobianos, de controle de qualidade e também de esterilidade em produtos farmacêuticos (ALVES, 2024). Portanto, é considerado um patógeno multirresistente, uma vez que apresenta resistência a diversos antimicrobianos, característica associada em grande parte à sua capacidade de formação de biofilmes (CHEGINI et al., 2020). Os principais antibióticos que limitam o tratamento das infecções causadas por essa bactéria incluem os beta-lactâmicos, fluoroquinolonas, carbapenêmicos e polimixinas (PANG et al., 2019).

#### 3.4.6 *Enterobacter spp.*

Esse grupo de bactérias Gram-negativas oportunistas é frequentemente encontrado no ambiente e na microbiota intestinal, pertencem ao filo Proteobacteria e ao gênero *Enterobacter*. Seus fatores de virulência incluem a produção de endotoxinas, capacidade de adesão a células epiteliais e formação de biofilmes, têm importância clínica, estando associadas a infecções do trato urinário, respiratório, feridas cirúrgicas e septicemias. Em relação à resistência antimicrobiana, um aspecto preocupante é a produção de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL), além da presença de mecanismos de resistência adquiridos que comprometem a eficácia de diferentes classes de antibióticos, tornando seu tratamento um desafio na prática clínica (DE OLIVEIRA et al., 2020).

#### 3.4.7 *Escherichia coli*

Pertencente ao filo Proteobacteria e ao gênero *Escherichia*, *Escherichia coli* é uma bactéria Gram negativa, aeróbia facultativa, comumente encontrada na microbiota de humanos e animais, onde atua como parte da microbiota normal humana. No entanto, algumas cepas dessa bactéria adquirem genes que possibilitam causar infecções no trato digestivo e urinário, como gastroenterite, infecção da bexiga e trato urinário, respectivamente (BUSH, 2024). De forma que, a patogenicidade de *E. coli* pode variar de doenças mais brandas, como citadas anteriormente, até doenças mais graves, como

meningite em recém-nascidos ou infecções ocasionadas pela produção de toxinas enterohemorrágicas, por cepas patogênicas desta bactéria, como a *E. coli* sorotipo O157:H7, que podem ocasionar colite hemorrágica ou síndrome hemolítico-urêmica (WONG et al., 2012).

Atualmente, há seis grupos constatados de *E. coli* patogênicas causadoras de gastroenterite humana, sendo: as enteropatogênicas (EPEC), as enterotoxigênicas (ETEC), as enteroinvasivas (EIEC), as enterohemorrágicas (EHEC), as enteroagregativas (EAEC) e as difuso-aderentes (DAEC). O mecanismo patogênico envolve a adesão da bactéria à membrana plasmática dos enterócitos (células intestinais) causando a destruição das microvilosidades, de acordo com os quadros 3 e 4 (SOUZA et al., 2016). Ademais, o mecanismo de patogenicidade dos seis patótipos pode ser observado na figura 2 (KAPER et al., 2004). Essas bactérias têm demonstrado alta resistência aos antibióticos, representando um cenário preocupante na saúde pública, não só em consequência das mutações de genes e adaptações das bactérias, como também pelo uso indiscriminado de antimicrobianos, o que contribui para a perda de eficácia dos tratamentos (OPAS, 2022). Entre os antibióticos com maior taxa de resistência em *E. coli*, segundo a literatura, destaca-se a ampicilina, combinação Sulfametoxazol-trimetoprima, o norfloxacino e o ciprofloxacino (REOLOM; KLAFKE, 2022).

**QUADRO 3** - Mecanismo de patogênese e síndrome clínica típica dos patótipos de *E. coli*

Patótipo	Mecanismo de Patogênese	Período de Incubação	Duração da Doença	Síndrome Clínica Típica
<b>EPEC</b> ( <i>Enteropatogênica</i> )	Aderência ao intestino delgado e destruição das microvilosidades, mediada por intimina.	9-12 horas	12 dias	Diarreia aquosa grave e persistente; principal causa de diarreia infantil em países em desenvolvimento.

<p><b>ETEC</b> (<i>Enterotoxigênica</i>)</p>	<p>Adesão ao intestino delgado via fímbrias, com produção de toxinas termoestáveis e/ou termolábeis.</p>	<p>10-72 horas</p>	<p>1-5 dias</p>	<p>Diarreia aquosa aguda; febril; semelhante à "diarreia do viajante".</p>
<p><b>EIEC</b> (<i>Enteroinvasiva</i>)</p>	<p>Invasão da mucosa e inflamação do intestino grosso.</p>	<p>10-18 horas</p>	<p>4-7 dias</p>	<p>Diarreia aquosa que pode evoluir para diarreia sanguinolenta e febre.</p>
<p><b>STEC</b> (<i>Enterohemorrágica</i>)</p>	<p>Adesão ao intestino grosso mediada por intimina e produção de toxina Shiga.</p>	<p>1-10 dias (média de 3-4 dias)</p>	<p>5-7 dias; pode ser persistente (&gt;14 dias)</p>	<p>Diarreia aquosa que pode evoluir para diarreia sanguinolenta, cólicas intensas e febre baixa; risco de síndrome hemolítico-urêmica.</p>
<p><b>CEEA</b> (<i>Enteroadgregativa</i>)</p>	<p>Aderência ao intestino delgado e grosso com formação de biofilme; produção de toxinas.</p>	<p>8-48 horas</p>	<p>3-14 dias; pode ser persistente (&gt;14 dias)</p>	<p>Diarreia aquosa com muco; pode causar diarreia prolongada em crianças.</p>
<p><b>DAEC</b> (<i>Difusamente aderente</i>)</p>	<p>Adesão difusa às células epiteliais do</p>	<p>Desconhecido</p>	<p>Desconhecido</p>	<p>Diarreia aquosa; patogenicidade</p>

	intestino.			ainda não totalmente estabelecida.
--	------------	--	--	------------------------------------

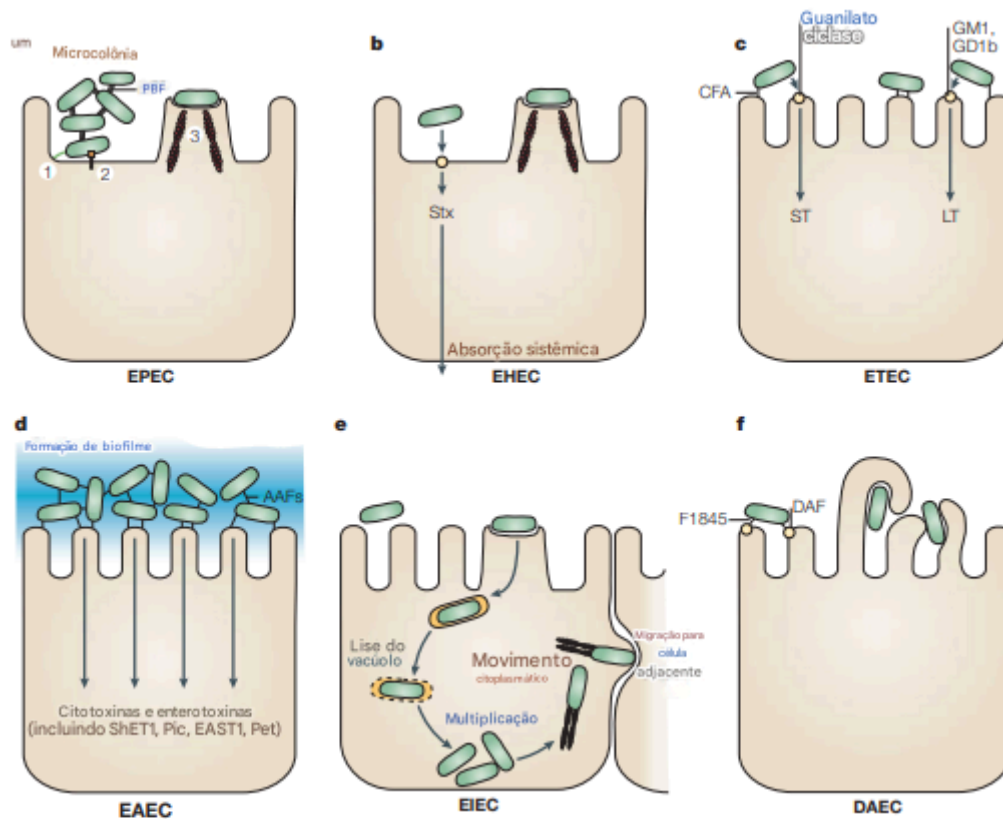
Adaptado de: COLLINS et al., 2024.

#### QUADRO 4 – Definições dos principais fatores de virulência de *E. coli*

Classificação dos fatores de virulência	Fatores de Virulência	Patótipo	Mecanismos de Patogenicidade
Fatores de adesão	Intimina	EPEC, EHEC	Adesão ao epitélio intestinal, induz resposta imune.
	Fímbria P	UPEC	Adesão ao epitélio renal, facilita infecção do trato urinário.
	Bundle-forming pilus (BFP)	EPEC	Formação de microcolônias
	Fímbrias de aderência agregativa	EAEC	Associadas a infecções intestinais persistentes
Fatores de invasão e proteção contra o sistema imune	Cápsula K	MNEC	Antifagocítica; protege contra a resposta imune
	OmpA	MNEC, EHEC	Adesão e resistência ao sistema imune
Estruturas associadas à patogenicidade sistêmica	Flagelina	Todas	Motilidade, ativa resposta imune via TLR5
	Lipopolissacarídeo (LPS)	Todas	Induz resposta inflamatória intensa via TLR4, associado a choque endotóxico

EPEC – *Enteropathogenic Escherichia coli*; ETEC – *Enterotoxigenic Escherichia coli*; EIEC – *Enteroinvasive Escherichia coli*; EHEC – *Shiga toxin-producing Escherichia coli* / *Enterohemorrhagic Escherichia coli*; EAEC – *Enteraggregative Escherichia coli*; UPEC – *Uropathogenic Escherichia coli*; MNEC – *Meningitis-associated Escherichia coli*. Fonte: ADAPTADO de KAPER et al., 2004 - p. 3

**FIGURA 2** - Esquema das atividades patogênicas dos seis patótipos de *E. coli*.



EPEC – *Enteropathogenic Escherichia coli*; EHEC – *Shiga toxin-producing Escherichia coli* | *Enterohemorrhagic Escherichia coli*; ETEC – *Enterotoxigenic Escherichia coli*; EAEC – *Enteroadgregative Escherichia coli*; EIEC – *Enteroinvasive Escherichia coli*; DAEC – *Diffusely adherent E. coli*. Fonte: KAPER et al., 2004 - p. 2.

### 3.5 ANABOLIZANTES E A COMERCIALIZAÇÃO IRREGULAR: RISCOS E IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE

Os esteróides anabólicos androgênicos (EAAs), popularmente conhecidos como anabolizantes, são compostos sintéticos derivados da testosterona e de outros precursores hormonais (COIMBRA, 2021). Esses agentes possuem aplicações médicas, sendo utilizados no tratamento de condições como hipogonadismo, distúrbios metabólicos e osteoporose (NEVES; MARCHETTI; CALDAS, 2013). No entanto, além do uso clínico, os EAAs também são amplamente empregados de maneira indevida em contextos esportivos, especialmente no fisiculturismo, e entre indivíduos que buscam melhorias

estéticas e aumento da performance física. Esse uso indiscriminado levanta sérias preocupações de saúde pública devido aos efeitos adversos associados ao consumo descontrolado dessas substâncias (COIMBRA, 2021).

Aliado a essa preocupação, tem-se a problemática do contrabando de anabolizantes, especialmente na região da Tríplice Fronteira entre Brasil, Argentina e Paraguai, onde há registros frequentes da apreensão desses produtos. A falta de regulamentação e fiscalização rigorosa na importação e comercialização desses compostos facilita sua entrada ilegal no país, agravando os riscos para os consumidores. Muitos desses produtos são adquiridos sem prescrição médica e sem qualquer controle de qualidade, aumentando a probabilidade de contaminação e dosagem inadequada, o que potencializa os efeitos colaterais adversos (SCHUVIECERSKI, 2022).

