



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA  
BACHARELADO EM BIOMEDICINA

RAWLENON VASCONCELOS DA SILVA

ISOLAMENTO, IDENTIFICAÇÃO E PERfil DA SUSCETIBILIDADE DE CEPAS DE  
*Staphylococcus* spp. EM LESÕES DE PÉ DIABÉTICO DE PACIENTES DO  
CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS - CIEM EM PARNAÍBA-PI

PARNAÍBA - PI

2025

RAWLENON VASCONCELOS DA SILVA

ISOLAMENTO, IDENTIFICAÇÃO E PERfil DA SUSCETIBILIDADE DE CEPAS DE  
*Staphylococcus* spp. EM LESÕES DE PÉ DIABÉTICO DE PACIENTES DO  
CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS - CIEM EM PARNAÍBA-PI

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como parte dos requisitos para a obtenção do grau  
de Bacharel em Biomedicina, pela Universidade  
Federal do Delta do Parnaíba - UFDPar, *Campus*  
Ministro Reis Veloso.

**Orientadora:** Profa. Dra. Bruna da Silva Souza

PARNAÍBA - PI

2025

**FICHA CATALOGRAFICA**  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

S586i Silva, Rawlenon Vasconcelos da  
Isolamento, identificação e perfil da suscetibilidade de cepas de  
*Staphylococcus* spp. em lesões de pé diabético de pacientes do Centro  
de Especialidades Médicas – CIEM em Parnaíba – PI. [recurso  
eletrônico] / Rawlenon Vasconcelos da Silva. – 2024.  
43 f.

TCC (Bacharel em Biomedicina) – Universidade Federal do Delta  
do Parnaíba, 2024.  
Orientação: Profa. Dra. Bruna da Silva Souza.

1. Diabetes Mellitus. 2. Úlceras. 3. Resistência. 4. Gram positivo.  
I. Título.

CDD: 616.462

RAWLENON VASCONCELOS DA SILVA

**ISOLAMENTO, IDENTIFICAÇÃO E PERfil DA SUSCETIBILIDADE DE CEPAS  
DE *Staphylococcus* spp. EM LESÕES DE PÉ DIABÉTICO DE PACIENTES DO  
CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS - CIEM EM PARNAÍBA-PI**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como parte dos requisitos para a obtenção do grau  
de Bacharel em Biomedicina, pela Universidade  
Federal do Delta do Parnaíba - UFDPar, *Campus*  
Ministro Reis Veloso.

DATA DA APROVAÇÃO: **07/05/2025**

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Dra. Bruna da Silva Souza**

Universidade Federal do Delta do  
Parnaíba

---

**Me. Raí Emanuel da Silva**

Universidade Federal do Piauí

---

**Dra. Ana Clara Silva Sales**

Universidade Federal do Delta do Parnaíba

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, a Deus pela minha vida, por ser meu guia e refúgio nos momentos mais difíceis. Por, mesmo eu não merecendo, Jesus, numa cruz, sofreu por mim, foi minha base e me ajuda sempre dar o meu melhor.

Aos meus pais, Raul Ribeiro e Teodora Helena, por depositarem confiança em mim (mesmo longe de casa), por todo amor, cuidado e apoio durante todos esses anos da minha vida. Sem vocês eu não teria chegado aqui!. Obrigado, principalmente, por me ensinarem o caminho correto da vida e sempre estarem comigo nos momentos de fraqueza. Obrigado por tudo!

Ao Daryel Ortega por toda parceria ao longo de anos de amizade, confiança em mim como amigo e por sempre me apoiar. Você é o irmão que eu não tive. Obrigado!

Ao meu amigo Aquiles Reis, por todas as conversas, ideias e todo apoio durante a Graduação. Obrigado!

Minha eterna gratidão à Vitória Carvalho por estar comigo me apoiando e incentivando a ser uma pessoa, um aluno e um profissional melhor. Obrigado por me confortar e incentivar até quando eu mesmo não acreditei em mim!

Ao Núcleo de Pesquisas em Biodiversidade e Biotecnologia – BIOTEC por me acolher tão bem, por todo suporte e fornecimento de materiais para realização desta pesquisa.

A todos que conheci durante este ano de laboratório de Microbiologia e nanotecnologia do BIOTEC, em especial ao Me. Raí Emanuel, por todo conhecimento repassado, à Dra Alyne Araújo, por idealizar este trabalho, ao Ytallo Sousa, por sempre estar me dando ideias novas sobre futuro, me apoiando a ser um bom profissional, e à Carmilene Batista por confiar a mim esta pesquisa. Obrigado a vocês por todo suporte!

À Universidade Federal do Delta do Parnaíba, ao curso de biomedicina e aos professores por contribuírem da melhor forma na minha formação acadêmica.

Aos membros da banca por aceitarem me avaliar e contribuir para este trabalho.

À minha orientadora Dra. Bruna Souza por toda paciência e apoio durante esse trabalho. Você é inspiração! Obrigado!

## RESUMO

**Introdução:** As lesões de pé diabético representam uma das complicações mais graves associadas à *Diabetes mellitus*, frequentemente acompanhadas por infecções. Dentre os microrganismos (MO) envolvidos, os *Staphylococcus spp.* se destacam, com ênfase na espécie *Staphylococcus aureus* e nos estafilococos coagulase negativos (ECN), ambos conhecidos por sua virulência e crescente capacidade de resistência aos antimicrobianos. A presença de cepas resistentes, como o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM), torna o tratamento dessas infecções ainda mais desafiador. Nesse contexto, a realização de testes de identificação e de sensibilidade antimicrobiana é fundamental para guiar a conduta clínica e garantir tratamentos adequados, minimizando os riscos de falhas terapêuticas. **Objetivo:** isolar e avaliar a suscetibilidade antimicrobiana de cepas de *Staphylococcus spp.* obtidas de úlceras de pacientes com pé diabético (PD), observando a prevalência de *S. aureus* e ECN, bem como a presença de resistência à meticilina e resistência induzida à clindamicina. **Metodologia:** Estudo descritivo de abordagem quantitativa, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o parecer nº 6.511.128 com análise laboratorial de 22 amostras isoladas de pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CIEM) em Parnaíba-PI. As cepas foram identificadas a partir de testes bioquímicos e fisiológicos, posteriormente, submetidas ao teste de sensibilidade por disco difusão, de acordo com os critérios estabelecidos pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2025) bem como Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade (BrCAST, 2025). **Resultados:** Do total de 22 amostras, 13 (59,1%) foram identificadas como *Staphylococcus aureus* e 9 (40,9%) como ECN. Observou-se elevada resistência à eritromicina, 18 cepas (81%), clindamicina, 16 cepas (73%), e tetraciclina, 12 cepas (55%). Dez amostras (45%) foram classificadas como resistentes à meticilina, sendo quatro SARM (31%), e seis (27%) apresentaram resistência induzida à clindamicina. Uma das amostras de ECN apresentou resistência total a todos os antibióticos testados. **Conclusão:** O estudo revelou um perfil preocupante de resistência antimicrobiana entre as cepas de *Staphylococcus spp.*, isoladas de úlceras de pé diabético. A presença de resistência cefoxitina, consequentemente resistência cruzada aos Beta-lactâmicos, e resistência induzida à clindamicina reforça a relevância da realização de testes antibiogramas e testes de identificação bioquímicas e fisiológicas complementares na prática clínica. Os dados obtidos evidenciam a importância de testes microbiológicos e de sensibilidade para o uso racional de antimicrobianos, orientando na tomada de decisões terapêuticas e reforçam a necessidade de estratégias de controle e prevenção da resistência bacteriana.

**Palavras chaves:** Diabetes Mellitus, Úlceras, Resistência, Gram positivo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetic foot ulcers represent one of the most serious complications associated with *Diabetes Mellitus*, often aggravated by infections. Among the microorganisms involved, *Staphylococcus* spp. stand out, particularly *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci (CoNS), both known for their virulence and increasing antimicrobial resistance. The presence of resistant strains, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), makes the treatment of these infections even more challenging. In this context, microbiological testing and antimicrobial susceptibility testing are essential to guide clinical management and ensure appropriate treatments, thereby minimizing the risk of therapeutic failure. **Objective:** To identify and evaluate the antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus* spp. strains isolated from ulcers in patients with diabetic foot (DF), assessing the prevalence of *S. aureus* and CoNS, as well as the presence of methicillin resistance and inducible clindamycin resistance. **Methodology:** A descriptive study with a quantitative approach, approved by the CEP/UFDPar under protocol number 6.511.128, involving laboratory analysis of 22 samples isolated from patients treated at the Centro de Especialidades Médicas (CIEM) in Parnaíba, Piauí, Brazil. The strains were identified using biochemical and physiological tests, and subsequently subjected to antimicrobial susceptibility testing by disc diffusion test, following the guidelines established by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2025) and the Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST, 2025). **Results:** Of the total of 22 samples, 13 (59.1%) were identified as *Staphylococcus aureus* and 9 (40.9%) as CoNS. High resistance rates were observed to erythromycin (81%), levofloxacin (36%), and tetracycline (55%). Ten bacterial strains were classified as methicillin-resistant, including four MRSA, and six showed inducible resistance to clindamycin. One CoNS strain exhibited complete resistance to all antibiotics tested. **Conclusion:** The study revealed a concerning profile of antimicrobial resistance among *Staphylococcus* spp. strains of bacteria isolated from diabetic foot ulcers. The detection of cefoxitin resistance—indicating cross-resistance to beta-lactams—and inducible clindamycin resistance emphasise the importance of performing susceptibility testing and complementary biochemical and physiological identification in clinical practice. The data obtained underscore the importance of microbiological and susceptibility testing for the rational use of antimicrobials, support therapeutic decision-making, and emphasize the need for strategies to control and prevent bacterial resistance.

Keywords: Diabetes Mellitus, Ulcers, Resistance, Gram positive.

## **LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS**

Figura 1 - Principais alvos dos antibióticos nas células bacterianas

Figura 2 - Mecanismo de resistência Bacteriano

Figura 3 - Fluxograma da Metodologia

Figura 4 - Posição dos antibióticos em placa de Petri com ágar Mueller-Hinton

Gráfico 1 - Percentual de ECN e *S. aureus* identificados nas amostras analisadas.

Gráfico 2 - Perfil de resistência pelas cepas sugestivas de *S. aureus*

Gráfico 3- Perfil de resistência do ECN

Gráfico 4- Perfil de resistência dos 22 *Staphylococcus spp.*

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Mecanismos de resistência individual às principais classes de antibióticos

Tabela 2 – Resumo dos resultados dos testes bioquímicos para identificação de estafilococos a partir de amostras obtidas de pés diabéticos.

Tabela 3 - Exemplo ilustrativo da identificação baseada nos resultados das provas bioquímicas e fisiológicas.

Tabela 4 - Resumo da interpretação do antibiograma.

Tabela 5 - Resumo do antibiograma para as amostras sugestivas de *S. aureus*

Tabela 6 - Resumo dos resultados do Antibiograma para amostras identificadas como ECN.