Outro fator preocupante é a produção irregular dos EAAs, uma vez que muitos deles são fabricados em laboratórios clandestinos sem qualquer regulamentação sanitária. No caso dos anabolizantes parenterais, a falta de assepsia representa um risco significativo, podendo levar à contaminação por microrganismos e ao desenvolvimento de infecções graves (SOUZA, 2019). A ausência de controle rigoroso implica na inexistência de testes de qualidade e segurança exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o que compromete tanto a eficácia quanto a segurança dos usuários. Além disso, os anabolizantes comercializados ilegalmente costumam ser distribuídos sem bulas, armazenados de forma inadequada e envasados em frascos sem esterilização adequada (AMES; SOUZA, 2012).

Diante desse cenário, o uso indiscriminado e a comercialização ilegal de esteróides anabólicos androgênicos configuram um problema de saúde pública que demanda atenção urgente. A ausência de controle regulatório adequado, somada aos riscos relacionados à fabricação clandestina e ao contrabando, expõe os usuários a graves consequências clínicas. Nesse contexto, torna-se essencial fortalecer as políticas de fiscalização, ampliar campanhas educativas e incentivar pesquisas que subsidiem estratégias eficazes de prevenção e combate ao uso irregular de EAAs.

#### 4. JUSTIFICATIVA

A comercialização irregular de anabolizantes representa um risco significativo para a saúde pública, uma vez que esses produtos são frequentemente produzidos em condições precárias, com esterilidade inadequada e qualidade duvidosa. A ausência de controle sanitário e a falta de regulamentação na fabricação desses produtos aumentam a probabilidade de contaminação microbiológica. Diante disso, surge a necessidade de investigar se os microrganismos presentes nesses produtos são patogênicos ou condicionais patogênicos, bem como avaliar sua suscetibilidade a antimicrobianos.

A resistência antimicrobiana é um dos maiores desafios da saúde pública mundial, tornando infecções comuns cada vez mais difíceis de tratar. Caso os isolados bacterianos dos anabolizantes apreendidos apresentem resistência aos antimicrobianos disponíveis, isso pode representar um risco ainda maior para os usuários desses produtos. A presença de bactérias multirresistentes pode levar a infecções de difícil controle, especialmente em indivíduos imunocomprometidos e para a sociedade como um todo.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1 ISOLADOS BACTERIANOS UTILIZADOS NO ESTUDO

No projeto foram avaliadas linhagens de bactérias isoladas de produtos vendidos como anabolizantes e apreendidos na Tríplice Fronteira ao longo do projeto ANÁLISE MICROBIOLÓGICA DE ANABOLIZANTES APREENDIDOS PELA POLÍCIA FEDERAL NA REGIÃO DA TRÍPLICE FRONTEIRA (BRASIL/ARGENTINA/PARAGUAI), desenvolvido pela mestrandia Mayara Ali Dahrouj, do Programa de Pós-Graduação em Biociências, da Universidade Federal da Integração Latina Americana - UNILA. Os micro-organismos foram caracterizados quanto à coloração de Gram e morfológicamente, por microscopia óptica. Posteriormente, foram preservados na Coleção de Cultura de Microrganismos de Importância Biotecnológica e Ambiental (CCMIBA), da UNILA. Desta forma, no presente trabalho, as bactérias utilizadas foram reativadas, a partir dos preservados em ultrafreezer, em meio Ágar Nutriente, porém aquelas que apresentaram dificuldade de crescimento no tempo estabelecido foram repicadas em meios de cultura específicos (*Salmonella Shigella* - SS, MacConkey - MAC) ou rico (*Brain Heart Infusion* - BHI) para que, em seguida, estas culturas reativadas fossem utilizadas nos testes de resistência antimicrobiana.

### 5.2 TESTE DE SENSIBILIDADE POR MÉTODO DE DISCO-DIFUSÃO

#### 5.2.1 Preparação das Amostras e dos Meios de cultura

Para a realização do teste de sensibilidade antimicrobiana por disco-difusão foi utilizado o meio de cultura ágar Mueller-Hinton (MH) estéril, próprio para antibiograma (ÅHMAN; MATUSCHEK & KAHLMETER, 2020) (PENICHEVA, 2018) (EUCAST, 2017), preparado de acordo com as especificações do fabricante.

#### 5.2.2 Preparação dos Inóculos

Para o preparo do inóculo, a suspensão bacteriana foi preparada a partir de colônias isoladas, a partir dos microrganismos reativados, que foram, então, cultivadas por 16-24 horas em meio não seletivo (MH). Deste modo, uma colônia isolada da cepa

bacteriana foi transferida para um tubo estéril contendo 5 mL de caldo Mueller-Hinton (MHB). A cultura foi incubada a 35-37°C por 18-24 horas para atingir uma fase de crescimento suficiente.

Após a incubação da cultura bacteriana, foi realizado o preparo do inóculo com base no padrão 0,5 da escala McFarland, que corresponde a uma densidade óptica entre 0,08 e 0,13 a 625 nm e aproximadamente a  $1,5 \times 10^8$  UFC/mL (CLSI, 2018). Inicialmente, uma alíquota de 1 mL da suspensão bacteriana foi misturada com 2 mL de caldo Mueller-Hinton (MHB) em uma cubeta de espectrofotômetro. A leitura foi realizada a 625 nm, e os valores de absorvância foram corrigidos em função da diluição, sendo multiplicados por 2 para obter a absorvância real da suspensão bacteriana pura. A partir dessa absorvância do inóculo, foi realizado o cálculo para padronização das suspensões bacterianas a serem inoculadas, conforme a Equação 1.

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2 \text{ (equação 1)}$$

Onde:

$C_1$  → Absorvância da cultura bacteriana após correção da diluição.

$V_1$  → Volume da cultura bacteriana a ser utilizado.

$C_2$  → Absorvância alvo (0.13).

$V_2$  → Volume final desejado (5mL).

Após a obtenção do volume da cultura bacteriana necessário ( $V_1$ ), foi calculado o volume de caldo Mueller-Hinton necessário para completar o volume final da suspensão ( $V_2$ ), por meio da seguinte equação:

$$V_3 = V_2 - V_1 \text{ (equação 2)}$$

Onde:

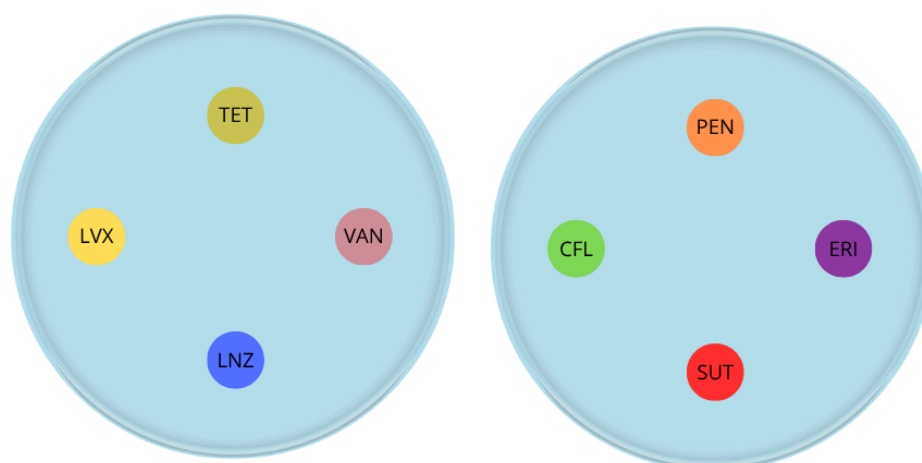
$V_3$  → Volume de caldo Mueller-Hinton a ser adicionado .

### 5.2.3 Inoculação nas Placas de Ágar MH e Antibiograma

Após preparação do inóculo conforme correção da concentração o plaqueamento foi realizado mergulhando um *Swab* estéril na suspensão bacteriana preparada anteriormente e removendo o excesso de líquido contra a parede interna no tubo tipo Falcon, a fim de evitar excesso de líquido. O inóculo foi, então, espalhado uniformemente sob a superfície do ágar MH da placa. Antes da aplicação dos discos antibióticos, as placas foram mantidas em temperatura ambiente por no máximo 15 minutos, garantindo a secagem adequada da inoculação no meio de cultura.

Para a obtenção de resultados confiáveis, cada isolado bacteriano foi testado em triplicata. O teste de antibiograma foi realizado utilizando seis placas de Petri por bactéria, conforme mostra a Figura 3. Em cada placa foram aplicados quatro discos de antibióticos, totalizando oito antibióticos testados por isolados. Os oito antibióticos selecionados representam diferentes classes farmacológicas, com o objetivo de incluir uma ampla gama de microrganismos presentes nas amostras de anabolizantes. Os antibióticos escolhidos foram: Cefalotina (CFL), Eritromicina (ERI), Levofloxacina (LVX), Linezolida (LNZ), Penicilina G (PEN), Sulfazotrim (SUT), Tetraciclina (TET) e Vancomicina (VAN). No quadro 5, estão descritas as especificações de cada antibiótico utilizado, incluindo a concentração, a classe de resistência antimicrobiana e a empresa fabricante.

**Figura 3** - Disposição dos discos de antibióticos nas placas de Petri utilizadas para o teste de antibiograma.



TET - Tetraciclina; VAN - Vancomicina; LNZ - Linezolida; LVX - Levofloxacina; PEN - Penicilina; ERI -

Eritromicina; SUT - Sulfazotrim; CFL - Cefalotina. Fonte: elaborado pelo autor, 2025.

#### QUADRO 5 - Especificações dos antibióticos utilizados no estudo.

Antimicrobiano	Concentração	Classe do antimicrobiano	Espectro de ação predominante	Empresa fabricante
<b>Cefalotina</b>	30mcg	Cefalosporina de 1ª geração	Gram-positivos	Cecon
<b>Eritromicina</b>	15mcg	Macrolídeo	Gram-positivos	
<b>Levofloxacina</b>	5mcg	Fluoroquinolona	Ampla espectro	
<b>Linezolida</b>	10mcg	Oxazolidinona	Gram-positivos	
<b>Penicilina G</b>	10 U.I.	β-lactâmico	Gram-positivos	
<b>Sulfazotrim</b>	25mcg	Sulfonamidas	Ampla espectro	
<b>Tetraciclina</b>	30mcg	Tetraciclina	Ampla espectro	
<b>Vancomicina</b>	30mcg	Glicopeptídeo	Gram-positivos	

Fonte: elaborado pelo autor, 2025.

#### 5.2.4 Incubação das Placas e Avaliação dos Halos de Inibição

As placas inoculadas foram incubadas a 35-37°C por um período de 16 a 24 horas em aerobiose, de acordo com as condições de incubação para placas de testes de sensibilidade determinadas pelas diretrizes do Manual de Disco-Difusão da BrCAST (2017). Após a incubação, as placas foram analisadas e os diâmetros dos halos de inibição foram medidos em milímetros utilizando uma régua.

#### 5.2.5 Tratamento de Dados

Para registro, os diâmetros dos halos de inibição foram medidos e registrados. Como a identificação das espécies bacterianas ainda não havia sido concluída no momento da avaliação, não foi possível aplicar os pontos de corte baseados nos diâmetros dos halos, conforme descritos na literatura, para determinar a sensibilidade ou resistência. Neste sentido, nos casos em que não houve formação de halo, o resultado foi

classificado como indicativo de resistência fenotípica, sendo assinalado como “R”. Situações em que ocorreu crescimento irregular das bactérias foram consideradas inconclusivas e, portanto, separadas para posterior discussão.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 RESULTADO DO ANTIBIOGRAMA

Foram reativadas 41 bactérias, isoladas de amostras de anabolizantes apreendidos, previamente caracterizadas. Os diâmetros dos halos de inibição, bem como os casos de ausência de halo (descrito como R de resistência) e de crescimento irregular (considerados resultados inconclusivos) estão apresentados na Tabela 1.

**TABELA 1** - Diâmetros dos halos de inibição (mm) obtidos nos testes de sensibilidade para os 41 isolados provenientes de anabolizantes apreendidos pela Polícia Federal.