## **LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIAÇÕES**

BHI - Brain Heart Infusion

BrCAST - Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade

CA-SARM - *S. aureus* resistente à Meticilina associadas a infecções em comunidade

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CFO - Cefoxitina

CIEM - Centro de Especialidades Médicas

CIM - Concentração Inibitória Mínima

CLI - Clindamicina

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute

CoNS - Coagulase-Negative Staphylococci

DF - Diabetic Foot

DM - *Diabetes Mellitus*

DM1 - *Diabetes Mellitus* Tipo 1

DM2 - *Diabetes Mellitus* Tipo 2

DMG - *Diabetes Mellitus* Gestacional

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DNASe - Desoxirribonuclease

ECN - Estafilococos Coagulase-Negativo

ERI - Eritromicina

GEN - Gentamicina

GJ - Glicemia em Jejum

GLP-1 - Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - Peróxido de Hidrogênio

HA-SARM - *S. aureus* resistente à Meticilina associado a infecções nosocomiais

HbA1c - Hemoglobina Glicada

HCl - Ácido Clorídrico

LEV - Levofloxacina

LPS - Lipopolissacarídeos

MH - Mueller-Hinton

MLSB - Macrolídeo-Lincosamida-Estreptogramina do tipo b

MO - Microrganismos

MRSA - Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

NAG - N-acetilglucosamina

NAM - N-acetilmurâmico

O<sub>2</sub> - Oxigênio

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde

PABA - Ácido p-aminobenzóico

PBP - Proteína de Ligação à Penicilina

PBP2 - Proteína Ligadora À Penicilina Bifuncional

PBP2a - Proteína Ligadora À Penicilina Bifuncional Alterada

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

PD - Pé Diabético

RAM - Resistência aos Antimicrobianos

RM - Resistente a Meticilina

SARM - *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina

SGLT2 - Cotransportador de sódio-glicose tipo 2

TET - Tetraciclina

TSA - Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos

TTG - Teste de Tolerância à Glicose

UPDs - Úlceras Do Pé Diabético

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>17</b>
2.1 Diabetes Mellitus.....	17
2.1.1. Diabetes Mellitus tipo 1.....	18
2.1.1.1. Imunomediada.....	18
2.1.1.2. Idiopática.....	19
2.1.2. Diabetes Mellitus Tipo 2.....	19
2.1.3. Diabetes Mellitus Gestacional.....	20
2.1.4. Diagnóstico.....	20
2.1.5. Tratamento.....	21
2.1.5.1 Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 1.....	21
2.1.5.2. Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2.....	22
2.1.5.3. Tratamento da Diabetes Mellitus Gestacional.....	22
2.2. PÉ DIABÉTICO.....	23
2.3. MICRORGANISMOS.....	24
2.3.1 Diabetes e Microrganismos.....	25
2.3.2. Staphylococcus aureus.....	26
2.3.3. Estafilococos coagulase-negativos.....	27
2.3.4. Staphylococcus spp. Resistente a Meticilina/Oxacilina.....	28
2.4. ANTIBIOTICOTERAPIA.....	29
2.4.1. Mecanismo de ação.....	30
2.4.1.1. Parede Celular.....	30
2.4.1.2. Biossíntese de proteína.....	31
2.4.1.3. Síntese de DNA.....	32
2.4.1.4. Metabolismo do ácido fólico.....	32
2.4.1.5. Alterações na Membrana Citoplasmática.....	33
2.4.2. Mecanismos De Resistência.....	33
2.4.2.1. Cefalosporina.....	35
2.4.2.2. Macrolídeos e Lincosamidas.....	35
2.4.2.3. Aminoglicosídeos e Tetraciclinas.....	36
2.4.2.4. Fluoroquinolonas.....	37
3. OBJETIVOS.....	38
3.1. Objetivo geral.....	38
3.2. Objetivos específicos.....	38
4. MATERIAIS E MÉTODO.....	39
4.1. Isolamento em meio seletivo e provas de identificação.....	40
4.3. Antibiograma.....	42
5. RESULTADOS.....	44
5.1. Identificação das bactérias.....	44
5.2. Antibiograma.....	46

5.2.1. Resultado da avaliação de suscetibilidade dos <i>S. aureus</i> .....	47
5.2.2. Resultado da avaliação de suscetibilidade dos ECN.....	48
5.2.3. Resultado da avaliação geral de susceptibilidade dos <i>Staphylococcus</i> spp....	50
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>51</b>
<b>7. CONCLUSÕES.....</b>	<b>55</b>
<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXO I - APROVAÇÃO DO TRABALHO PELO COMITÊ DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA.....</b>	<b>71</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A *Diabetes Mellitus* (DM) é uma condição que afeta o metabolismo de milhões de pessoas (Chinaarkatakul; Loakhajorn, 2023). Pode ser caracterizada pela hiperglicemia crônica que ocorre por conta da deficiência na produção de insulina ou diminuição da ação dela no corpo (Venyo, 2023; Yang et al., 2024). O aumento significativo na prevalência da DM tem se consolidado como uma das principais doenças no mundo atualmente, o que a torna como um problema de saúde pública em escala global (Wang et al., 2024).

Entre as principais complicações decorrentes da diabetes destaca-se o Pé Diabético (PD), definido como um quadro que envolve formação de úlceras nos membros inferiores, que, na grande maioria das vezes está associada a infecções bacterianas (Orosco, 2019). Devido a lenta cicatrização, diminuição na resposta imunológica e presença de microrganismos multirresistentes, essas infecções são agravadas, que podem ir desde amputação até a morte do paciente (Gonçalves, 2019; Armstrong; Boulton, 2020).

Dentre as bactérias que acometem as úlceras de o paciente com PD, destacam-se as do gênero *Staphylococcus*, em especial os estafilococos coagulase negativo (ECN) e a espécie *Staphylococcus aureus*. Isso se deve ao fato da capacidade destes de se adaptarem a um ambiente hiperglicêmico, sua grande produção de fatores de virulência e crescente adaptação aos medicamentos antimicrobianos (Foster, 2017; Jacquet et al., 2019). Entre os principais fármacos utilizados para os tratamentos dessas infecções estão os beta-lactâmicos (como as cefalosporinas), macrolídeos, lincosamidas, aminoglicosídeos, tetraciclínas e fluoroquinolonas.

No entanto, o crescente número de resistências a múltiplas classes desses antibióticos torna o tratamento do PD um desafio (Fonseca et al., 2019). Cepas como *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina (SARM) e aquelas que possuem a presença induzida do gene *erm*, conferindo resistência induzida à Clindamicina, são exemplos de cepas que dificultam o tratamento clínico de forma empírica e estão cada vez mais associadas a um mal prognóstico. Essas adaptações bacterianas aos antibióticos estão relacionadas, principalmente, ao uso inadequado dos medicamentos, que favorece o crescimento e a proliferação de cepas resistentes (Miranda; Vieira; Souza, 2022; Donkor; Codjoe, 2019; Castellano et al., 2015)

Desta forma, esse cenário se mostra um relevante problema de saúde pública e dificulta o manejo clínico adequado de pacientes com infecções em úlceras de pé diabético, uma vez que o uso empírico e inadequado de antibióticos pode favorecer não apenas a falha no tratamento, como também a seleção de cepas ainda mais resistentes, que pode provocar a morte do paciente, em decorrência de um quadro mais grave (Gonçalves et al., 2024)

Diante disso, a identificação e caracterização do perfil de susceptibilidade aos principais antibióticos das bactérias do gênero *Staphylococcus spp.* presentes em lesões de PD justificam a importância do estudo, visto que os dados obtidos guiam condutas terapêuticas mais eficazes, reduzindo, assim, as complicações associadas, como amputações, além também de ajudar no enfrentamento da resistência antimicrobiana.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Diabetes Mellitus**

A *Diabetes Mellitus* (DM) é um conjunto de distúrbios metabólicas caracterizados por falha na produção e/ou secreção do hormônio insulina, ou ainda pela diminuição da sua ação no corpo, levando ao aumento dos níveis de glicose no sangue, condição conhecida como hiperglicemia (Yang et al., 2024). A cronicidade dessa hiperglicemia tende a provocar vários danos à saúde, incluindo disfunções e falha em diferentes órgãos, em especial coração, rins, olhos, nervos e vasos sanguíneos (Lu et al., 2023).

Harreiter e Roden (2023), destacam que no ano 2021 a prevalência de DM foi cerca de 537 milhões de adultos entre 20 e 79 anos no mundo. Tal quantidade, devido ao aumento da incidência, poderá evoluir para 1,31 bilhões de indivíduos com a comorbidade em 2050, que a torna já um problema de saúde pública mundial (Wang et al., 2024).

Em razão das múltiplas complicações associadas à DM que variam desde limitações físicas até risco de morte, muitos pacientes passam a utilizar, de forma vitalícia, medicamentos e insulina. Esses recursos auxiliam no controle glicêmico, mas não tratam fatores causais, como o sedentarismo, nem reparam as lesões provocadas pelo aumento persistente da glicemia (Wang et al., 2024).

Os sintomas clássicos da DM são poliúria, polidipsia, fadiga, perda de desempenho, perda súbita de peso sem explicação, cegueira, cetoacidose e suscetibilidade a infecções (Harreiter; Roden, 2023). Além disso, o indivíduo pode ser acometido por: nefropatia diabética, neuropatia diabética, retinopatia, infarto agudo do miocárdio, doença vascular periférica, acidente vascular encefálico e insuficiência renal crônica dialítica (Castro et al., 2021).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde - OMS (2024), há dois tipos de DM, uma causada pela destruição autoimune das células  $\beta$  do pâncreas (tipo 1), consequentemente diminuindo a secreção/produção da insulina, e outra causada pela resistência a ação da insulina (tipo 2). Esta ação deficiente de insulina nos tecidos alvos resulta em anormalidades nos metabolismos de carboidratos, lipídios e proteínas.

Além destas, há também a diabetes gestacional que é caracterizada por ser uma condição que tem intolerância à glicose durante a gravidez, com risco de

complicações, sendo elas o parto prematuro e macrossomia, que acontece por conta da resistência à insulina e que pode desencadear o desenvolvimento de diabetes tipo 2 no futuro (Ballan et al., 2024).

### 2.1.1. Diabetes Mellitus tipo 1

Pacientes diagnosticados com DM, aproximadamente 5–10% apresentam *Diabetes Mellitus* tipo 1 (DM1), que, embora possa surgir em qualquer faixa etária, é mais frequente em indivíduos com menos de 30 anos (Fonseca et al., 2019). Ocorre devido a destruição das células  $\beta$  pancreáticas, que pode ser causada tanto por um processo autoimune (imunomediada), quanto por processos desconhecidos (idiopática) (American Diabetes Association, 2022). Estas formas podem provocar a destruição das células  $\beta$  do pâncreas de forma lenta, como em adultos, e de forma mais rápida como em crianças e adolescentes (Fonseca et al., 2019).

#### 2.1.1.1. Imunomediada

A DM1 imunomediada se manifesta quando o indivíduo produz autoanticorpos que destroem as células  $\beta$  localizadas nas ilhotas de Langerhans do pâncreas, resultando em deficiência de insulina (Katsarou et al., 2017). Os principais autoanticorpos relacionados à DM tipo 1 são anti-insulina (IAA), anti-GAD65, anti-IA-2/IA-2 $\beta$  e anti-ZnT8, que indicam a destruição autoimune das células  $\beta$  pancreáticas e são essenciais para o diagnóstico e prognóstico da doença. Além disso, os autoanticorpos auxiliam na triagem de familiares de pacientes com DM1 e têm potencial em pesquisas para intervenções que visam retardar ou prevenir a doença (Nunes; Silva; Guimarães, 2021). A destruição dessas células ocorre de maneira variável, podendo ocorrer rapidamente, como em crianças, ou de forma mais lenta, como em adultos (Fonseca et al., 2019).

Como primeira manifestação, principalmente em crianças e adolescentes, pode ocorrer cetoacidose ou hiperglicemia leve em jejum, que tende a se agravar com presença de alguma infecção ou outros fatores de estresse (Fonseca et al., 2019). Em adultos com mais de 30 anos, é mais comum haver retenção residual da função das células  $\beta$ , o que pode tornar desnecessário o uso imediato de insulina. No entanto, devido à presença dos autoanticorpos, em alguns meses, esses indivíduos evoluem para a necessidade do uso do hormônio (Maluf, Guimarães; Calestini, 2024).

Pacientes com DM1 relacionada a produção de autoanticorpos, também, tem predisposição de possuírem outras doenças autoimunes, doença celíaca, distúrbios da tireoide, entre outras (Samuelsson et al., 2024). Essa relação se deve ao fato que, por ser doença de natureza autoimune, a DM1 está veiculada a um perfil genético que favorece desregulação de respostas imunológicas. Dessa maneira, indivíduos com essa predisposição genética tem chances maiores de desenvolver condições autoimunes múltiplas (Andrade et al., 2023)

#### 2.1.1.2. Idiopática

A DM chamada de Idiopática é aquela no qual há o diagnóstico de diabetes, com insuficiência na produção de insulina, porém não é mediada pela autoimunidade, muitas vezes não possuindo uma causa conhecida. Este tipo de diabetes é menos ofensivo que a DM1 imunomediada, em decorrência da possibilidade da presença de outras doenças autoimunes, mas os pacientes podem apresentar cetoacidose diabética, assim como insuficiência na produção de insulina (Antar et al., 2023).

#### 2.1.2. Diabetes Mellitus Tipo 2

A *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) é a forma mais comum de diabetes, acometendo cerca de 90% dos indivíduos diagnosticados (Fonseca et al., 2019). Desta forma, de acordo com Costa et al. (2017), estimativas indicam que em 2030 esse número de Diabéticos será em torno de 439 milhões.

A DM2 é caracterizada pela redução da ação da insulina comumente conhecida como “resistência à insulina”, podendo progredir para uma perda progressiva em função das células β pancreáticas (Harreiter; Ronden, 2022). Devido a baixa sensibilidade à insulina, a secreção desta varia muito para manter níveis adequados de glicose no sangue (Antar et al., 2023), e com a persistência da resistência, a hiperglicemia tende a piorar, tornando o tratamento mais desafiador (Antar et al., 2023). Além disso, a predisposição genética e fatores ambientais, como estilo de vida, estão diretamente ligados ao desencadeamento da doença, como o que acontece na obesidade (Lopes et al., 2023).

### 2.1.3. Diabetes Mellitus Gestacional

*Diabetes mellitus* gestacional (DMG) ocorre quando, devido à desregulação hormonal própria da gravidez, há interferência na ação da insulina, resultando em hiperglicemia durante esse período, configurando-se como uma forma de DM2 (Antar et al., 2023).

A DMG é detectada durante o final do segundo trimestre (13<sup>a</sup> - 26<sup>º</sup> semana) ou no início do terceiro trimestre (27<sup>a</sup> - 40<sup>a</sup> semana) e, normalmente, se resolve após o parto (McIntyre et al., 2019). Diversos fatores de risco, como obesidade, Síndrome dos Ovários Policísticos, idade materna avançada, histórico familiar e exposição a poluentes ambientais influenciam no aparecimento da DMG (Antar et al., 2023), indicando, que, assim como a DM2, o estilo de vida e fatores genético tem grande participação em seu aparecimento.

Segundo McIntyre et al. (2019), a DMG aumenta os riscos de complicações na gravidez tanto para mãe, principalmente aqueles relacionados a distúrbios hipertensivos, quanto para o bebê, afetando o crescimento fetal e à adiposidade. Desta forma, é necessário que haja atenção dos médicos com as gestantes, já que 7% das gestações apresentam alguma dessas complicações associadas ao DMG, resultando em torno de 200 mil casos durante um ano (Silva et al., 2016), assim, é imprescindível que os exames sejam ainda realizados durante o primeiro trimestre, no início do pré-natal (Batista et al., 2021).

A maioria das gestantes com DMG, no pós-parto, apresentam melhora no quadro, no entanto, devem ser monitoradas regularmente por meio de exames, como de Glicose em Jejum e Hemoglobina Glicada, regularmente para avaliar o risco de recorrência de hiperglicemia durante uma possível segunda gravidez (Chen; Zhu, 2024).

### 2.1.4. Diagnóstico

O diagnóstico da DM é comumente feito por com base em três exames: Glicemia em Jejum (GJ), Teste de Tolerância à Glicose (TTG) e Hemoglobina Glicada (HbA1c) (Antar et al., 2023). Desta forma, quando no exame de Glicemia em jejum (8 horas a 12 horas) os valores são >126 mg/dl, suspeita-se de diabetes, no qual, segue a ser feito TTG e HbA1c para confirmar (Bertoli et al., 2022).

É considerado diagnóstico de diabetes valores iguais ou superiores a 6,5% de HbA1c, que avalia a média de glicose nos três meses anteriores à coleta do material

sanguíneo. Para Teste de Tolerância à Glicose (TTG), valores iguais ou maiores a 200 mg/dl são indicativos de diabetes (Pippitt et al., 2016). Assim, de acordo com a Associação Americana de Diabetes (2025), após o diagnóstico, é fundamental que o paciente seja acompanhado regularmente por profissionais capacitados para o controle da hiperglicemia.

### 2.1.5. Tratamento

Devido às diferentes formas de diabetes mencionadas anteriormente, existem tratamentos variados para controle glicêmico de cada uma delas. Dessa forma, é essencial a individualização da intervenção, que pode impactar no estilo de vida dos pacientes (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023).

#### 2.1.5.1 Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 1

Em razão da causa estar associada a deficiência ou não produção do hormônio insulina nas células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans no pâncreas (Fonseca et al., 2019), para o controle da hiperglicemia na DM1, a abordagem mais comum é o teste manual dos níveis de glicose no sangue seguida da aplicação de insulina subcutânea, reduzindo, assim, os riscos de complicações a longo prazo (Akil et al., 2021).

Como alternativa, visando diminuir as complicações causadas por erros humanos, seja por esquecimento ou erro nas doses, atualmente há desenvolvido um sistema de “Pâncreas Artificial”, que possui um monitoramento contínuo da glicose próprio e com uma bomba de insulina implantada, ajustando a dose de acordo com os níveis glicêmico (Lal et al., 2019). No entanto, devido aos custos envolvidos, a falta de treinamento para uso dos pacientes e profissionais envolvidos e a dificuldade em padronizar os grupos que se beneficiarão, atualmente, poucos pacientes recebem este tipo de tratamento (Akil et al., 2021).

De acordo com Fradsen e colaboradores (2016), apesar da importância do hormônio insulina, muitos pacientes não atingem as metas glicêmicas e metabólicas. Desta forma, a utilização de medicamentos não insulínicos, associados a terapia hormonal, reduzem a hiperglicemia e variáveis metabólicas, sem aumentar os riscos hipoglicêmicos e outros efeitos adversos. Portanto, Metformina e a Pramlintide são os principais candidatos a controle glicêmico, podendo reduzir, também, os níveis de triglicerídeos, diminuir os níveis de HbA1c e auxiliar a perda de peso dos pacientes

obesos (Akil et al., 2021), tornando-se uma nova alternativa sustentável para o paciente.

#### 2.1.5.2. Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2

O controle da DM2 evoluiu de somente uma busca pelo controle da glicemia para algo mais amplo, como luta contra obesidade, proteção cardiorrenal e complicações oportunistas da hiperglicemia (Lyra et al., 2024). De acordo com Harreiter e Ronden (2022), pacientes em situação de DM2 ainda produzem insulina, embora possam apresentar uma progressiva diminuição das funções das células  $\beta$ . Segundo esse raciocínio, no tratamento deste tipo de DM, a abordagem hormonal não é o foco, sendo adotada outras estratégias terapêuticas.

Umas das alternativas mais aceita é a mudança no estilo de vida, com estratégias que incluem mudança na alimentação, sono, automonitoramento do peso corporal e a prática regular de exercícios físicos, demandando o acompanhamento de uma equipe multidisciplinar (Ruze et al., 2023). Além disso, a utilização da via farmacológica é frequentemente imprescindível para um bom controle da hiperglicemia, aliado às modificações no estilo de vida (Ruze et al., 2023).

Dentre os fármacos mais utilizados estão os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) e dos agonistas do receptor do Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1 (GLP-1), que se tornaram referência para pacientes com alto risco cardiorrenal. Além disso, a utilização de Metformina mostrou-se eficaz no tratamento dessa condição, com eficácia potencializada quando combinada com outros fármacos antidiabéticos (Lyra et al., 2024).

#### 2.1.5.3. Tratamento da Diabetes Mellitus Gestacional

O controle glicêmico na Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) tem como objetivo principal a prevenção do crescimento excessivo e mal desenvolvido do feto, além de evitar complicações durante a gravidez (McIntyre et al., 2019). Nesse contexto, o gerenciamento dos níveis de glicose é semelhante aos da DM2, com ênfase em mudanças alimentares, prática de exercício físico (com acompanhamento profissional) e sono (American Diabetes Association, 2025).

Poucas grávidas nessa situação de diabetes precisam da via farmacológica, no entanto, quando os níveis de glicose permanecem alto mesmo com intervenção no estilo de vida, os médicos buscam como primeira via alternativa o uso de insulina,

pois se mostram seguras, não atingindo o feto, não atravessando a placenta (McIntyre et al., 2019).

Medicamentos antidiabéticos orais, como a Metformina, não devem ser administrado em grávidas, já que há exposição do bebê ao medicamento, pois atravessam a barreira placentária, podendo causar hipoglicemia neonatal (American Diabetes Association, 2025; Bertoli et al., 2022).

## 2.2. PÉ DIABÉTICO

O Pé Diabético (PD) refere-se a uma das principais complicações crônicas da *Diabetes Mellitus* (DM), caracterizada pelo surgimento de infecção, úlceras e danos nos tecidos profundos, geralmente associados às disfunções neurológicas (Nascimento et al., 2024).

As úlceras e infecções em membros inferiores (UIMI) são as complicações mais citadas da DM que dependendo da gravidade, podem levar à necessidade de amputações (Orosco et al., 2019; Gonçalves et al., 2024). Essas complicações resultam de uma combinação de fatores, incluindo neuropatia, doença arterial periférica e disfunção imunológica (Perez-Favila et al., 2019). Dessa forma, de acordo com Orosco et al. (2019), 90% das lesões nos pés são causadas por neuropatia periférica, iniciando com traumas relacionados a perda da sensibilidade.