ID Bactéria	TET	VAN	LNZ	LVX	PEN	ERI	SUT	CFL
<b>GRAM-POSITIVA (N = 34)</b>								
SS 1.1.1**	INC	18	25	30	INC	R	INC	INC
SS 1.1.2**	INC	19	22	27	INC	INC	INC	INC
SS 1.2	23	18	30	32	42	R	23	41
SS 1.3.1	24	R	R	26	R	INC	R	7
SS 3.1	INC	18	INC	28	R	INC	R	8
SALM 3.1.2.1	24	19	INC	29	R	INC	R	9
SALM 3.1.2.2	26	17	29	30	37	R	25	37
MAC 3.1**	INC	19	29	32	INC	R	INC	INC
MAC 3.3	29	21	32	32	R	31	R	11
SS 4.2.2.1	29	27	39	38	51	42	14	45
SS 4.2.2.2**	INC	15	27	31	INC	R	INC	INC
SS 4.3.2.1**	INC	INC	INC	30	INC	R	INC	INC
SS 4.3.2.2**	14	16	27	28	INC	R	INC	INC
SS 4.3.2.2.1**	INC	21	INC	INC	INC	R	INC	INC
SS 5.1.2.1**	27	25	28	37	INC	INC	INC	INC
SS 5.1.2.2	29	18	28	30	36	R	22	36
SS 5.1.2.1.1.1	28	19	30	30	39	R	20	37
SS 5.1.2.1.1.3	31	28	30	24	19	13	14	26
SS 5.1.2.1.1.4**	INC	17	INC	INC	INC	R	INC	INC
SS 5.2.1.1	27	18	28	30	36	R	25	37
SS 5.2.1.2**	INC	18	26	30	33	R	INC	INC

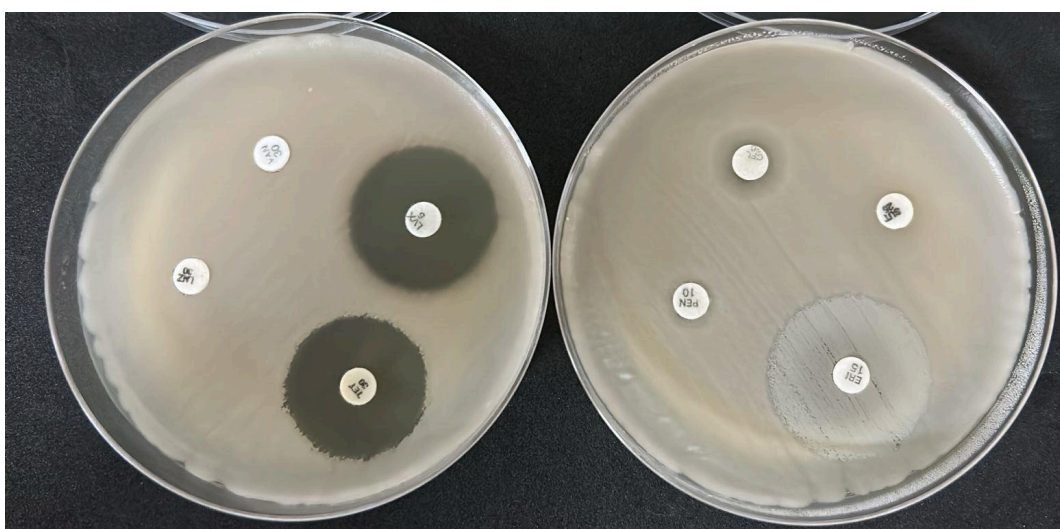
SALM 5.1.2.1	30	16	28	29	38	R	22	38
SALM 5.1.2.2**	27	17	28	INC	INC	R	INC	INC
SDA 6.3.1	INC	19	INC	30	R	INC	R	R
SDA 6.3.2.1**	INC	18	INC	29	R	INC	R	8
NA 13.1	29	19	31	30	19	25	27	28
NA 16.1.2.2	24	17	INC	27	R	INC	R	11
NA 17.1.1.1.2	17	24	35	39	43	44	R	48
SDA 23.1.1**	INC	18	27	28	INC	INC	INC	INC
SDA 23.1.2	INC	18	INC	29	R	INC	R	R
NA 27.1	38	19	36	36	47	34	21	47
NA 29.1	43	25	42	29	43	38	27	47
NA 29.2.1	24	INC	R	28	INC	INC	INC	INC
NA 29.2.2	23	INC	INC	30	INC	INC	INC	INC
<b>GRAM-NEGATIVA (N = 7)</b>								
SS 1.4**	INC	18	25	30	INC	R	INC	INC
SS 4.1.1.2.1**	INC	INC	INC	INC	INC	INC	INC	INC
SS 4.1.2.1	26	25	33	37	42	42	29	42
SS 4.1.2.2	31	18	24	29	27	R	21	38
SDA 13.2.2**	INC	INC	INC	INC	INC	INC	INC	INC
NA 16.1.2.1	INC	18	INC	31	R	INC	R	8
NA 16.1.2.3	25	20	29	26	17	21	10	31

**Legenda:** R: ausência de halo (resistência); INC: crescimento irregular, considerado resultado inconclusivo; (\*\*): bactéria do lote com resultados inconclusivos. Fonte: elaborado pelo autor, 2025.

A interpretação de testes de sensibilidade por disco-difusão baseia-se na leitura do diâmetro dos halos de inibição e na análise desses valores com pontos de cortes específicos, os quais variam conforme a espécie bacteriana. Esses valores de referências, expressos em milímetros, são estabelecidos a partir da relação entre o antimicrobiano testado e a espécie bacteriana envolvida, permitindo a sua classificação como sensível, intermediário ou resistente. Como não há um ponto de corte universal aplicável a todas as bactérias, a interpretação exige a consulta de tabelas padronizadas elaboradas por instituições especializadas em vigilância e controle da resistência antimicrobiana, como o CLSI e o EUCAST, sendo este último adotado como base para este trabalho. Neste sentido, os dados apresentados neste trabalho serão posteriormente avaliados pelo grupo de pesquisa, a partir da identificação dos isolados.

Entre os isolados resistentes, destaca-se a cepa SS 1.3.1, que apresentou resistência a todos os antibióticos testados para bactérias Gram-positivas, com exceção da cefalotina, além de resistência ao antibiótico de amplo espectro sulfazotrim. Essa cepa, caracterizada como um coco Gram-positivo, foi isolada em meio Ágar Salmonella-Shigella (SS), um meio seletivo e diferencial amplamente utilizado em laboratórios para o isolamento e identificação de *Salmonella* e *Shigella* a partir de amostras clínicas (como fezes) e alimentos. Curiosamente, esse meio de cultura inibe o crescimento da maioria das bactérias Gram-positivas e de muitos coliformes, permitindo o desenvolvimento apenas de enterobactérias, que formam colônias translúcidas ou, quando produtoras de sulfeto de hidrogênio, colônias com centro escuro. O isolado SS 1.3.1 foi capaz de crescer nesse meio seletivo, mesmo não pertencendo ao grupo alvo. Esse resultado pode indicar uma resistência intrínseca ou adquirida aos compostos inibidores presentes no Ágar SS, em consonância com o perfil de multirresistência aos antibióticos observado para essa cepa. A capacidade de superar tanto os agentes seletivos do meio quanto diversos antimicrobianos clínicos sugere a presença de mecanismos de resistência amplos e robustos. Esses achados reforçam a importância de investigações adicionais sobre os determinantes genéticos envolvidos, uma vez que cepas com esse perfil podem representar risco significativo para a saúde pública, pela capacidade de persistir em ambientes seletivos e resistir a diferentes classes de antimicrobianos.

**FIGURA 4** - Registro fotográfico do isolado SS 1.3.1 com perfil multirresistente.



Fonte: a autora, 2025.

## 6.2 RESISTÊNCIA

Das 41 bactérias testadas, observou-se que 41% apresentaram resistência à eritromicina, sendo este o antibiótico com o maior número de isolados resistentes. Em seguida, destacam-se sulfazotrim, com 24% isolados resistentes e penicilina G com 22%. Cefalotina e linezolida apresentaram 5% isolados resistentes cada, enquanto a vancomicina apresentou apenas 2% de resistência. Por fim, nenhum isolado apresentou resistência à levofloxacina e à tetraciclina. Essa relação pode ser observada na Tabela 2

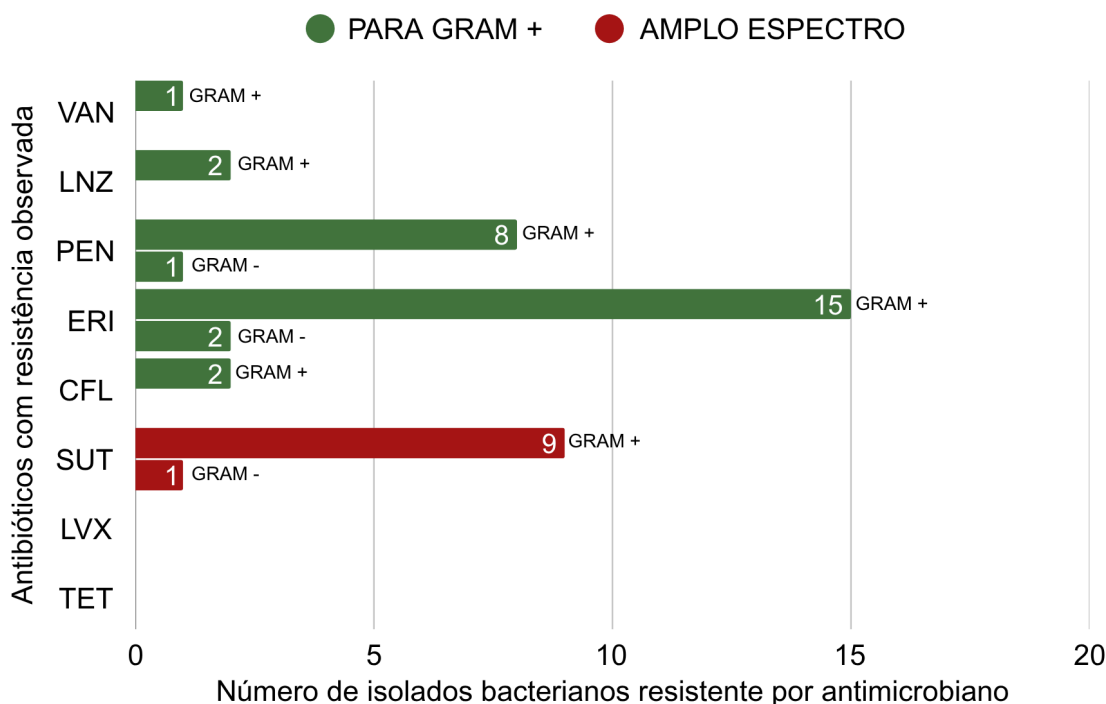
**TABELA 2** - Frequência total de resistência observada por antibióticos entre os 41 isolados avaliados.

	ERI	SUT	PEN	CFL	LNZ	VAN	TET	LVX
Total de isolados resistentes	17	10	9	2	2	1	0	0

Fonte: elaborado pelo autor, 2025.

A fim de aprofundar a análise dos perfis de resistência observados, os resultados com ausência de halo de inibição foram agrupados segundo a classificação de Gram dos isolados bacterianos (Gráfico 1). Essa abordagem permite identificar tendências relacionadas à estrutura da parede celular e ao espectro de ação dos antimicrobianos testados.

**GRÁFICO 1** - Distribuição dos isolados resistentes por antibiótico, segundo a coloração de Gram e o espectro de ação dos antimicrobianos testados.



Fonte: elaborado pelo autor, 2025.