A prevalência de úlceras do pé diabético (UPDs) é estimada em 15% entre pacientes diabéticos, com 85% desses casos levando a amputações (Perez-Favila et al., 2019). Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS (2024), o número de pessoas com DM quadruplicou desde 1990 e demonstram que no mundo mais de 700 milhões de adultos vivem com a doença. Esse dado é importante visto que o controle inadequado da doença pode aumentar o risco de infecções associadas ao pé diabético, uma vez que a hiperglicemia compromete os mecanismos de defesas essenciais, que inclui a cicatrização tecidual, resposta imunológica e circulação periférica (Gois et al., 2021). Consequentemente, pacientes com DM são mais suscetíveis a infecções por microrganismos (MO) oportunistas e resistentes aos tratamentos convencionais (Fonseca et al., 2019)

Essa condição também está associada ao aumento de morbidade, mortalidade e custos significativos para o sistema de saúde, visto à necessidade de hospitalização, intervenções cirúrgicas e em muitos casos, amputações (Armstrong; Boulton, 2020).

Estudos indicam que a deficiência de vitamina D parece estar associada às UPDs, no qual a sua deficiência pode comprometer a resposta imunológica e interferir negativamente no processo de cicatrização tecidual, contribuindo para a cronicidade das lesões e o risco aumentado de infecções (Yammie; Hayek; Assi, 2020).

Fatores socioeconômicos, como baixa renda familiar, também foram identificados como importantes fatores de risco, pois influenciam diretamente na capacidade de sustentar um tratamento para controle da hiperglicemia na diabetes, consequentemente contribuindo para o desenvolvimento das lesões (Gomes et al., 2022).

### 2.3. MICRORGANISMOS

As bactérias desempenham funções importantes nos ecossistemas e em certos processos biológicos. Elas são essenciais para a decomposição de matéria orgânica, manutenção do equilíbrio ecológico e para o ciclo de nutrientes dos organismos (Rønn; Vestergård; Ekelund, 2015; Blifernez-Klassen et al., 2021). Em contextos agrícolas e ambientais, cepas bacterianas promovem o crescimento de plantas, degradam compostos tóxicos e matam microrganismos (MO) patogênicos, contribuindo para a sustentabilidade e a revitalização do solo (Cesa-Luna et al., 2020).

Já no cenário da saúde humana, bactérias pertencentes à microbiota desempenham um papel fundamental no funcionamento do corpo, um exemplo disso são as bactérias presentes no trato gastrointestinal, as quais participam da absorção de nutrientes e regulação imunológica, desempenhando proteção (Chuluk et al., 2023).

Estima-se que cerca de 1 milhão de bactérias distintas habitam a pele a cada centímetro quadrado, contribuindo para homeostase, prevenindo doenças dermatológicas, que podem ocorrer quando há um desequilíbrio na microbiota, seja esta afetada por fatores intrínsecos ao estilo de vida, como alimentação, ou desregulação ocasionada por mal uso de antibióticos (Silviere et al., 2021; Costa et al., 2024).

Assim, as bactérias possuem um papel complexo no ecossistema e na saúde humana. Embora muitas espécies sejam benéficas ou inofensivas, o desequilíbrio na microbiota pode favorecer o crescimento de MO oportunistas, causando problemas à

saúde (Kreouzi et al., 2025). Alguns grupos de bactérias podem levar a infecções purulentas nos gânglios linfáticos cervicais, como alguns estafilococos e Streptococos, constituindo um exemplo do seu potencial patogênico. Essas infecções, dependendo da gravidade requerem intervenções médicas, como cirurgias, terapia medicamentosa e podem levar a complicações mais graves se não tratadas adequadamente (Yankov, 2023).

Desta forma, as bactérias possuem a capacidade de desenvolver mecanismos de sobrevivência e proliferação no hospedeiro. Eles conseguem detectar sinais do ambiente, suprimir o sistema imune e liberar moléculas de virulência, como toxinas, que favorecem a instalação e manutenção da infecção (Ghazaei, 2022). Um dos mecanismos de defesa dos MO é a formação de biofilme, uma estrutura protetora que aumenta a resistência a antibióticos e à resposta imune, estando presente em 65 a 80% das infecções bacterianas (Guerra et al., 2022).

### 2.3.1 Diabetes e Microrganismos

A colonização do corpo por microrganismos (MO) desempenha um papel importante de proteção e começa no momento do nascimento, sendo influenciada pelo tipo de parto (normal ou cesáreo). Ela é variável nos primeiros meses de vida, aproximando-se da microbiota adulta aos dois anos e meio, devido a interação com o ambiente e introdução de uma alimentação mais sólida (Blandino et al., 2016; Garach; Perdigones; Tinahones, 2016).

Na pele, por exemplo, em indivíduos saudáveis, bactérias dos filos *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* e *Bacteroidetes* são as mais comumente encontradas (Zhang et al., 2021). Quando as bactérias comensais superam em quantidade as patogênicas, há um equilíbrio na microbiota. No entanto, fatores como uso de antibióticos, estilo de vida e doenças metabólicas, podem influenciar diretamente a composição da Microbiota, causando disbiose (Kreouzi et al., 2025; Patel et al., 2022)

Esses MOs podem se multiplicar mais rapidamente em um ambiente com níveis elevados de glicose, oferecendo uma fonte constante de carbono, o que aumenta a virulência e a severidade das infecções (Darwitz; Genito; Thurlow, 2024). Assim, pacientes diabéticos apresentam maior incidência de infecções, como pielonefrite enfisematosa (Almeida et al., 2024), abscessos renais (Ghandi et al.,

2017) e infecções em feridas de pele (Patel *et al.*, 2022). Esse quadro torna o tratamento em pacientes diabéticos mais complexo, especialmente quando as infecções são causadas por MOs resistentes aos antibióticos (Li *et al.*, 2023).

Dentre os agentes etiológicos mais recorrentes na pele de pacientes com DM, destacam-se as bactérias como estafilococos e estreptococos, que são bactérias oportunistas frequentemente envolvidas em infecções (Borisov; Golubkova; Ruzhentsova, 2024). Nesse contexto, a crescente resistência aos antimicrobianos (RAM) representada, principalmente, por *Staphylococcus* spp., é uma preocupação crescente na saúde pública, devido à escassez de novas opções terapêuticas para o controle de infecções causadas por esses MO em humanos e animais domésticos (Giri; Aikat, 2024).

A resposta imunológica comprometida em indivíduos diabéticos, especialmente a função prejudicada de células fagocíticas dificulta a contenção de infecções por *S. aureus*, favorecendo quadros mais agressivos e recorrentes (Akash *et al.*, 2020). Dessa forma, a relação entre diabetes e infecções bacterianas por patógenos oportunistas, como *S. aureus*, destaca a importância de abordagens preventivas e terapêuticas específicas em populações vulneráveis (Darwitz; Genito; Thurlow, 2024).

Embora a espécie *S. aureus* seja reconhecido por seu potencial patogênico, os estafilococos coagulase-negativos (ECN) também possuem a capacidade de colonizar a pele e as membranas mucosas de humanos e animais. Essas bactérias exibem menos propriedades de virulência em comparação com o *S. aureus* e raramente produzem patógenos invasivos em condições normais (Bier; Schittek, 2021).

### 2.3.2. *Staphylococcus aureus*

O *Staphylococcus aureus* é listado como uma das principais causas de morte por doenças infecciosas em todo o mundo (Piewngam; Otto, 2024). Esta bactéria é responsável por uma ampla variedade de infecções, incluindo infecções da pele, como impetigo, queimaduras, furúnculos e abscessos. Além disso, *S. aureus* pode causar infecções mais graves, como bacteremia, osteomielite, endocardite infecciosa, meningite e pneumonia (Yamazaki *et al.*, 2024).

Esse patógeno é também responsável por infecções diabéticas, particularmente em infecções de pele e tecidos moles (Jacquet et al., 2019; Genito et al., 2023). O DM cria um ambiente ideal para a colonização e infecção por *S. aureus*, tornando os pacientes mais suscetíveis a infecções graves (Thurlow et al., 2020). Em condições hiperglicêmicas, a bactéria demonstra um maior potencial de virulência, incluindo maior proliferação, formação de biofilme e disseminação para tecidos periféricos (Jacquet et al., 2019; Genito et al., 2023).

Isolados de lesões diabéticas mostram regulação positiva de genes associados à tradução, modificação pós-traducional e chaperonas, particularmente o sistema de protease Clp, que sugere uma adaptação do *S. aureus* ao ambiente de infecção em pacientes diabéticos (Jacquet et al., 2019). Além disso, *S. aureus* apresenta aumento do consumo de glicose em abscessos hiperglicêmicos, o que resulta na produção aumentada de fatores de virulência, contribuindo a piora das infecções em indivíduos com hiperglicemia (Thurlow et al., 2020).

As interações complexas entre *S. aureus* e o ambiente do hospedeiro diabético desempenham um papel fundamental no desenvolvimento de infecções graves. Compreender essas interações, incluindo o papel da autofagia em macrófagos (Xie et al., 2021) e o impacto dos fatores de virulência de *S. aureus* na cicatrização de feridas (Tkaczyk et al., 2022), é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes contra infecções diabéticas, especialmente úlceras do pé diabético. Esses fatores contribuem para a persistência da infecção e o atraso na cicatrização, complicando ainda mais o manejo dessas condições em pacientes com diabetes (Dixon; Edmonds, 2021).

### 2.3.3. Estafilococos coagulase-negativos

Os Estafilococos coagulase-negativos (ECN), que são considerados comensais inofensivas de pele, tornaram-se as principais causas de infecções nosocomiais, especialmente em pacientes com dispositivos médicos acoplado, devido à maior predisposição desses pacientes a adquirir infecções hospitalares (Kocianova et al., 2005; Widerström et al., 2011). Espécies de ECN como *S. epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis* e *Staphylococcus lugdunensis* são reconhecidas como patógenos clinicamente relevantes (Argemi et al., 2019; França et al., 2021).

A formação de biofilme, especialmente em *S. epidermidis*, é considerada um fator de virulência crucial, permitindo que ECN persistam em dispositivos médicos e resistam aos antibióticos (Otto, 2004; França et al., 2021). A prevalência crescente de infecções por ECN, particularmente em pacientes imunocomprometidos, destaca a necessidade urgente de testes de suscetibilidade e de novas estratégias para combater esses patógenos oportunistas (Cunha; Lopes; Rugolo, 2006; Natsis; Cohen, 2018; Chon et al., 2020).

#### 2.3.4. *Staphylococcus* spp. Resistente a Meticilina/Oxacilina

O antibiótico semissintético Meticilina, uma penicilina, pertencente ao grupo dos  $\beta$ -lactâmicos, foi desenvolvido na década 1950 como alternativa terapêutica frente às bactérias que desenvolveram resistência às penicilinas produzindo a enzima penicilinase. No entanto, logo na década seguinte, em 1960, foram notificados clinicamente os primeiros casos de *S. aureus* resistente à Meticilina (SARM), tornando-se, assim, inicialmente, um patógeno associado a infecções nosocomiais (HA-SARM) (Nandhini et al., 2022).