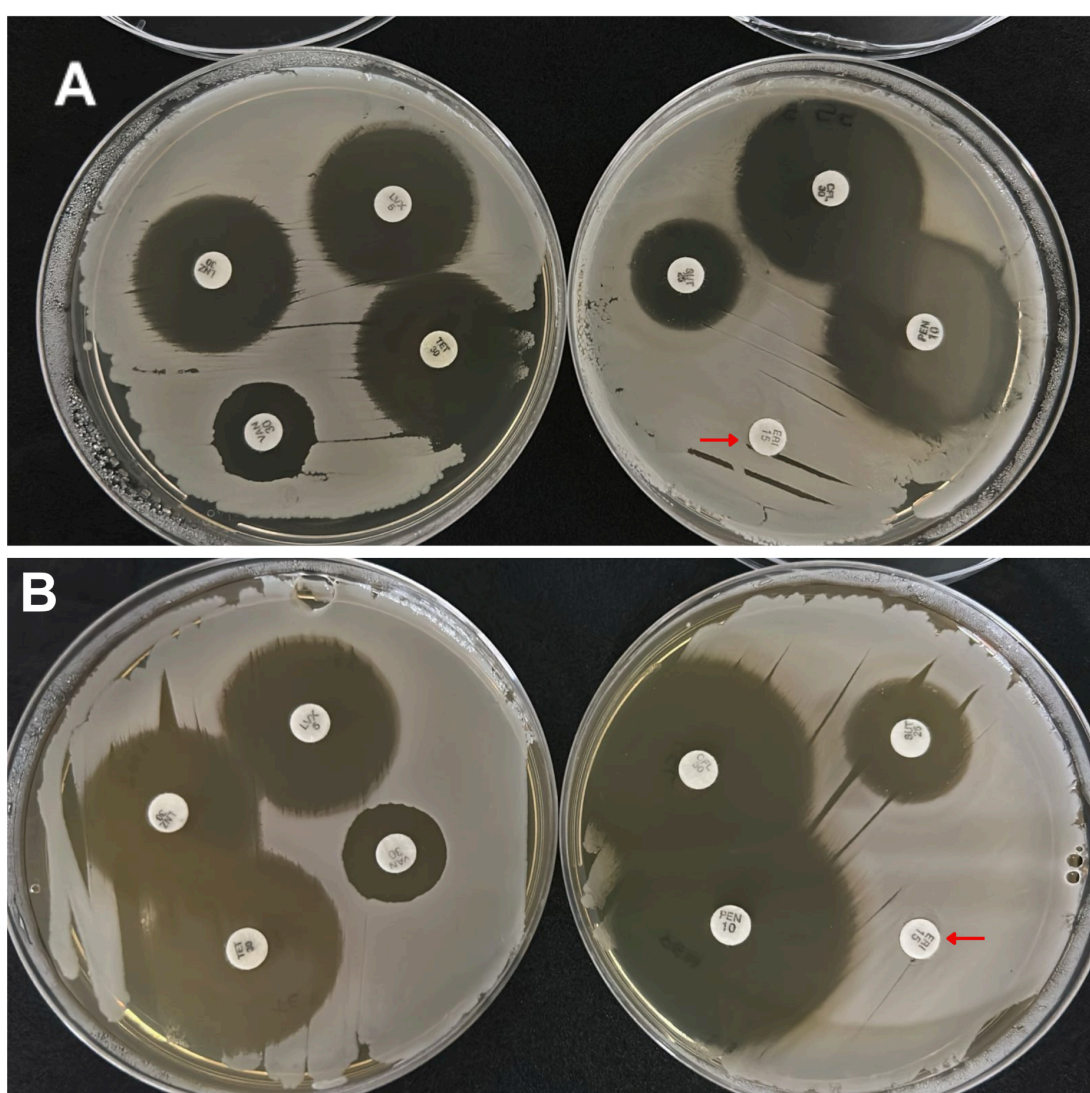
Como apresentado no Gráfico 1, observou-se uma predominância de resistência entre os isolados gram-positivos em seis dos oito antibióticos testados. A penicilina, cuja ação é direcionada principalmente a bactérias gram-positivas, apresentou nove casos de resistência entre os 34 isolados gram-positivos, enquanto apenas um caso observado entre os gram-negativos. Semelhantemente, a Eritromicina, também voltado ao tratamento de infecções causadas por gram-positivos, apresentou 15 isolados resistentes nesse grupo e apenas dois entre os gram-negativos. Já o Sulfazotrim, um antibiótico de amplo espectro, demonstrou nove casos de resistência em gram-positivos e apenas um em gram-negativos.

Os resultados obtidos da análise de resistência em função da coloração de Gram indicam uma maior concentração de resistência entre os isolados gram-positivos, o que inicialmente pode parecer contraditório, especialmente quando se consideram antibióticos como eritromicina e penicilina G, ambos com espectro de ação direcionado especificamente para as bactérias de gram-positivas. Em teoria, esses antimicrobianos deveriam apresentar maior eficácia frente aos isolados desse grupo, já que pertencem ao alvo do fármaco. No entanto, a presença significativa de resistência entre os gram-positivos sugere a ocorrência de mecanismos de resistência adquirida (RAM), provavelmente favorecidos pela pressão seletiva exercida pelo uso clínico frequente e indiscriminado destes fármacos em infecções (ASSONI et al., 2020), bem como pelo ambiente de origem, no caso, os anabolizantes.

Para ilustrar essa relação entre coloração de Gram, a resistência aos antimicrobianos testados e seus respectivos espectro de ação, o Gráfico 1 também apresenta a distribuição dos isolados resistentes por antibiótico. A partir da análise gráfica torna-se possível diferenciar entre resistência natural esperada, geralmente associada a limitações estruturais do antibiótico em função das características da parede celular bacteriana da classificação de Gram, e resistência adquirida, observada quanto isolados pertencentes ao grupo-alvo do fármaco também se mostram resistentes. Essa distinção é essencial para a compreensão epidemiológica e clínica dos resultados obtidos.

No caso da eritromicina (Figura 5), a resistência observada entre os dois isolados Gram-negativos pode ser atribuída à resistência intrínseca, uma vez que a barreira externa presente nessas bactérias limita a ação efetiva dos macrolídeos. Por outro lado, os 15 isolados Gram-positivos que também se mostraram resistentes à eritromicina sugerem a presença de mecanismos de resistência adquirida, o que possui implicações relevantes do ponto de vista clínico e epidemiológico.

**FIGURA 5** - Registo fotográfico dos isolados bacterianos com perfil de resistência (seta) ao antibiótico eritromicina (ERI).



**Legenda:** (A) Isolado SS 5.1.2.2 - bactéria gram-positiva resistente exclusivamente à eritromicina. (B) Isolado SS 4.1.2.2 - bactéria gram-negativa resistente exclusivamente à eritromicina. Fonte: a autora, 2025.

Entre as principais espécies bacterianas conhecidas por apresentarem resistência à eritromicina - antimicrobiano pertencente à classe dos macrolídeos - destacam-se *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* e *Campylobacter jejuni*. Neste grupo, *E. coli* e *C. jejuni* são bactérias gram-negativas, o que explica, em parte, sua resistência natural à eritromicina, já que os macrolídeos apresentam baixa penetração na membrana externa característica do gram-negativo (WANG, T. et al., 2025) (ZHOU, J. et al., 2016). Por outro lado, a resistência observada nas outras duas espécies *S. pyogenes* e *E. faecalis*, dessa vez gram-positivas, pode estar associada à aquisição de mecanismos de resistência, como a expressão de genes *erm* (VARALDO; MONTANARI; GIOVANETTI, 2009) (WANG, T. et al., 2025).

Dentre essas espécies, destaca-se o *Staphylococcus aureus* uma bactéria gram-positiva, cuja prevalência global e presença em infecções hospitalares têm sido amplamente documentadas, incluindo tanto cepas sensíveis quanto resistentes à meticilina (MRSA e MSSA). O aumento da resistência às cepas de *S. aureus* tem sido relacionado à rápida disseminação dos genes *erm*, responsáveis pela resistência ao grupo MLS<sub>B</sub> (Macrolídeo-Lincosamida-Estreptogramina B), que inclui a eritromicina (MIKLASINSKA-MAJDANIK, 2021). Esses genes, os mais frequentes *erm A*, *erm B* e *erm C*, codificam metilases ribossômicas que atuam por meio da metilação da subunidade RNA ribossomal 23S, impedindo a ligação do antibiótico ao seu sítio-alvo na subunidade 50S (EL MAMMERY et al., 2023). Diante disso, um estudo genômico conduzido por Di Gregorio et al. (2019), com 404 genomas de *S. aureus* isolados em hospitais distribuídos na América do Sul, revelou que mais de 25% dos isolados apresentavam resistência ao grupo MLS<sub>B</sub>, incluindo a eritromicina (DI GREGORIO, 2023)

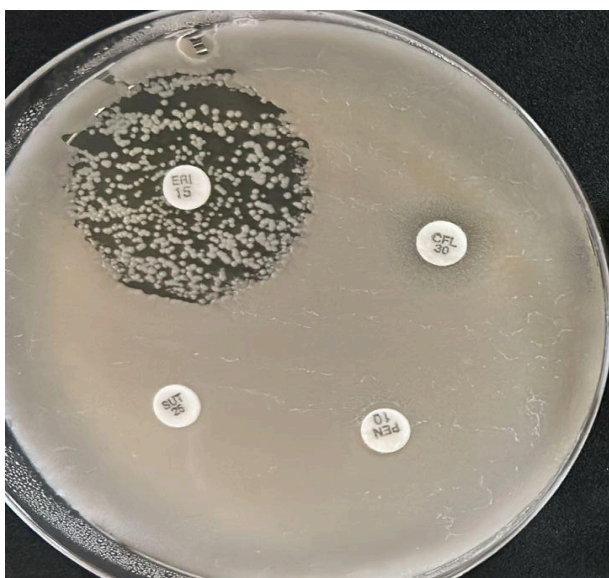
Por esse motivo, o *Staphylococcus aureus* é considerado uma das principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas a doenças infecciosas em adultos sendo responsável por uma ampla variedade de manifestações clínicas, que incluem desde infecções cutâneas até pneumonia, sepse e outras condições mais graves que podem ser fatais (BASHABSHEH, 2023).

Em relatos de caso, as injeções intramusculares (IM), embora geralmente consideradas seguras, têm sido associadas a complicações sérias, principalmente quando realizadas em condições inadequadas de higiene, que podem ser vistas nessa situação como o uso de esteroides anabolizantes por via intramuscular. Nesses contextos,

já foram relatados casos de piomiosite, uma infecção bacteriana aguda que afeta os músculos esqueléticos, geralmente resultando na formação de abscessos, além de bacteremia, caracterizada pela presença de bactérias na corrente sanguínea. Em muitos desses relatos, o agente etiológico identificado foi o *Staphylococcus aureus* (CARDOZO FILHO et al., 2011).

O isolado NA 16.1.2.1 (Figura 6), cujos experimentos indicam cultura pura, apresentou crescimento diferenciado dentro da zona de inibição da eritromicina. De acordo com o Manual de Leitura Disco-Difusão do BrCAST (2021), esse padrão caracteriza resistência ao antimicrobiano, uma vez que, independente da formação do halo, a presença de colônias no interior da zona inibitória indica falha na eficácia do antibiótico frente ao isolado. Contudo, como a identificação da linhagem ainda não foi confirmada, o resultado foi classificado como inconclusivo. Após a caracterização taxonômica do isolado, os dados serão reavaliados para confirmação do perfil de resistência.