Apesar da Meticilina ter sido descontinuada na prática clínica devido a sua nefrotoxicidade, o termo “Resistente a Meticilina” (RM) permaneceu para identificar cepas resistentes aos Antibióticos pertencentes ao grupo dos  $\beta$ -Lactâmicos em geral, incluindo Penicilinas resistentes à ação da enzima Penicilinase (como a Oxacilina), Carbapenêmicos e Cefalosporina (com exceção da Ceftarolina, uma cefalosporinas de quinta geração) (Foster, 2017; Vestergaard; Frees; INgmer, 2019). Isso ocorre porque essas cepas produzem uma proteína Ligadora à Penicilina bifuncional alterada, (PBP2a), codificada pelo gene *mecA*, diminuindo a afinidade com os  $\beta$ -lactâmicos (Foster, 2017; Donkor; Codjoe, 2019Nandhini et al., 2022).

Dessa forma, além de sua capacidade de multirresistência, dificultando o tratamento, o SARM, nas últimas décadas se consolidou um grande problema de saúde pública por ter ultrapassado a barreira hospitalar, possuindo, também, cepas associadas a infecções em comunidade (CA-SARM) (Donkor; Codjoe, 2019).

Ademais, economicamente, para tratamento de infecções por SARMs geram um gasto de aproximadamente 3 bilhões por ano e a bacteremia por estas cepas está associada a taxas de mortalidade de 15% a 60%. Isto posto, devido a 9% dos

*S. aureus* presentes em 30% microbiota populacional serem SARMs (principalmente colonizando as narinas) dificulta mais ainda o controle dessas cepas multirresistentes (Nandhini et al., 2022).

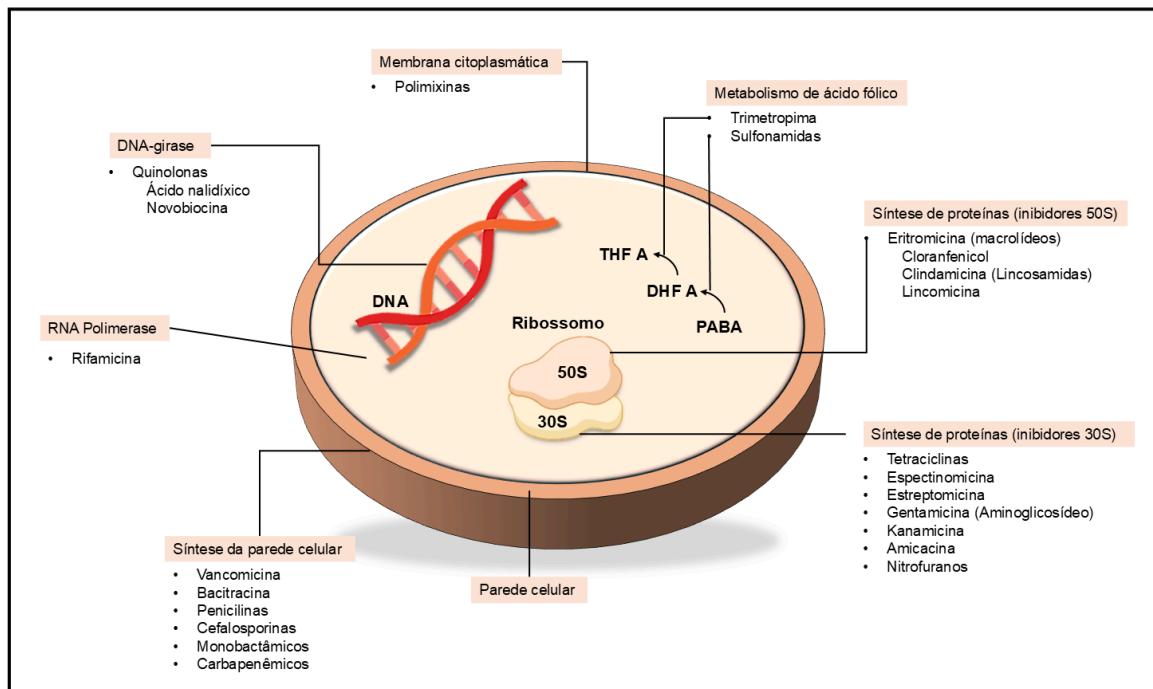
#### 2.4. ANTIBIOTICOTERAPIA

A descoberta dos primeiros antibióticos no início do Século XX deu início a uma época transformadora à medicina no quesito tratamento de doenças microbiológicas, procedimentos cirúrgicos como transplantes e cirurgias oculares, ajudando a evitar infecções decorrentes da exposição do paciente aos microorganismos (Hutchings; Truman; Wilkinson, 2019).

Inicialmente, os antibióticos eram obtidos de fontes naturais, inclusive de outras bactérias, no entanto, ao longo das décadas, novos antimicrobianos foram sintetizados com intenção de melhorar farmacocinética, solubilidade e potência, além de amplificar a quantidade de mecanismos de ação dos medicamentos (Foster, 2017). O avanço tecnológico pode tornar esses fármacos mais eficientes ao possibilitar a exploração de outras vias de ação farmacológicas a partir de modificações de estruturas moleculares conhecidas dos fármacos ligados ao sítio ativo (Amaral et al., 2017). Dessa forma, o desenvolvimento de novos antimicrobianos foi possível e estes podem ser classificados de acordo com os mecanismos de ação (Foster, 2017).

De acordo com Kapoor, Saigal e Elongavan (2017), os alvos celulares dos antibióticos são: síntese da parede celular bacteriana (interferindo na síntese de peptídeooglicano), biossíntese de proteínas (subunidade 30s e/ou 50s), replicação do DNA, metabolismo do ácido fólico e alteração da permeabilidade da membrana plasmática. Os medicamentos e seus respectivos alvos celulares estão representados na **figura 1**.

**Figura 1:** Principais alvos dos antibióticos nas células bacterianas.



Fonte: Biorender sendo adaptado de Kapoor; Saigal; Elongavan (2017).

## 2.4.1. Mecanismo de ação

### 2.4.1.1. Parede Celular

A parede celular das bactérias é formada, principalmente, por camadas de um polímero de cadeias de glicopeptídeos, o peptideoglycano. Durante sua síntese, há duas etapas importantes: Formação da cadeia de glicano com a união de dois monômeros, N-acetilmurâmico (NAM) e N-acetylglucosamina (NAG) pela enzima transglicosidases (Midigan et al., 2016); e formação de pontes cruzadas entre as cadeias laterais peptídicas, conferindo resistência e estabilidade. Na presença de Proteína de ligação à Penicilina (PBP), conhecidas também como Transpeptidase, a porção D-alanil-alanina da cadeia peptídica é reticulada por resíduos de glicina (Kapoor; Saigal; Elongavan, 2017).

A PBPs são os alvos dos antibióticos Beta lactâmicos (Penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos, por exemplo), no caso do *S. aureus* essa proteína tem tanto a função de transglicosilases quanto transpeptidase, e é conhecida como Proteína de ligação à penicilina Bifuncional (PBP2). Dessa forma, interrompem o

processo de síntese da parede celular, ocasionando a lise bacteriana (Foster, 2017). Já a classe dos Glicopeptídeos tem como alvo a D-alanil-D-alanina, impedindo sua ligação com a PBP, prevenindo a reticulação do peptidoglicano, consequentemente sua formação (Zeng et al., 2016).

A parede celular, uma estrutura responsável pela integridade e proteção osmótica das bactérias, está ausente nas células humanas e animais. Dessa forma, os antibióticos que atuam inibindo sua formação, como Beta-lactâmico e glicopeptídeos, apresentam alta seletividade e possuem baixa toxicidade ao hospedeiro (Arruda et al., 2019). Esta especificidade é uma das razões que, frequentemente, são utilizadas como medicamento de primeira escolha em infecções bacterianas na prática clínica (Duarte et al., 2019; Pedra et al., 2023).

#### 2.4.1.2. Biossíntese de proteína

No processo de síntese de proteína o DNA é transscrito em RNA mensageiro (mRNA) por meio da enzima RNA polimerase (Murakami, 2015). Esse mRNA contém informações precisas para produção da proteína. Em seguida, essa informação é interpretada por uma estrutura celular chamada Ribossomo, em um processo conhecido como tradução (Kapoor; Saigal; Elongavan, 2017). Nas bactérias os ribossomos são do tipo 70s, compostos pela subunidade menor 30s e subunidade maior 50s, no qual os antibióticos que têm esta organela como alvo, se ligam às unidade 16s ou 23s do RNA ribossômico (rRNA) (Nogueira et al., 2016; Kapoor; Saigal; Elongavan, 2017).

Dos antibióticos que têm como alvo a unidade 30s como as Tetraciclinas e os Aminoglicosídeos (por exemplo, gentamicina), inibem a entrada do RNA transportador (tRNA) em seu sítio de ligação. Já aqueles que se ligam à subunidade 50s inibem a translocação ribossomal. Os macrolídeos (eritromicina) e lincosamidas (clindamicina) são exemplos desses últimos (Kapoor; Saigal; Elongavan, 2017; Foster, 2017). Estes processos em sua maioria não possuem o efeito bactericida, sendo predominantemente bacteriostático, ou seja, diminuindo o crescimento bacteriano e sua proliferação, com exceção dos aminoglicosídeos, que causam leitura incorreta durante a tradução (Foster, 2017). Além disso, como as estruturas ribossomais bacterianas apresentam semelhanças com as humanas, podendo,

assim, o fármaco agir sobre as células humanas, aumentando os efeitos colaterais, estes medicamentos devem ser utilizados com cautela (Pedra et al., 2023).

Além desses fármacos antibacterianos que inibem a síntese de proteínas, tem aquele age sobre a RNA polimerase, enzima responsável pela transcrição. As rifamicinas, principal exemplo desse grupo, interferem no início da expressão gênica ao inibir a atividade da RNA polimerase, bloqueando a transcrição (Duarte et al., 2019).

#### 2.4.1.3. Síntese de DNA

As Fluoroquinolonas, como a Levofloxacino, são responsáveis por inibir a DNA girase da bactéria, bloqueando a quebra de fitas do DNA. Em bactérias Gram positivas, como *Staphylococcus spp.*, esses fármacos também inibem a enzima Topoisomerase IV, que é responsável por cortar e separar os cromossomos filhos após a replicação do DNA. Nessa bactéria, a Topoisomerase IV é o principal alvo, e por ser diferentes das topoisomerase humana (II), estes medicamentos possuem baixa toxicidade (Kapoor; Saigal; Elongavan, 2017; Nogueira et al., 2016; Foster, 2017).

#### 2.4.1.4. Metabolismo do ácido fólico

A Sulfonamida e Trimetoprima são responsáveis por inibir a formação de ácido fólico, um elemento essencial para formação e reparo do DNA e RNA, participando do funcionamento e crescimento das bactérias. A ausência de ácido fólico impedirá a síntese de purinas, aminoácidos e pirimidinas, gerando um efeito bacteriostático (Pedra et al., 2023; Duarte et al., 2019).

Esses grupos possuem alvos diferentes no metabolismo do ácido fólico. Enquanto as Sulfonamidas inibem a di-hidropteroato sintase de maneira competitiva, que condensaria o ácido p-aminobenzóico (PABA) para formar di-hidropteroato, a Trimetoprima age na fase posterior, inibindo a enzima di-hidrofolato redutase que reduziria a di-hidrofolato em tetra-hidrofolato (Kapoor; Saigal; Elongavan, 2017; Pedra, 2017; Foster, 2017).

#### 2.4.1.5. Alterações na Membrana Citoplasmática

O fármaco neste grupo tem como principal alvo os Lipopolissacarídeos (LPS) da membrana externa das bactérias Gram negativas. As Polimixinas, representante dessa classe, desestabilizam a membrana ao se ligar aos LPS e remover íons de cálcio e magnésio, aumentando a permeabilidade (com a liberação do conteúdo intracelular) e causando a morte celular (Nogueira et al., 2016).

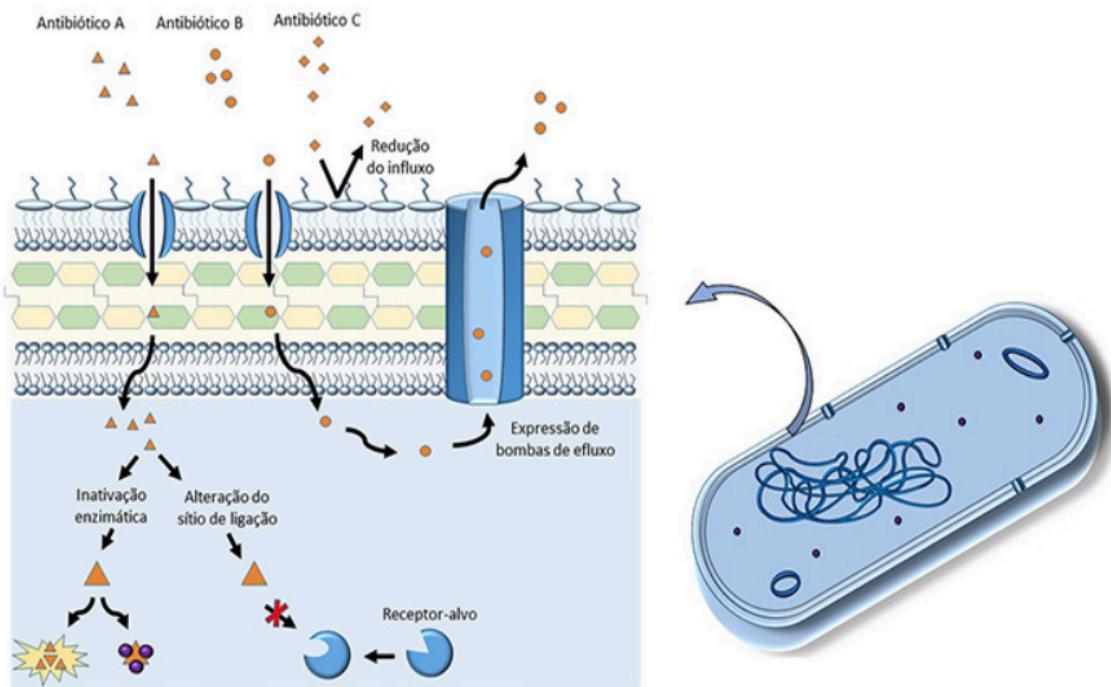
#### 2.4.2. Mecanismos De Resistência

A descoberta da penicilina em 1928 trouxe esperança para os tratamentos de infecções, reduzindo as taxas de mortalidade e morbidade. Entretanto, logo nos anos seguintes, os primeiros casos de resistência bacteriana foram observados, impulsionado, principalmente, por uma má utilização dos medicamentos em soma a adaptação dos microrganismos (Hutchings; Truman; Wilkinson, 2019).

As bactérias podem desenvolver resistência de várias maneiras, tais como: pressão seletiva: o uso inadequado ou excessivo dos antibióticos favorece a sobrevivência e proliferação das cepas que já apresentam resistência (Miranda; Vieira; Souza, 2022). Transferência gênica horizontal: genes de resistência são compartilhados entre as bactérias por meio de plasmídeos, podendo ocorrer por conjugação e/ou transdução (Boechat et al., 2023). Mutações genéticas espontâneas: alteração do DNA bacteriano que surge de forma natural e conferem resistência (Da Costa; Junior, 2017).

Essas alterações genéticas possibilitam as bactérias alcançarem mecanismos eficientes de resistência, no qual se destacam: produção de enzimas inativadoras, como as Beta-lactamas; bombas de efluxo, que expulsam os antibióticos do interior das células; modificação da molécula alvo, como as PBP2 em PBP2a nos *S. aureus*; alteração na permeabilidade da membrana e a formação de biofilmes dificultando a penetração dos antimicrobianos (Kapoor; Saigal; Elongavan, 2017; Da Costa; Junior, 2017). **Figura 2 e Tabela 1** apresentam os principais mecanismos de resistência associados às principais classes de antibióticos.

**Figura 2:** Mecanismo de resistência bacteriana



**Fonte:** Nogueira *et al.*, 2016

**Tabela 1 -** Mecanismos de resistência individual às principais classes de antibióticos

CLASSE DE ANTIBIÓTICO	TIPO DE RESISTÊNCIA	MECANISMO DE RESISTÊNCIA
Aminoglicosídeos	Diminuição da captação	Modificações na membrana externa
	Modificação enzimática	Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos
	Bomba de efluxo	Efluxo comum em Gram-negativas
Beta-lactâmicos	PBP alterada	PBP2a
	Degradação enzimática	Penicilinas
Lincosamidas	Alteração do alvo	Metilação do sítio ativo do ribossomo, diminuindo a ligação
	Degradação enzimática	Enzimas inativadoras de Lincosamidas

Macrolídeos	Alteração do alvo Bomba de Efluxo	Metilação do sítio ativo do ribossomo, diminuindo a ligação  Bomba tipo Mef
Quinolonas	Alteração do alvo Efluxo	Mutação que conduz a diminuição da ligação ao sítio ativo Transportadores de membrana
Tetraciclinas	Efluxo  Alteração do Alvo	Novos transportadores de membrana  Produção de proteínas que se ligam ao ribossomo e alteram a conformação do sítio ativo

**Fonte:** Adaptada de Kapoor; Saigal; Elongavan, 2017 e alterada a partir de Garneau-Tsodikova; labby, 2015.

#### 2.4.2.1. Cefalosporina

A Cefalosporina pertence à classe de antibióticos Beta-lactâmicos, que possuem anel beta-lactâmico em sua estrutura química. Seu mecanismo de ação se baseia na ligação às PBPs, interferindo na síntese da parede celular (Lopes et al, 2019). Devido a isto, os mecanismos de resistência bacteriana frente às cefalosporinas são, em grande parte, semelhantes aos outros Beta-lactâmicos, incluindo produção de enzimas  $\beta$ -lactamases e alteração de proteínas alvo (PBPs) (Saigal; Elongavan, 2017; Lopes et al, 2019; Kapoor)

Em bactérias gram negativas, devido à presença da membrana externa, podem ocorrer modificações nas porinas, o que altera a permeabilidade da membrana. Além disso, em alguns casos, há ativação de bombas de efluxo, contribuindo para resistência aos antimicrobianos (Kapoor; Saigal; Elongavan, 2017).

#### 2.4.2.2. Macrolídeos e Lincosamidas

As classes de antibióticos Macrolídeos (Eritromicina), Lincosamidas (Clindamicina) e a Estreptogramina do tipo b formam o Grupo MLSB, pois possuem

mecanismo de ação e resistência semelhantes (Cattoir; Leclercq, 2017). Esses fármacos atuam inibindo a síntese de proteínas da subunidade 50s do ribossomo bacteriano, impedindo a translocação ribossomal (Kapoor; Saigal; Elongavan, 2017).

A resistência aos antibióticos pode ser tanto constitutiva, ocorrendo independente da presença do medicamento, ou induzível, que se expressa somente na presença de um agente indutor, normalmente macrolídeo (Khodabandeh et al, 2019).

Os principais mecanismos de resistência relacionados incluem: bombas de efluxo codificadas pelo gene *mrsA* (em estafilococos), conferindo resistência a macrolídeos e estreptograminas somente; inativação do fármaco mediada pelo gene *lun*, que codifica enzimas inativadoras de lincosamidas; e alteração no sítio de ligação, mediada por metilação na subunidade 23s do rRNA, codificado pelo gene *erm*, no qual o tipo A e tipo C deste gene são os mais relacionados a infecções em estafilococos (Khodabandeh et al., 2019; Almasri; Hasan; Sabbah, 2016).

Em estafilococos, a resistência constitutiva mediada por *erm* leva à resistência cruzada a todos antibióticos MLSB. No entanto, em cepas indutíveis, o gene *erm* pode não se expressar por conta própria, levando a uma falsa sensibilidade quando em testes como antibiograma (Castellano et al., 2015). Desta forma, é fundamental detectar essa resistência com agente indutor, como eritromicina, pelo teste D - um teste fenotípico observado a partir da formação de um halo em forma da letra “d”. Tal identificação pode evitar a falha terapêutica, especialmente em classes como clindamicina, agente não indutor de resistência (Almasri; Hasan; Sabbah, 2016; Castellano et al., 2015).

#### 2.4.2.3. Aminoglicosídeos e Tetraciclinas

Os Aminoglicosídeos e as tetraciclinas fazem parte do grupo de fármacos antimicrobianos que têm como alvo a subunidade 30s ribosomal, sendo os dois capazes de se ligar ao rRNA 16s (Kapoor; Saigal; Elongavan, 2017).

Os principais mecanismos de resistência envolvendo as tetraciclinas está relacionado às bombas de efluxo, codificadas pelos genes *tet* (*A*) e *tet* (*K*), consequentemente, reduzindo a concentração do antibiótico no interior da célula; proteína de proteção ribossomal, induzidas pelo gene *Tet M* e *Tet O*, assim, permitindo que a tradução continue, mesmo em presença de tetraciclina (Foster,

2017). Embora pouco conhecida, também há relatos da produção de enzimas, como as Destrutase de Tetraciclinas, que inativam o fármaco (Blake *et al.*, 2025).

Ademais, os mecanismos de resistência bacteriano frente aminoglicosídeos (como a Gentamicina) inclui produção de enzimas modificadoras, como acetiltransferase-fosfotransferase bifuncional (AACs - APHs) codificada por *Tn 4001* em Gentamicinas (Foster, 2017); Bombas de efluxo; alterações na permeabilidade da membrana plasmática (Garneau-Tsodikova; Labby, 2015).

#### 2.4.2.4. Fluoroquinolonas

As fluoroquinolonas são agentes antimicrobianos cuja estrutura química composta por um anel bicíclico com um átomo de flúor na posição C-6 e diversas substituições, o que dá origem a diferentes fármacos como as fluoroquinolonas, norfloxacino, ciprofloxacino e levofloxacino (Kocsis; Szabo; Domokos, 2016).

A resistência bacteriana das fluoroquinolonas se desenvolve por mutações nas enzimas-alvo, DNA girase e topoisomerase IV (Kherroubi *et al.*, 2024). Além disso, alterações nas porinas e na atividade das bombas de efluxo reduzem a permeação e aumentam a expulsão do fármaco através da membrana celular, respectivamente (Kherroubi *et al.*, 2024). A microbiota humana, também, atua como um importante reservatório de resistência, uma vez que diferentes nichos microbianos sofrem pressões variáveis em função da farmacocinética dos antibióticos no organismo (De Lastours; Fantin, 2015).