**FIGURA 6** - Registro fotográfico do isolado NA 16.1.2.1 resistente à eritromicina.

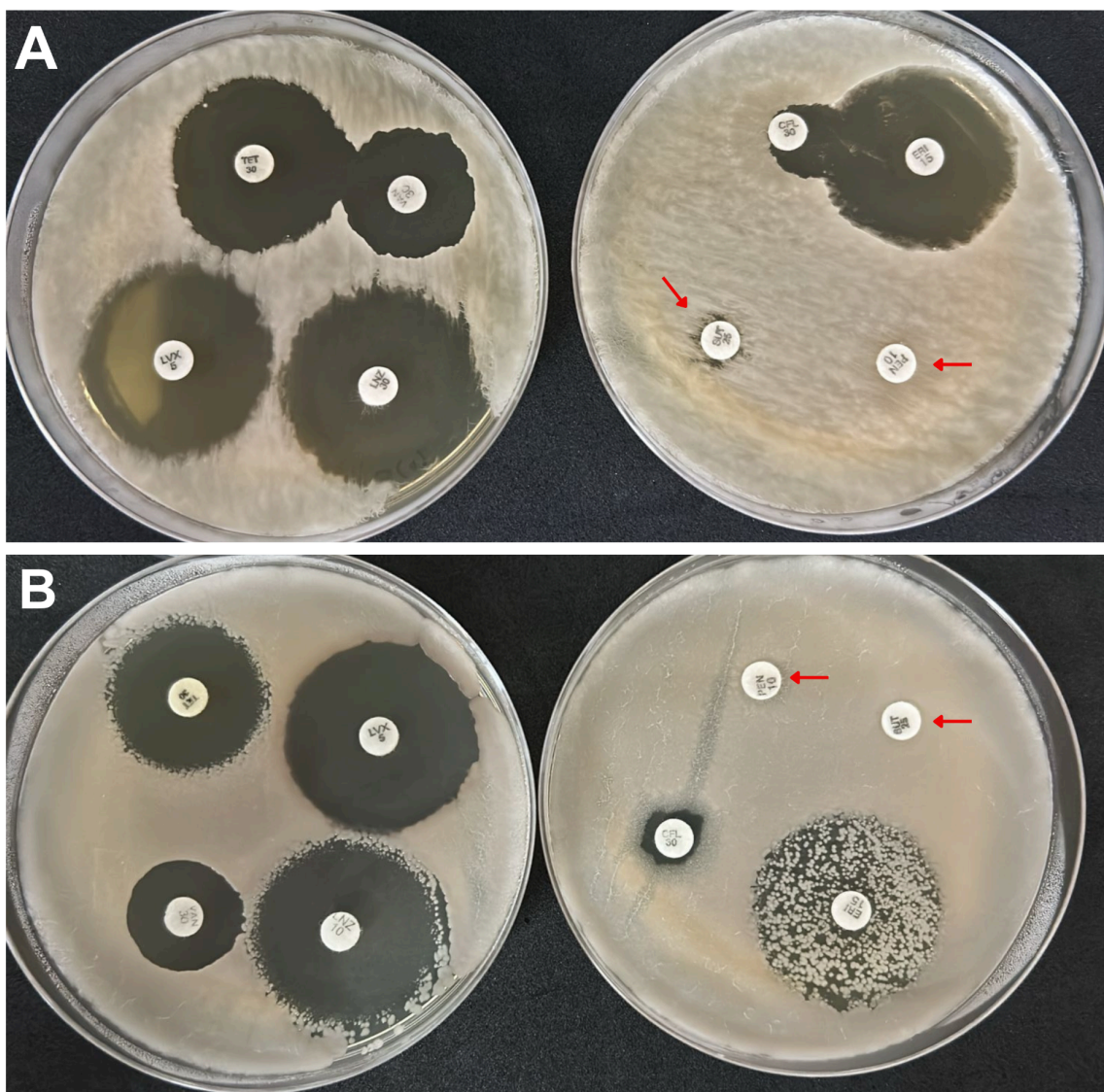


Fonte: a autora, 2025.

A resistência observada ao sulfazotrim (Figura 7) que atua contra uma variedade de microrganismos, tanto gram-positivos quanto gram-negativos, foi o segundo antibiótico

que apresentou maior número de isolados resistentes entre as bactérias analisadas. Embora seja um antimicrobiano de amplo espectro, há uso prolongado e disseminado do sulfazotrim, especialmente em contextos clínicos e ambientais. Assim, as bactérias podem se adaptar às sulfonamidas por meio da resistência a antibióticos, transformação metabólica e mineralização, favorecendo a seleção de cepas resistentes mesmo em microrganismos tradicionalmente sensíveis (NUNES et al., 2020).

**FIGURA 7** - Isolados bacterianos inespecíficos resistentes (seta) aos fármacos sulfazotrim (SUT) e penicilina (PEN).



**Legenda:** (A) Isolado MAC 3.3 - bactéria gram-positiva resistente ao sulfazotrim e à penicilina. (B) NA 16.1.2.1 - bactéria gram-negativa resistente a SUT, PEN e ERI. Fonte: a autora, 2025.

Essa realidade reflete o impacto do uso histórico e extensivo das sulfonamidas em diversas áreas, como medicina, pecuária e agricultura, favorecendo a seleção e manutenção de cepas multirresistentes. Estudos demonstram que o sulfazotrim está entre os antimicrobianos com maior taxa de resistência tanto em isolados Gram-positivos quanto em Gram-negativos, com índices que chegam a 87,6% e 70,5%, respectivamente, reforçando seu papel central na dinâmica da resistência antimicrobiana (DE SOUZA, 2019).

Dentre os microrganismos mais frequentemente associados a essa resistência destacam-se *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Serratia liquefaciens*, *Enterobacter agglomerans* e representantes do gênero *Bacillus*. Entre estes, a espécie *B. cereus* tem sido identificada como predominante entre as bactérias resistentes ao sulfametoxazol (componente do sulfazotrim), frequentemente associadas à presença de elementos genéticos móveis, como os genes de resistência a antibióticos (ARGs). Esses elementos podem conter genes específicos de resistência, como *sul1* e *sul2* (GAO et al., 2012).

Um dado relevante observado foi que, entre 10 bactérias que apresentaram resistência ao sulfazotrim, nove também apresentaram resistência à penicilina (Gráfico 1 e Figura 6). As principais espécies compatíveis com esse perfil são: *Staphylococcus* spp., como *S. aureus* e, especialmente, os estafilococos coagulase-negativa, cujas taxas de resistência a ambos os antimicrobianos são consideradas elevadas, alcançando até 88,6% de resistência ao sulfazotrim e até 82,9% à penicilina. Além disso, embora os percentuais observados em *Streptococcus pneumoniae* sejam menos expressivos, a resistência ainda é relevante, com valores registrados de até 64,3% para o sulfazotrim e até 23,2% para a penicilina. Todas essas espécies são gram-positivas, o que é particularmente significativo, considerando que o sulfazotrim possui amplo espectro de ação e, portanto, seria teoricamente eficaz contra bactérias Gram-positivas (CORSO et al. 2009) (SEKYERE; MENSAH, 2020) (GAHIMBARE et al., 2024).

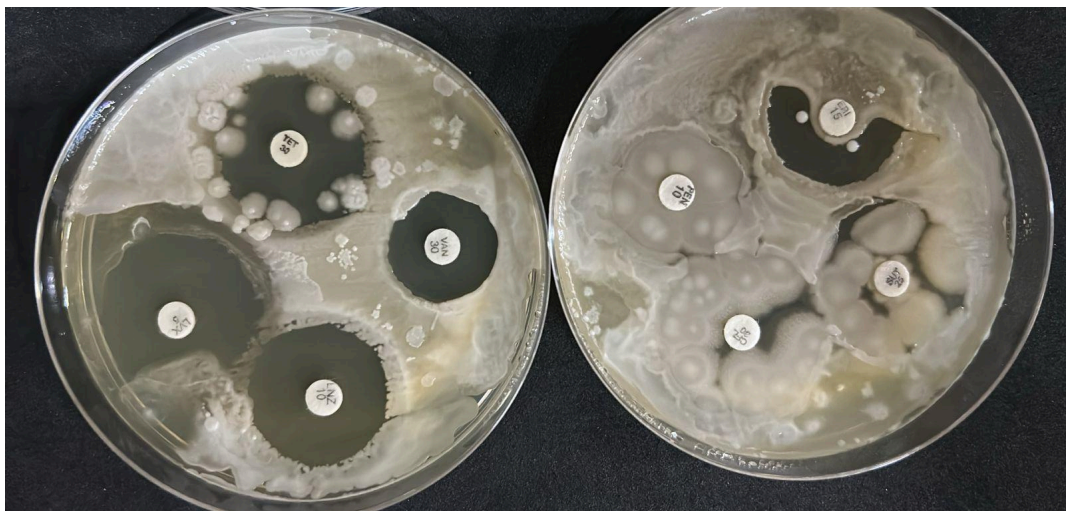
### 6.3 ANÁLISE DE ISOLADOS BACTERIANOS COM RESULTADOS ATÍPICOS NOS TESTES DE SENSIBILIDADE A ANTIMICROBIANO

Esta subseção foi destinada à análise específica de um lote composto por 16 isolados bacterianos que apresentaram resultados atípicos nos testes de sensibilidade, impossibilitando uma classificação definitiva quanto à presença ou ausência de resistência. Em razão disso, recomenda-se que essas amostras sejam submetidas a uma nova avaliação em nova rodada experimental, sob controle rigoroso de assepsia.

Os isolados pertencentes a este grupo foram: SS 1.1.1, SS 1.1.2, MAC 3.1, SS 4.1.1.2.1, SS 4.2.2.2, SS 4.3.2.1, SS 4.3.2.2, SS 4.3.2.2.1, SS 5.1.2.1, SS 5.1.2.1.1.4, SS 5.2.1.2, SALM 5.1.2.2, SDA 6.3.2.1, SDA 23.1.1, SS 1.4 e SDA 13.2.2 (Tabela 1). Dentre esses, pelo menos 12 isolados mostraram crescimento bacteriano excessivo tanto nas zonas de inibição quanto em outras regiões das placas de Petri. Essa observação sugere a possibilidade de contaminação externa ou possivelmente umidade excessiva no meio de cultura que pode ter alterado o crescimento bacteriano e a formação do halo (BrCAST, 2021).

Na figura 8, o isolado SS 1.1.2 apresenta crescimento bacteriano denso e irregular, configurando um padrão atípico nos testes de sensibilidade por disco difusão. Ambas as placas exibem zonas de inibição irregulares, com halos indefinidos, presença de colônias sobrepondo as zonas de inibição e variação morfológica entre as colônias, o que compromete a interpretação dos resultados. O crescimento excessivo pode estar associado a inoculação excessiva, resultando em sobrecarga bacteriana do meio, o que pode mascarar os efeitos do antibiótico. Outras possibilidades incluem cultura mista, indicando ausência de pureza, como já foi relatado anteriormente, ou ainda contaminação cruzada, possivelmente por falhas no processo de diluição ou assepsia do meio.

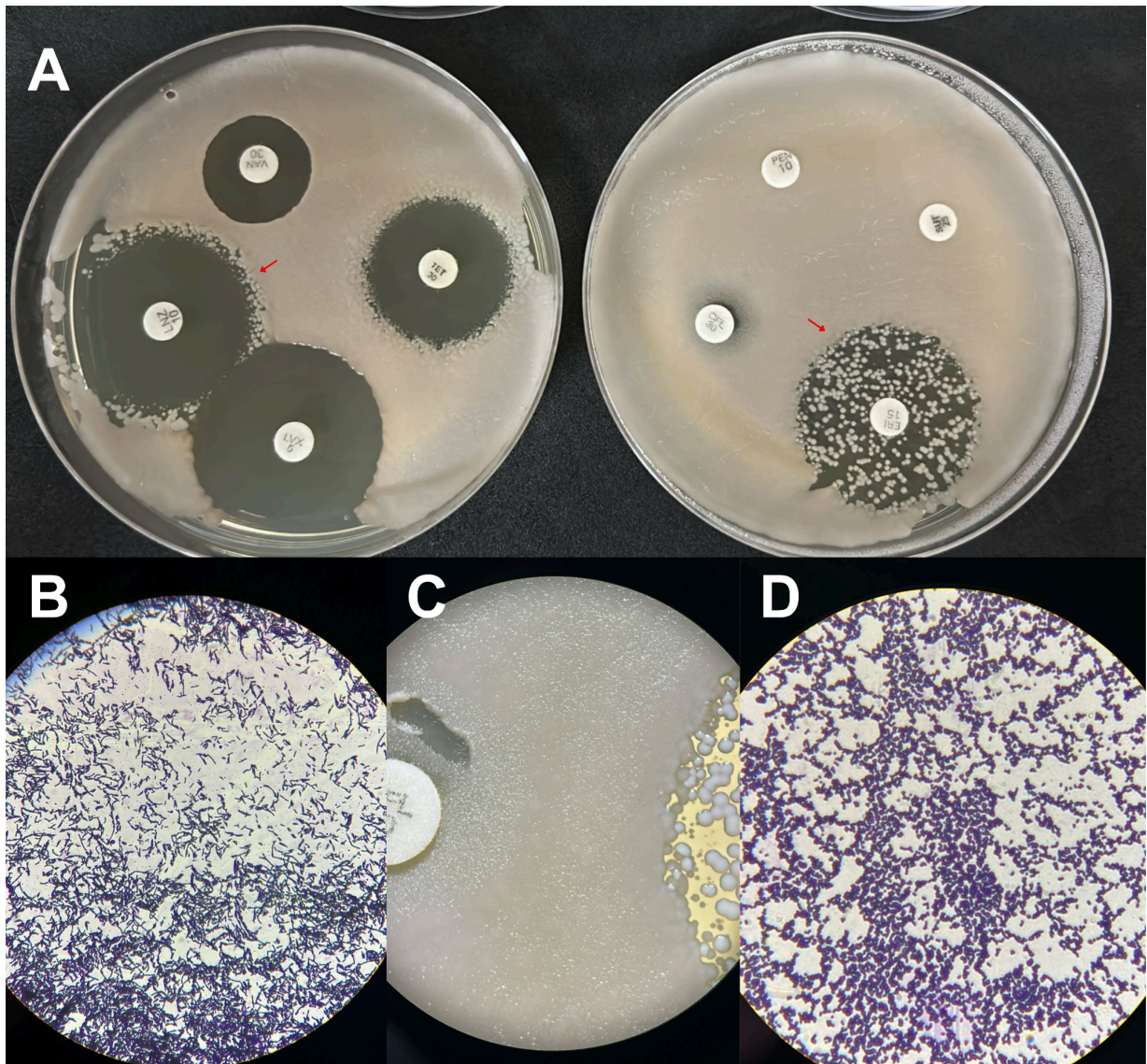
**FIGURA 8** - Caso inconclusivo observado no isolado SS 1.1.2.