Tendo em vista as infecções em úlceras de Pé Diabético e os mecanismos de resistência associados às principais bactérias associados a ela, *Staphylococcus* spp, faz-se necessário compreender os principais perfis de resistência e a prevalência dessas.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

- Isolar e identificar o perfil de sensibilidade a antibióticos de cepas de *Staphylococcus* spp em úlceras de pacientes com Pé Diabético atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CIEM), em Parnaíba-PI.

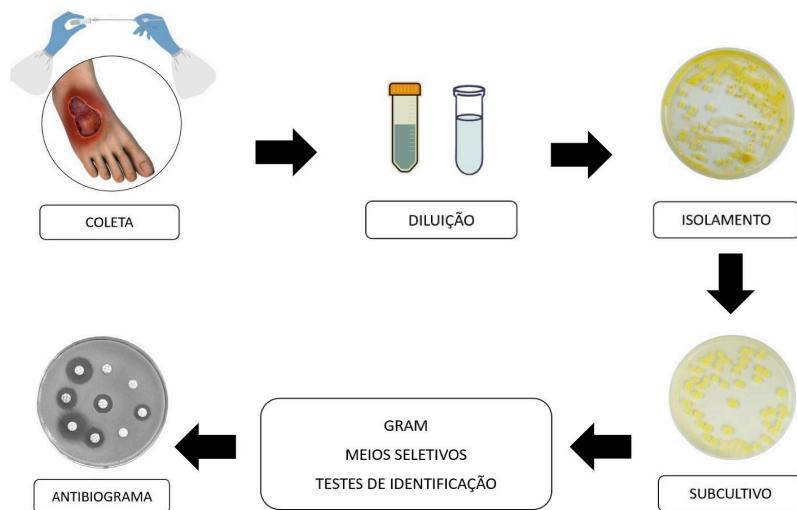
#### **3.2. Objetivos específicos**

- Identificar as bactérias isoladas a partir das amostras coletadas de úlceras de Pé Diabético por meio da Coloração de Gram, provas bioquímicas (como da catalase, coagulase e DNase) e fisiológicas (fermentação do manitol);
- Verificar a espécie de estafilococo mais prevalente;
- Avaliar o perfil de suscetibilidade a antibióticos dos *Staphylococcus* spp identificados;
- Determinar a frequência de ocorrência de cepas resistentes à meticilina (SARM).
- Averiguar a ocorrência de cepas com presença do gene *erm* indutível, através do Teste D.

#### 4. MATERIAIS E MÉTODO

A metodologia adotada consistiu na coleta, isolamento, identificação e a realização do antibiograma das bactérias isoladas de úlceras de pés diabéticos. Estes processos foram baseados nos protocolos descritos por Oplustil et al., (2023) e Brasil (2010). O fluxograma da **Figura 3**, proporciona uma compreensão detalhada e resumida da parte experimental deste estudo.

**Figura 3:** Fluxograma da Metodologia



**Fonte:** Autoria própria, 2025.

As amostras de cepas bacterianas foram coletadas entre 2024 e 2025, e gentilmente cedidas através de parceria realizada em um projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPar, sob o parecer de nº 6.511.128 e CAAAE 75418923700000192. O processamento das amostras, bem como os testes de identificação foram realizados no Laboratório de Microbiologia do Núcleo de Pesquisa de Pós-Graduação em Biotecnologia, também da UFDPar.

Foram incluídas neste estudo amostras coletadas da parte mais profunda das lesões de pé diabético em pacientes maiores de 18 anos de ambos os sexos atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CIEM), veiculado a Secretaria de Estado da Saúde do Piauí (SESAPI), Universidade Federal do Piauí (UFPI) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Piauí (FAPEPI). As coletas foram feitas por profissionais da saúde especializados, utilizando swabs estéreis e técnicas

antissépticas. Uma vez coletados, os swabs foram postos imediatamente em meio de transporte, no qual foi escolhido o meio Stuart para acondicionamento, e conduzidos ao processamento em laboratório.

Em um período de até 8 horas após a coleta, os swabs foram embebidos em caldo Mueller-Hinton (MH, Kasvi), seguido de diluição seriada em solução salina a 0,85% (p/v) até a marca de  $10^{-4}$ . Em seguida, por meio da técnica de espalhamento em superfície (Spread Plate), com o auxílio de alças de Drigalski para garantir a distribuição uniforme do inóculo, a solução concentrada (Solução obtida a partir dos swabs em caldo MH) e suas diluições foram semeadas em placas de Petri contendo ágar MH, sendo, posteriormente, incubadas em estufa bacteriológica a  $35\pm2^{\circ}\text{C}$ , por 24 horas, em condições aeróbias.

Embora as culturas relacionadas às úlceras de pé diabético em sua maioria se apresentaram polimicrobiana, pela maior prevalência de Gram positivas em outros estudos, esta pesquisa optou-se por focar a análise exclusivamente em isolados Gram positivos. Esta decisão de metodologia teve como finalidade aprofundar a investigação microbiológica e o perfil de resistência de cepas que pertencem ao gênero *Staphylococcus* spp., devido a sua elevada prevalência clínica, potencial patogênico em ambiente hiperglicêmico e importância no contexto da resistência antimicrobiana (Genito et al., 2023; Macdonald et al., 2021). Portanto, as bactérias Gram negativas isoladas durante o processamento das amostras não foram incluídas para esta avaliação.

Dessa forma, a partir da observação do crescimento de novas culturas, colônias com morfologia sugestiva de *Staphylococcus* spp., foram sub-cultivadas em uma nova placa de Ágar MH pela técnica de esgotamento, para obtenção de colônias com maior grau de pureza microbiana.

#### 4.1. Isolamento em meio seletivo e provas de identificação

Após o período de incubação de 24 horas a  $35\pm2^{\circ}\text{C}$  em condições aeróbias, as colônias com morfologia uniforme foram analisadas por Coloração de Gram, com objetivo de diferenciá-las em Gram-positivas e Gram-negativas. As bactérias identificadas como cocos Gram-positivas arranjados em tétrades, sarcinas e cachos de uva foram selecionadas para realização de testes bioquímicos e fisiológicos.

Estes testes permitiram uma análise mais detalhada, contribuindo para a sugestão precisa de gênero e espécies envolvidas nas infecções.

Com base nas informações obtidas na bacterioscopia, foi realizado o teste da catalase, que serve para diferenciar *Streptococcus* spp., (catalase-negativo) de *Staphylococcus* spp., (catalase-positiva). O teste foi realizado utilizando uma lâmina de vidro contendo uma gota de Peróxido de Hidrogênio ( $H_2O_2$ ). Com auxílio de uma alça bacteriológica, foi transferida uma colônia de bactéria sobre o  $H_2O_2$ . A formação de bolhas sugere uma reação positiva, evidenciando a decomposição do Peróxido de Hidrogênio ( $H_2O_2$ ) em Água ( $H_2O$ ) e Oxigênio ( $O_2$ ), pela enzima catalase.

Em seguida, as amostras que se apresentaram como catalase positiva, foram submetidas ao teste da Coagulase, tanto ligada (lâmina) quanto livre (tubo), com intuito de diferenciar *S. aureus* (coagulase positivo) dos coagulases negativos (ECN). Para coagulase ligada, com alça bacteriológica, a colônia bacteriana foi dissolvida em solução salina para uma melhor reação, posteriormente, foi feita a aplicação de gota de plasma. Caso haja formação de grumos, sugere-se amostra positiva a enzima coagulase ligada à sua parede celular. Já em coagulase livre, a colônia bacteriana é inoculada em meio de enriquecimento como Brain Heart Infusion (BHI) e incubada como já descrito. Após o tempo necessário de 24 horas, é pipetado 500 µl do inóculo em 300 µl de plasma. Se em 24 horas houver a formação de rede de coágulo, é sugerido que a bactéria é positiva para produção e liberação da enzima coagulase. Neste teste, foi utilizado como cepa controle o *S. aureus* ATCC 43300.

Com resultados das provas inicialmente realizadas, as amostras suspeitas foram inoculadas em Ágar Manitol Salgado, para verificar a fermentação do Manitol por meio da mudança de pH evidenciada pelo indicador de pH, Vermelho de Fenol. Após o período de incubação de 24 horas a 48 horas a  $35\pm2^\circ C$ , em condições aeróbias, avaliou-se o crescimento e fermentação do manitol. Quando há fermentação (característica do *S. aureus*), o pH fica ácido, evidenciando uma cor amarela. Do contrário, há mudança de pH para alcalino, com coloração rosa, como ocorre com alguns ECN.

Para confirmação adicional daquelas que consumiram o manitol, as colônias foram inoculadas em ágar DNAse seguindo o mesmo tempo e temperatura já descritos. Este meio é diferencial e avalia a produção de enzima desoxirribonuclease

(DNase). Após a incubação, a adição de ácido clorídrico (HCl) a 1N ao meio provoca a formação de um halo, caso haja a degradação do DNA. A formação desse halo indica um resultado positivo, sugerindo uma cepa de *S. aureus*, indicando a produção da DNase. Em contraste, a ausência de halo sugere um resultado negativo, o que é característico de outras espécies de estafilococos, incluindo os ECN. Esse teste contribui para a identificação e diferenciação precisa das espécies envolvidas.

#### 4.3. Antibiograma

O ensaio de Antibiograma foi feito a partir da técnica de Disco de Difusão de acordo as normas propostas pela Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2025) bem como seguindo o Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade (BrCAST, 2025). Dessa forma, após a identificação sugestiva previamente realizada, os microrganismos, oriundos da cultura mais pura, foram selecionados e cultivados em ágar MH por 24 horas a  $35\pm2^{\circ}\text{C}$ , em condições aeróbias, para a realização do teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA).

Ao passar o período de incubação, as colônias com morfologia uniforme foram selecionadas e suspensas em solução salina a 0,85% (p/v) a fim de atingir o padrão de turbidez correspondente 0,5 escala de McFarland (1,0 a  $2,0 \times 10^8$  UFC/mL). A suspensão foi padronizada a partir da leitura em espectrofotômetro UV-1800 (Kyoto - Japão), sob comprimento de onda de 625 nm, na faixa de absorbância de 0,08 a 0,13 nm.

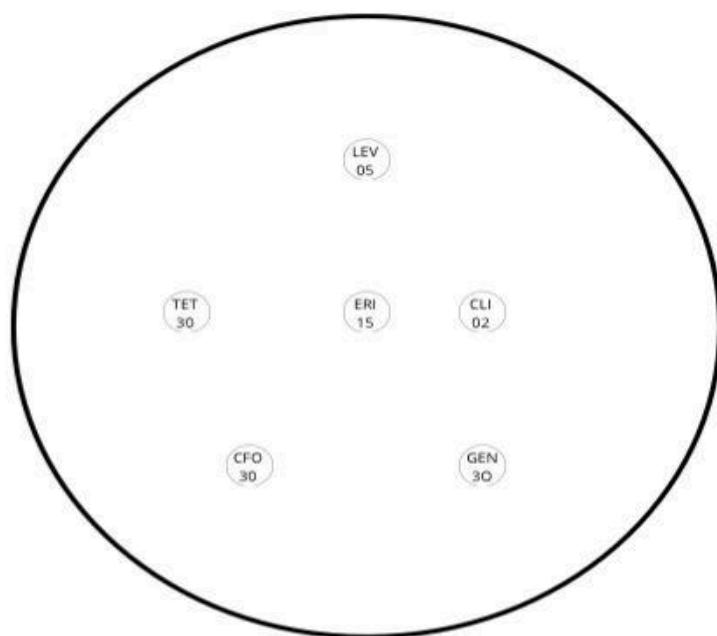
O teste foi realizado conforme as normas do CLSI (2025), com um auxílio de um swab estéril, o inóculo foi semeado em placa de Petri contendo o ágar MH (Kasvi). Em um período de até 15 minutos, os discos contendo antibióticos padrão foram impregnados sobre o inóculo e incubados em estufa bacteriológica, sob as mesmas condições anteriormente descritas. Após 24 horas, foram feitas as leituras dos halos formados e avaliada a susceptibilidade das bactérias seguindo as recomendações de Brasil (2020), comparando-se com os valores de referências estabelecidos pelo BrCast (2025).