Fonte: a autora, 2025.

Em outro caso classificado como inconclusivo, observou-se um padrão distinto, com crescimento irregular de colônias no interior do halo de inibição. Esse cenário foi identificado no isolado NA 16.1.2.1, representado na figura 9 (A), onde se nota o surgimento de colônias dentro da zona de inibição do antibiótico eritromicina.

**FIGURA 9** - Caso inconclusivo observado no isolado NA 16.1.2.1.



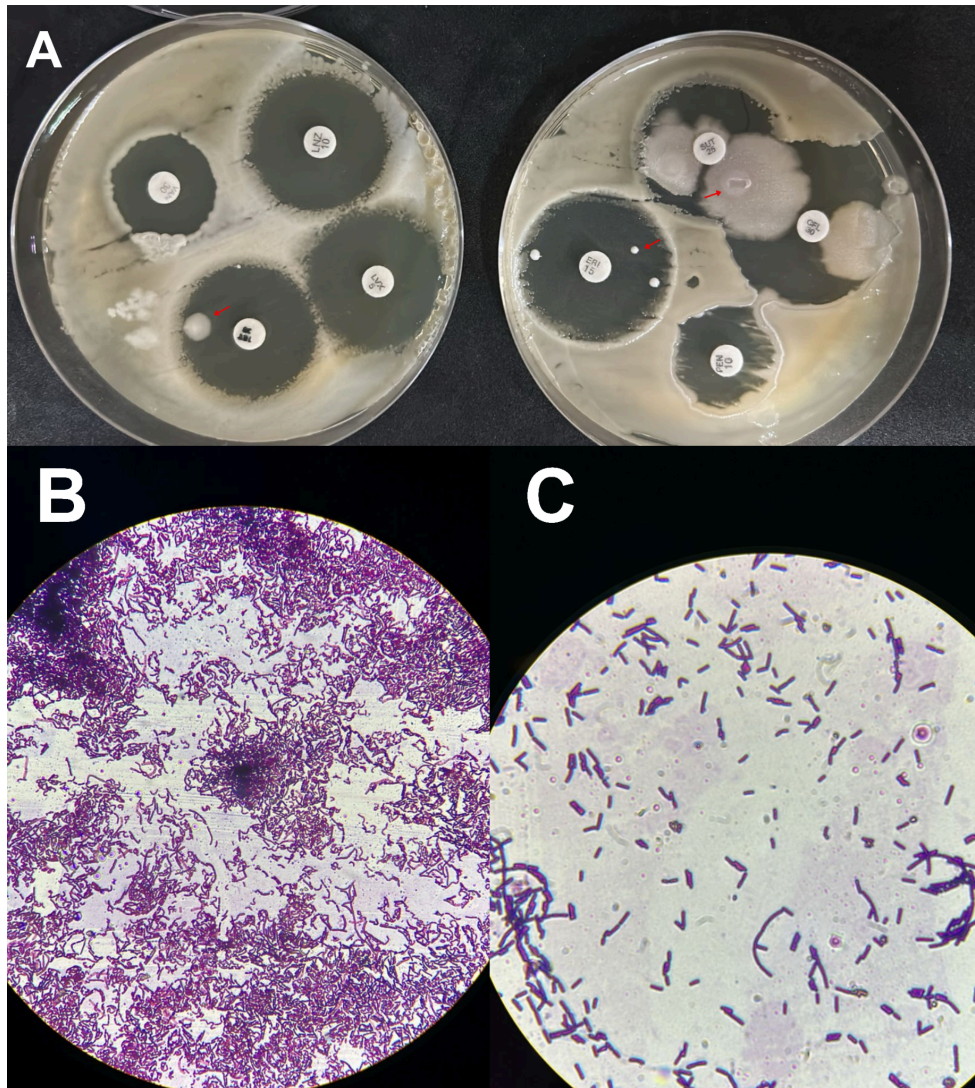
Legenda: (A) Visão geral dos halos de inibição observados na placa do isolado NA 16.1.2.1 registrada a olho nu. (B) Coloração de Gram do crescimento confluyente em placa, caracterizado por uma camada contínua de bactérias. (C) Visualização, por lupa estereoscópica, das diferenças morfológicas (viscosidade e coloração) entre as colônias presentes na placa. (D) Coloração de Gram de uma colônia isolada localizada no interior do halo de inibição da eritromicina. Fonte: a autora, 2025.

Para verificar se esse padrão estaria relacionado à cultura mista ou à resistência intrínseca do isolado, foi realizado o teste de coloração de Gram em dois pontos distintos: no crescimento confluyente em placa, caracterizado por uma camada contínua de bactérias e em uma colônia isolada presente no interior do halo de inibição. O resultado da coloração de Gram do crescimento confluyente (figura B) indicou bacilos gram-positivos, o que diverge da caracterização realizada no projeto anterior, que havia identificado esse mesmo isolado como bacilo gram-negativo. Enquanto a coloração de Gram da colônia isolada dentro do halo (figura D) apresentou morfologia cocos e gram-positivo. A figura C apenas demonstrou a diferença de viscosidade e coloração entre as colônias. Dessa forma, os resultados apontam para uma cultura mista, evidenciando a presença de mais de uma morfologia bacteriana na mesma amostra, o que compromete a análise do perfil de sensibilidade.

O isolado SDA 23.1.1 apresentou padrão de crescimento sugestivo de contaminação, como evidenciado na figura 10. Observa-se a presença de colônias menores e isoladas no interior das zonas de inibição, como no caso do antibiótico eritromicina, além de colônias maiores com bordas irregulares nas zonas de inibição dos antibióticos tetraciclina, sulfazotrim e cefalotina. Também se identifica um aspecto de espalhamento difuso (*swarming*) no halo de inibição do disco de penicilina, como ilustrado na figura 8 (A), a leitura neste caso, é feita normalmente ignorando o *swarming*, frequentemente observado em bactérias do gênero *Proteus spp.* Tais características dificultam a interpretação clara da eficácia dos antimicrobianos testados, classificando-o assim, como inconclusivo.

Para investigar a natureza desse crescimento, realizou-se coloração de Gram, tanto na região do crescimento confluyente do isolado (8B), quanto em uma colônia localizada no halo de inibição do sulfazotrim (8C). Ambas as análises revelaram a presença de bacilos Gram-positivos, demonstrando coerência morfológica entre as regiões avaliadas e à caracterização inicial, o que descarta, neste momento, a hipótese de cultura mista. Dessa forma, as colônias observadas dentro das zonas de inibição podem estar associadas à resistência ou à ocorrência de mutações espontâneas durante o crescimento bacteriano (ASSONI et al.,2020). Apesar do aspecto sugestivo de contaminação, os resultados obtidos descartam essa hipótese e indicam a possibilidade de resistência intrínseca do próprio isolado frente aos antimicrobianos testados.

**FIGURA 10** - Caso inconclusivo observado no isolado SDA 23.1.1.



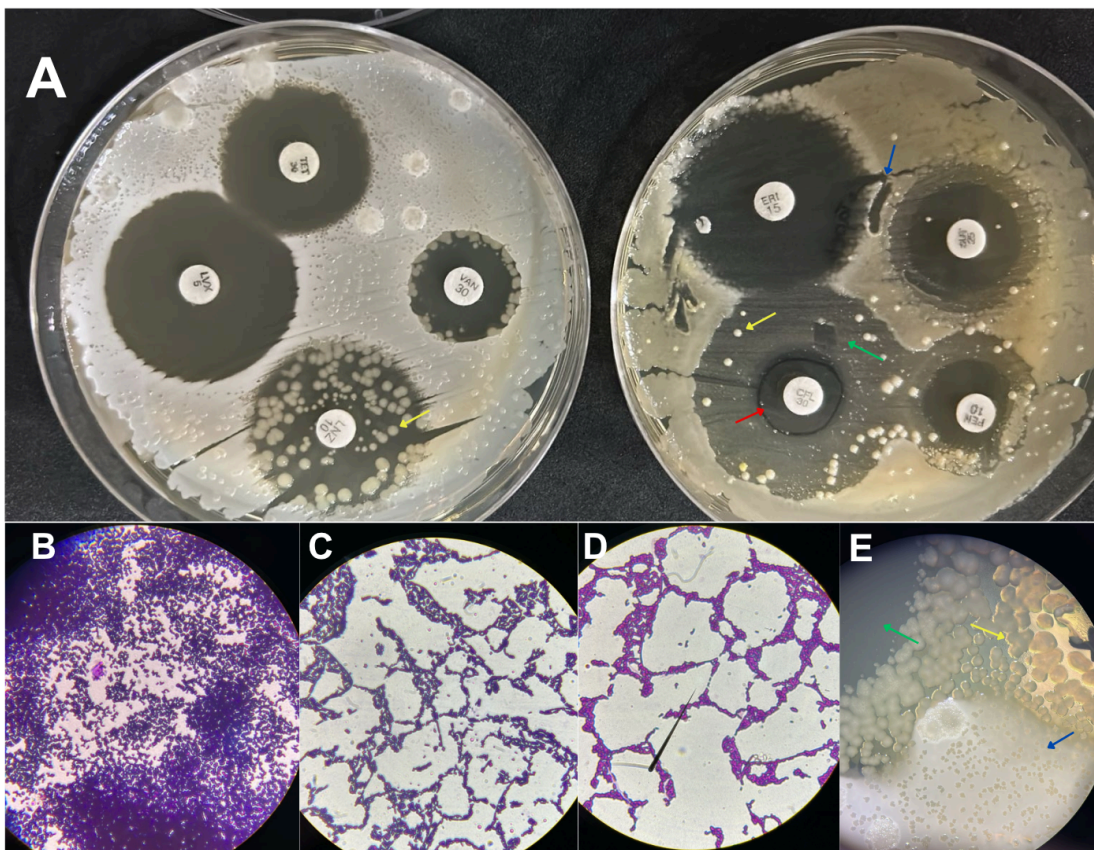
**Legenda:** (A) Visão geral dos halos de inibição observados na placa do isolado SDA 23.1.1 registrada a olho nu. (B) Coloração de Gram do crescimento confluinte. (C) Coloração de Gram de uma colônia isolada localizada no halo de inibição do sulfazotrim. Fonte: a autora, 2025.

O isolado NA 29.2.2 apresentou padrão de crescimento sugestivo de contaminação conforme ilustrado na Figura 11A. Observou-se a presença de colônias isoladas e esbranquiçadas dispostas ao redor das zonas de inibição, sendo especialmente evidentes no disco de linezolida, e também nos antibióticos vancomicina, tetraciclina, sulfazotrim, cefalotina e penicilina.

Nos discos de penicilina, cefalotina e sulfazotrim, foi possível identificar a formação de dois halos concêntricos: um halo interno com aparente inibição e um halo externo com

crescimento bacteriano pouco denso. Nessas regiões externas (halo secundário), foram novamente observadas colônias esbranquiçadas semelhantes às previamente descritas no disco de linezolid. Para a leitura de halos de inibição duplos, a instrução a ser seguida segundo o Manual de Leitura do BrCAST (2021) é primeiramente verificar a pureza do isolado, se for cultura pura, realizar a leitura do halo interno de inibição.

**FIGURA 11** - Caso inconclusivo observado no isolado NA 29.2.2.



**Legenda:** (A) Placas de Petri com discos de antimicrobianos evidenciam halos de inibição com crescimento bacteriano em seu interior. As setas azuis indicam a região do crescimento confluyente analisada na coloração de Gram (B). As setas verdes representam o segundo crescimento confluyente com crescimento no halo (C). As setas amarelas indicam colônias localizadas dentro da zona de inibição (D). A seta vermelha destaca um halo de inibição típico. (E) Imagem capturada sob lupa, evidenciando as diferenças morfológicas entre as colônias observadas nas diferentes regiões da placa. Fonte: a autora, 2025.

Diante das particularidades observadas, optou-se por realizar a coloração de Gram em três áreas específicas da amostra. A Figura 11B (seta azul) corresponde ao crescimento confluyente principal, cuja análise revelou cocos Gram-positivos. A Figura 11C (seta verde), referente ao halo externo de crescimento bacteriano (halo secundário),

revelou cocobacilos Gram-positivos. Já a Figura 11D (seta amarela) correspondente às colônias esbranquiçadas presentes tanto nos halos externos quanto no disco de linezolid, também apresentou cocobacilos Gram-positivos.

Embora a diferença entre cocos e cocobacilos possa inicialmente sugerir cultura mista, a uniformidade na coloração de Gram é coerente com a caracterização prévia do isolado. Neste contexto, é plausível considerar que as alterações morfológicas observadas estejam relacionadas à exposição aos antimicrobianos, sobretudo aqueles que afetam a síntese da parede celular, promovendo distorções no formato e na divisão celular (SAMERNATE et al., 2023).

Os efeitos dos antibióticos sobre a morfologia bacteriana ainda são pouco explorados. No entanto, estudos com abordagens unicelulares vem demonstrando que a exposição a diferentes antibióticos e concentrações subinibitórias pode gerar alterações fenotípicas reversíveis, afetando o estado fisiológico da célula, como a taxa de crescimento, o tamanho e a morfologia celular. Entre essas alterações, podem-se citar o alongamento celular, defeitos de divisão e mudanças no formato, como a transição de cocos para cocobacilos ou bastonetes curtos (CYLKE; BANERJEE, 2022). Tais efeitos são mais comuns em bactérias gram-positivas sob estresse antibiótico, especialmente frente a fármacos que afetam a parede celular, como os beta-lactâmicos - classe à qual pertence a penicilina. Exemplos documentados já foram observados em *E. coli* (CORAM et al., 2022) e *P.aeruginosa*, patógeno humano gram-negativo que quando exposta a beta-lactâmicos, apresentou transição morfológica de bastonetes para formas esféricas (MONAHAN et al., 2014; OJKIC; SERBANESCU; BANERJEE, 2022. KALS et al., 2025).

Assim, no caso do isolado NA 29.2.2, a hipótese mais provável também é de que se trate de uma única linhagem bacteriana com variações fenotípicas induzidas pela ação dos antimicrobianos, e não de cultura mista. No entanto, a presença de crescimento parcial nos halos de inibição levanta a possibilidade de resistência intrínseca frente a alguns dos fármacos testados. Sendo assim, recomenda-se a reavaliação do isolado em nova rodada experimental, com cultivo em meio seletivo.

A realização de testes de sensibilidade a antibióticos (AST) é fundamental para estudos epidemiológicos e de rastreabilidade, especialmente aqueles voltados à avaliação do potencial de resistência de diferentes isolados bacterianos, independentemente de sua patogenicidade. Embora os métodos tradicionais de AST geralmente exijam a

identificação prévia da espécie bacteriana, avanços recentes têm possibilitado sua aplicação direta em amostras, mesmo sem a identificação completa dos microrganismos, ao focar em respostas fenotípicas rápidas em nível celular (CHOI et al., 2014). Nesse contexto, os resultados obtidos neste estudo, ainda que preliminares, contribuem para a compreensão da resistência antimicrobiana em isolados oriundos de produtos clandestinos, como anabolizantes ilegais. A posterior caracterização das cepas permitirá uma interpretação mais precisa dos dados, ampliando sua relevância para a vigilância e prevenção da disseminação da resistência.

## 7. CONCLUSÕES

Observou-se uma predominância de resistência entre os isolados Gram-positivos, mesmo frente a antimicrobianos com espectro direcionado a esse grupo. Em especial, a eritromicina apresentou resistência em 17 dos 41 isolados, seguida por sulfazotrim (10) e penicilina G (9). Além disso, verificou-se que nove dos isolados resistentes ao sulfazotrim também apresentaram resistência à penicilina, evidenciando um perfil de multirresistência relevante. Os resultados obtidos revelaram altos índices de resistência entre os isolados bacterianos, com destaque para a eritromicina, sulfazotrim e penicilina G.

A identificação taxonômica dos isolados será realizada posteriormente, por meio de métodos moleculares, o que possibilitará a reinterpretação dos resultados com base nos critérios específicos de sensibilidade para cada espécie. Esses dados serão fundamentais para análises complementares, com potencial relevância em contextos epidemiológicos, clínicos e biotecnológicos.

Conclui-se que a presença de microrganismos em anabolizantes injetáveis representa um grave risco à saúde, especialmente quando associada à resistência antimicrobiana, dificultando o tratamento de infecções e ampliando o potencial de complicações clínicas. Esse cenário reforça a urgência de medidas regulatórias mais rígidas, incluindo a fiscalização do comércio ilegal e a exigência de controle de qualidade microbiológico rigoroso em todos os lotes produzidos e comercializados. O uso de substâncias farmacológicas injetáveis sem origem comprovada ou sem prescrição médica não deve ser tratado apenas como prática de risco, mas como uma ameaça direta à saúde pública.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRANTES, J. A.; NOGUEIRA, J. M. DA R. **Biofilme e células persisters: da persistência à resistência microbiana**. RBAC, v. 54, n. 3, 2022.

ÅHMAN, J., MATUSCHEK, E., & KAHLMETER, G. **EUCAST evaluation of 21 brands of Mueller-Hinton dehydrated media for disk diffusion testing**. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2020 <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.01.018>.

ÅKERLUND, A. et al. **EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) in blood cultures: validation in 55 European laboratories**. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 75, n. 11, p. 3230–3238, 2020.

AKRAM, S. M.; KOIRALA, J. **Cutaneous Cryptococcus**. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

ALI, S.; RYAN, L. **Antimicrobial susceptibility patterns of community-acquired uropathogenic Escherichia coli, Dublin 2010–2022**. Access Microbiology, v. 5, n. 8, 2023.

ALMEIDA, F. et al. **Phylogenetic and antimicrobial resistance gene analysis of Salmonella Typhimurium strains isolated in Brazil by whole genome sequencing**. PloS One, v. 13, n. 8, p. e0201882, 2018.

ÁLVARO, V. **Com ações em Foz do Iguaçu, Brasil registra recorde de apreensões de anabolizantes**. s.l. H2FOZ, 2023.

ALVES, F. E. **Mecanismo de Resistência bacteriana em Infecções Hospitalares: Uma Revisão Microbiológica**. Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, 2023.

ALVES, M. **Pseudomonas: Entenda a mudança de nomenclatura**. Disponível em: <<https://baktron.com.br/pseudomonas-entenda-a-mudanca-de-nomenclatura/>>. Acesso em: 29 jan. 2025.

AMARAL, M. M. et al. **The predominant variant of the Brazilian epidemic clonal complex of methicillin-resistant Staphylococcus aureus has an enhanced ability to produce biofilm and to adhere to and invade airway epithelial cells**. The Journal of Infectious Diseases, v. 192, n. 5, p. 801–810, 2005.

AMES, J.; SOUZA, D. Z. **Falsificação de medicamentos no Brasil**. Revista Saúde Pública, v. 46, n. 1, p. 1–6, 2012.

ASSONI, L. et al. **Resistance mechanisms to antimicrobial peptides in Gram-positive bacteria**. Frontiers in microbiology, v. 11, p. 593215, 2020.

AZEVEDO, J. L. **Genética de Microrganismos**. 2. ed. Goiânia: UFG, 2008.

Bashabsheh RHF, Al-Fawares O, Natsheh I, Bdeir R, Al-Khreshieh RO, Bashabsheh HHF. **Staphylococcus aureus epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and application of nano-therapeutics as a promising approach to combat methicillin resistant Staphylococcus aureus.** Pathog Glob Health. 2024;118(3):209-231. doi:10.1080/20477724.2023.2285187

BISWAS, J. et al. **Tick-tock, beat the clock: comparative analysis of disc diffusion testing with 6-, 10-, and 24-h growth for accelerated antimicrobial susceptibility testing and antimicrobial stewardship.** European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology, v. 42, n. 8, p. 929–943, 2023.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual técnico de diagnóstico laboratorial de Salmonella spp.** Fundação Oswaldo Cruz. Laboratório de Referência Nacional de Enteroinfecções Bacterianas, Instituto Adolfo Lutz, 2011.

BrCAST. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. **Guia de leitura: Método de disco-difusão para teste de sensibilidade aos antimicrobianos do BrCAST-EUCAST.** v 8.0. 2021.

BUSH, L. M. **Infecções estafilocócicas.** Manual MSD. Universidade de Miami – Mileer, Escola de Medicina, p. 112–120, 2016.

CÂMARA, L. **Anabolic Androgenic Steroids from Underground Market: Drug Quality and Implications for Research.** Asian Journal of Research in Medical and Pharmaceutical Sciences. doi: 10.9734/ajrimps/2023/v12i3221.

CAO, C. et al. **A Mechanosensitive Channel Governs Lipid Flippase-Mediated Echinocandin Resistance in Cryptococcus neoformans.** mBio, v. 10, 2019. doi: 10.1128/mbio.01952-19.

CARDOZO FILHO, N. S. et al. **Piomiosite em atletas após o uso de esteroides anabolizantes: relato de casos.** Revista brasileira de ortopedia, v. 46, n. 1, p. 97–100, 2011.

CHEGINI, Z. et al. **Bacteriophage therapy against Pseudomonas aeruginosa biofilms: a review.** Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, v. 19, n. 1, p. 45, 2020. doi: 10.1186/s12941-020-00389-5.

CHOI, J. et al. **A rapid antimicrobial susceptibility test based on single-cell morphological analysis.** Science translational medicine, v. 6, n. 267, 2014.

CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute. **Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests.** 13. ed. CLSI standard M02. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.

COIMBRA, M. DE A. **Análise química de esteroides anabolizantes androgênicos apreendidos pela Secretaria da Receita Federal em correspondências veiculadas no Rio Grande do Sul.** Tese (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de

Ciências da Saúde, Porto Alegre, 2021.

COLLINS, J.; TACK, D.; PINDYCK, T.; GRIFFIN, P. **Escherichia coli** Diarreagênica. Livro Amarelo do CDC 2024: Infecções e doenças associadas a viagens. Atlanta: CDC, 2024.

CORAM, M. A. et al. **Morphological characterization of antibiotic combinations**. ACS infectious diseases, v. 8, n. 1, p. 66–77, 2022.

CORSO, A. et al. **Molecular characterization of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae isolates causing respiratory disease in the United States**. Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.), v. 4, n. 4, p. 325–337, 2009.

CYLKE, C.; SI, F.; BANERJEE, S. **Effects of antibiotics on bacterial cell morphology and their physiological origins**. Biochemical Society transactions, v. 50, n. 5, p. 1269–1279, 2022.

DE COUTO LUCENA SANTOS, I. K.; NOGUEIRA, J. M. R.; MENDONÇA, F. **Mecanismos de resistência antimicrobiana em Pseudomonas aeruginosa**. RBAC, v. 5, p. 12, 2015.

DE OLIVEIRA et al. **Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens**. Clinical microbiology reviews, v. 33, n. 3, 2020.

DEURENBERG, R. H.; STOBBERINGH, E. E. **The evolution of Staphylococcus aureus**. Infection, Genetics and Evolution, v. 8, p. 747–763, 2008.

Di Gregorio S, Vielma J, Haim MS, et al. **Genomic epidemiology of Staphylococcus aureus isolated from bloodstream infections in South America during 2019 supports regional surveillance**. Microbial genomics, v. 9, n. 5, 2023.

EL MAMMERY A, RAMÍREZ DE ARELLANO E, CAÑADA-GARCÍA JE, et al. **An increase in erythromycin resistance in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus from blood correlates with the use of macrolide/lincosamide/streptogramin antibiotics**. EARS-Net Spain (2004-2020). Front Microbiol. 2023;14:1220286. Published 2023 Sep 26. doi:10.3389/fmicb.2023.1220286

FRUDE, E.; MCKAY, F.; DUNN, M. **A focused netnographic study exploring experiences associated with counterfeit and contaminated anabolic-androgenic steroids**. Harm Reduction Journal, 2020. doi: 10.1186/s12954-020-00387-y.

GAHIMBARE, L. et al. **Antimicrobial resistance in the WHO African Region: A systematic literature review 2016-2020**. Antibiotics (Basel, Switzerland), v. 13, n. 7, p. 659, 2024.

**GLOBAL ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND USE SURVEILLANCE SYSTEM (GLASS) REPORT 2022**. Geneva: World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

HO, C. S. et al. **Antimicrobial resistance: a concise update**. The Lancet Microbe, p. 100947, 2024.

HU, D.; GAO, H.; YAO, X.-S. **Biosynthesis of Triterpenoid Natural Products**. Comprehensive Natural Products III, s.l. Elsevier, 2020. p. 577–612.

KADEŘÁBKOVÁ, N.; MAHMOOD, A. J. S.; MAVRIDOU, D. A. I. **Antibiotic susceptibility testing using minimum inhibitory concentration (MIC) assays**. npj Antimicrob Resist, v. 2, p. 37, 2024. doi: 10.1038/s44259-024-00051-6.

KALS, M. et al. **Antibiotics change the population growth rate heterogeneity and morphology of bacteria**. PLoS pathogens, v. 21, n. 2, p. e1012924, 2025.

KAPER, J.; NATARO, J.; MOBLEY, H. **Escherichia coli patogênica**. Nat. Rev. Microbiol., v. 2, p. 123–140, 2004. doi: 10.1038/nrmicro818.

KEIM, K. C.; HORSWILL, A. R. **Staphylococcus aureus**. Trends in Microbiology, v. 31, n. 12, p. 1300–1301, 2023.

KENDRICK, B. **The fifth kingdom: An introduction to mycology**. 4. ed. Newburyport, MA, USA: Focus Publishing/R Pullins, 2017.

KLEINSCHMITT, S. C.; AZEVEDO, P. R.; CARDIN, E. G. **A TRÍPLICE FRONTEIRA INTERNACIONAL ENTRE BRASIL, PARAGUAI E ARGENTINA: CONTEXTO HISTÓRICO, ECONÔMICO E SOCIAL DE UM ESPAÇO CONHECIDO PELA VIOLÊNCIA E PELAS PRÁTICAS ILEGAIS**. Perspectiva Geográfica, s.l., v. 8, n. 9, 2014.

LALUCAT, J. et al. **Past, present and future of the boundaries of the Pseudomonas genus: Proposal of Stutzerimonas gen. nov.** Systematic and Applied Microbiology, v. 45, n. 1, p. 126289, 2022.

LI, K. et al. **Antibacterial mechanism of lignin and lignin-based antimicrobial materials in different fields**. International Journal of Biological Macromolecules, v. 252, n. 126281, 2023.

LIMA, A. et al. **Criptococose: revisão de literatura**. Scientific Electronic Archives, v. 16, n. 9, 2023.

MAGILL, S. S. et al. **Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections**. The New England Journal of Medicine, v. 370, n. 13, p. 1198–1208, 2014.

MAHFOUZ AA, SAID HS, ELFEKY SM, SHAABAN MI. **Inhibition of Erythromycin and Erythromycin-Induced Resistance among Staphylococcus aureus Clinical Isolates**. Antibiotics (Basel). 2023;12(3):503. Published 2023 Mar 2. doi:10.3390/antibiotics12030503

MIKLASIŃSKA-MAJDANIK M. **Mechanisms of Resistance to Macrolide Antibiotics among Staphylococcus aureus**. Antibiotics (Basel). 2021;10(11):1406. Published 2021 Nov 17. doi:10.3390/antibiotics10111406

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Resistência aos antimicrobianos**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/ram>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

MOLINARO, E. M. et al. **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV, 2010. v. 1, 290 p. ISBN 978-85-98768-41-0.

MONAHAN, L. G. et al. **Rapid conversion of *Pseudomonas aeruginosa* to a spherical cell morphotype facilitates tolerance to carbapenems and penicillins but increases susceptibility to antimicrobial peptides**. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 58, n. 4, p. 1956–1962, 2014.

MONTEIRO, B. de O. T.; PITANGA, I. A.; RAMALHO NETO, J. C.; PINTO, L. M. A.; ARAUJO, F. R. **Avanços na imunoterapia para doenças autoimunes**. *Europub Journal of Health Research*, s.l., v. 5, n. 2, p. e5152, 2024. doi: 10.54747/ejhrv5n2-013.

NEVES, D. B. DA J.; MARCHETI, R. G. A.; CALDAS, E. D. **Incidence of anabolic steroid counterfeiting in Brazil**. *Forensic Science International*, v. 228, n. 1–3, p. 81–83, 2013.

NUNES, O. C. et al. **Living with sulfonamides: a diverse range of mechanisms observed in bacteria**. *Applied microbiology and biotechnology*, v. 104, n. 24, p. 10389–10408, 2020.

OJKIC, N.; SERBANESCU, D.; BANERJEE, S. **Antibiotic resistance via bacterial cell shape-shifting**. *mBio*, v. 13, n. 3, p. e0065922, 2022.

O'NEILL, J. **Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations**. 2016.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Relatório sinaliza aumento da resistência a antibióticos em infecções bacterianas em humanos**. 2022.

OSEI SEKYERE, J.; MENSAH, E. **Molecular epidemiology and mechanisms of antibiotic resistance in *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., and *Streptococcus* spp. in Africa: a systematic review from a One Health perspective**. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1465, n. 1, p. 29–58, 2020.

PANG, Z. et al. **Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies**. *Biotechnology Advances*, v. 37, n. 1, p. 177–192, 2019.

Pencheva, D., Ivancheva, K., Rumenkina, M., Al-Dzhasem, A., & Ivanov, I. **In Search of the Truth about the Quality of Mueller Hinton Agar and Tested Antimicrobial Discs**. 2018

PIZARRO-CERDÁ, J.; COSSART, P. **Bacterial adhesion and entry into host cells**. *Cell*, v. 124, n. 4, p. 715–727, 2006. doi:10.1016/j.cell.2006.02.012.

POPA, G. L.; POPA, M. I. **Salmonella spp. infection – a continuous threat worldwide**. *Germs*, v. 11, n. 1, p. 88–96, 2021.

RAGHAD H.F. BASHABSHEH et al. **Staphylococcus aureus** epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and application of nano-therapeutics as a promising approach to combat methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Pathogens and Global Health*, v. 118, n. 3, p. 1–23, 25 nov. 2023.

RANALLI, G.; ZANARDINI, E.; SORLINI, C. **Biodeterioration – Including Cultural Heritage**. Reference Module in Life Sciences, s.l. Elsevier, 2018.

REOLOM, R. P.; KLAFKE, A. **Resistência antimicrobiana em uroculturas de moradores das Zonas Norte e Nordeste de Porto Alegre**. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, v. 17, n. 44, p. 3067, 2022.

RIBET, D.; COSSART, P. **How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues**. *Microbes and Infection*, v. 17, n. 3, p. 173–183, 2015.

RICCARDI N, ROTULO GA, CASTAGNOLA E. **Definition of Opportunistic Infections in Immunocompromised Children on the Basis of Etiologies and Clinical Features: A Summary for Practical Purposes**. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(4):197-206. doi: 10.2174/1573396315666190617151745. PMID: 31242834; PMCID: PMC7040525.

RYE, C. et al. **Introduction: The Study of Life**. Disponível em: <<https://openstax.org/books/biology/pages/1-introduction>>. Acesso em: 29 jan. 2025.

SAMERNATE, T. et al. **High-resolution bacterial cytological profiling reveals intrapopulation morphological variations upon antibiotic exposure**. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 67, n. 2, p. e0130722, 2023.

SANTOS, A. L. DOS et al. **Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 43, n. 6, p. 413–423, 2007.

SANTOS, G. A. **Staphylococcus aureus resistente a metilina (MRSA): contexto brasileiro, diagnóstico laboratorial e medidas de controle da disseminação**. 2012.

SANTOS, N. DE Q. **A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar**. *Texto & Contexto Enfermagem*, v. 13, n. spe, p. 64–70, 2004.

SCHUVIECERSKI, F. Z. **Avaliação dos anabolizantes esteroidais à base de nandrolona apreendidos pela Polícia Federal de Foz do Iguaçu - PR por cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas**. Tese (Mestrado em Biociências) - Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu/PR, 2022.

SHINOHARA, N. K. S. et al. **Salmonella spp., importante agente patogênico veiculado em alimentos**. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 13, n. 5, p. 1675–1683, 2008.

SIEGEL, S. J.; WEISER, J. N. **Mechanisms of bacterial colonization of the respiratory tract**. *Annual Review of Microbiology*, v. 69, n. 1, p. 425–444, 2015.

SOUZA, C. de O. et al. **Escherichia coli enteropatogênica: uma categoria diarreio gênica versátil**. Rev Pan-Amaz Saude online, v. 7, n. 2, pp. 79-91, 2016. doi: 10.5123/S2176-62232016000200010.

SOUZA, J. C. DE. **Controle De Qualidade Microbiológico De Medicamentos Estéreis**. Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, 2019.

SOUZA, Sandra Geane Pereira de. **Bactérias com potencial de multirresistência em material hospitalar**. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos) – Universidade Paranaense, Umuarama, 2019.

VARALDO, P. E.; MONTANARI, M. P.; GIOVANETTI, E. **Genetic elements responsible for erythromycin resistance in streptococci**. Antimicrobial agents and chemotherapy, v. 53, n. 2, p. 343–353, 2009

VARELA, M. F. et al. **Bacterial resistance to antimicrobial agents**. Antibiotics (Basel, Switzerland), v. 10, n. 5, p. 593, 2021.

VENKATESWARAN, P. et al. **Revisiting ESKAPE Pathogens: virulence, resistance, and combating strategies focusing on quorum sensing**. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 13, p. 1159798, 2023.

WANG, T. et al. **Selective pressure of various levels of erythromycin on the development of antibiotic resistance**. Environmental pollution (Barking, Essex: 1987), v. 368, n. 125757, p. 125757, 2025.

WERTH, J. BRIAN. **Visão geral das bactérias**. University of Washington School of Pharmacy, rev. jul. 2020.

WONG, C. S. et al. **Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with Escherichia coli O157:H7: a multivariable analysis**. Clin Infect Dis, v. 55, n. 1, p. 33-41, 2012. doi: 10.1093/cid/cis299.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial Resistance**. Geneva: WHO, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO updates list of drug-resistant bacteria most threatening to human health**.

ZHOU, J. et al. **A seventeen-year observation of the antimicrobial susceptibility of clinical Campylobacter jejuni and the molecular mechanisms of erythromycin-resistant isolates in Beijing, China**. International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases, v. 42, p. 28–33, 2016.