Os antibióticos utilizados no TSA foram selecionados com base no grupo bacteriano estudado *Staphylococcus* spp., e conforme a atualização estabelecida pelo BrCAST (2025), no qual foram selecionadas as seis principais classes utilizadas

e escolhido um antibiótico de cada: Cefoxitina 30 $\mu$ g (Cefalosporina), Levofloxacino 05 $\mu$ g (Fluoroquinolona), Gentamicina 30 $\mu$ g (Aminoglicosídeos), Eritromicina 15 $\mu$ g (macrolídeo), Clindamicina 02 $\mu$ g (Lincosamidas) e Tetraciclina 30 $\mu$ g (Tetraciclinas).

Os discos foram posicionados em uma distância igual ou maior que 24 mm um do outro e da borda da placa de Petri de acordo com o recomendado pelo CLSI (2025). No entanto, posicionou-se os discos de Eritromicina e Clindamicina a uma distância de 12 - 20 mm (assim como mostra **Figura 4**) um do outro a fim de observar se há formação de halo em forma de “D”, que evidencia a resistência induzida à clindamicina, sugerindo a presença do gene *erm* (BrCAST, 2025).

**Figura 4:** Posição dos antibióticos em placa de Petri com ágar MH



**Fonte:** Autoria própria, 2025.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Identificação das bactérias

Foram identificadas 22 bactérias Gram-positivas pela coloração de Gram e por meio de provas bioquímicas e fisiológicas já citadas de 25 amostras testadas, conforme protocolado por Brasil (2010). Os resultados são ilustrados na **tabela 2**. Dentre essas, 9 amostras foram classificadas como estafilococos coagulase negativo (ECN), 13 como *S. aureus*, no qual 4 desses permaneceram inicialmente com identificação inconclusiva, pois, embora tenham apresentados como coagulase positivo no teste em lâmina, não houve coagulação no teste em tubo. No entanto, em razão de raras cepas apresentarem coagulase em tubo negativo, mas que fermentam manitol e produzem a enzima DNase (além do arranjo de cachos), estas foram identificadas com sugestivo *S. aureus* (Koneman et al., 2018).

O **Gráfico 1** ilustra a proporção relativa de isolados bacterianos identificados, destacando a prevalência (ECN) e *Staphylococcus aureus*. Observa-se que 41% dos isolados corresponderam a ECN, enquanto *S. aureus* representou 59% do total identificado. Esses dados sugerem uma maior predominância de *S. aureus* no contexto avaliado, o que pode refletir a alta capacidade de colonização e virulência desta espécie, especialmente em feridas crônicas como as úlceras de pé diabético.

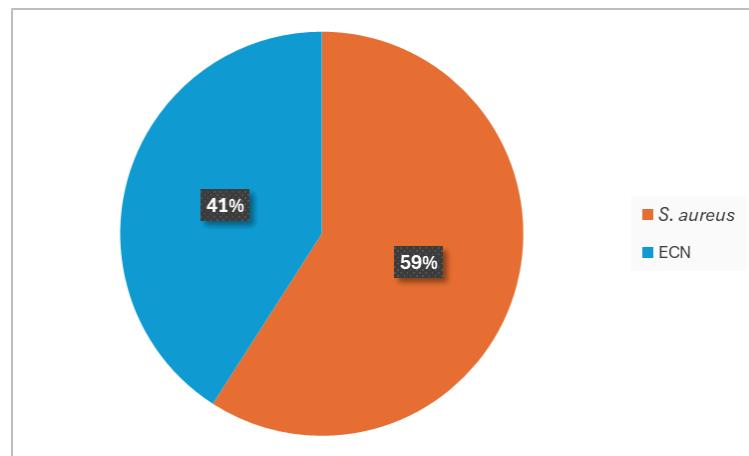
Assim como demonstrado na **Tabela 3**, os ECN apresentaram resultado positivo para a enzima catalase; entretanto, foram negativos nos testes de coagulase, não havendo formação de coágulos tanto na prova em tubo quanto na lâmina. Posteriormente as amostras foram inoculadas em meios de ágar manitol salgado e DNase. As colônias que fermentaram o manitol, evidenciado pela mudança de coloração do meio para amarelo, e que formaram halo de lise no ágar DNase foram sugestivamente identificadas como *S. aureus*.

**Tabela 2** – Resumo dos resultados dos testes bioquímicos para identificação de estafilococos a partir de amostras obtidas de pés diabéticos.

Resultado	Número de amostras
Catalase positivo	22
Coagulase em tubo positiva	9
Coagulase em lâmina positiva	13
Coagulase negativo (ECN) em lâmina e em tubo	9
Fermentação de manitol	13
DNAse positiva	13
<i>Staphylococcus aureus</i>	13

**Fonte:** Autoria própria, 2025.

**Gráfico 1** - Percentual de ECN e *S. aureus* identificados nas amostras analisadas.



**Fonte:** Autoria própria, 2025.

**Tabela 3** - Exemplo ilustrativo da identificação baseada nos resultados das provas bioquímicas e fisiológicas.

Amostra	Teste da Catalase	Teste da Coagulase Lâmina	Teste da Coagulase Tubo	Teste em Ágar Manitol	Teste da DNase	Classificação sugerida
A	Positivo	Negativo	Negativo	Não fermenta	Negativo	ECN
B	Positivo	Positivo	Positivo	Fermenta	Positivo	Sugestivo de <i>S. aureus</i>
C	Positivo	Positivo	Negativo	Fermentou	Positivo	Sugestivos de <i>S. aureus</i> ***

Legenda: \*\*\*= Bactérias sugestivas com base no Koneman *et al*, (2018). Fonte: Autoria própria, 2025.

## 5.2. Antibiograma

A leitura e interpretação dos resultados do antibiograma foi realizado conforme estabelecido pelo Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade (BrCAST, 2025), seguindo assim os seguintes critérios: para a levofloxacina (LEV), valores inferiores a 22 mm em *S. aureus* e inferiores a 24 mm em ECN foram considerados resistentes. Valores entre o ponto de corte (22m em *S. aureus* e 24mm em ECN) e 50 mm foram classificados como intermediários, e valores acima de 50 mm, sensíveis.

Para a tetraciclina (TET), zonas de inibição menores que 22 mm foram consideradas resistentes, enquanto valores iguais ou superiores a 22 mm foram considerados sensíveis para ambas as espécies. Para a gentamicina (GEN), em *S. aureus* zonas menores que 18 mm indicaram resistência, enquanto em ECN zonas menores que 22 mm indicaram resistência; valores iguais ou superiores ao seu ponto de corte foram considerados sensíveis. Para a eritromicina (ERI), valores menores que 21 mm foram interpretados como resistência; valores iguais ou superiores, como sensível. Para a clindamicina (CLI) e a cefoxitina (CFO), zonas inferiores a 22 mm indicaram resistência, enquanto zonas iguais ou superiores a 22mm indicaram sensibilidade. Para exemplificar, a **tabela 4** mostra em resumo os pontos de cortes e a interpretação dos resultados.

**Tabela 4** - Resumo da interpretação do antibiograma

Antibiótico	<i>S. aureus</i>			ECN		
	S≥	I	R<	S≥	I	R<
TET	22mm	-	22mm	22mm	-	22mm
LEV	50mm	22 a 49 mm	22mm	50mm	22 a 49 mm	24mm
GEN	19mm	-	18mm	23mm	-	22mm
ERI	22mm	-	21mm	22mm	-	21mm
CLI	23mm	-	22mm	23mm	-	22mm
CFO	23mm		22mm	23mm		22mm

**Legenda:** R=Resistente; I=Intermediário; S=Sensível. **Fonte:** Adaptado a partir de BrCAST, 2025.

### 5.2.1. Resultado da avaliação de suscetibilidade dos *S. aureus*

Foram identificadas treze amostras como *S. aureus*, enumeradas como bactérias 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 15, 19, 20, 21 e 22, seguindo a ordem de identificação geral das cepas. A interpretação do perfil de sensibilidade das amostras aos antibióticos testados estão representados na **Tabela 5** foi realizada conforme descrito a seguir.

O **Gráfico 2** apresenta em quantidade a resposta das cepas sugestivas de *S. aureus* frente aos principais antimicrobianos testados. Observa-se variação significativa entre os diferentes antibióticos, com destaque para uma alta taxa de sensibilidade frente à gentamicina, enquanto níveis elevados de resistência foram identificados contra eritromicina.

**Tabela 5** - Resultados do antibiograma para as amostras sugestivas de *S. aureus*

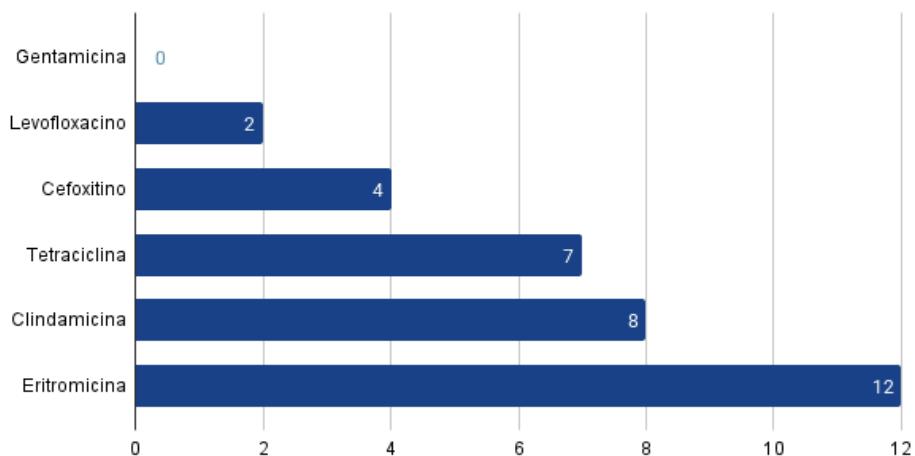
Amostra	LEV	TET	GEN	ERI	CLI	CFO	Observações
2**	25mm: I	15mm: R	22mm: S	11mm: R	R	27mm: S	Teste-D positivo
3**	30mm: I	15mm: R	28mm: S	0mm: R	18mm: R	24mm: S	-
4	28mm: I	30mm: S	29mm: S	16mm: R	28mm: S	27mm: S	-

6	30mm: I	30mm: S	28mm:S	0mm: R	R	25mm: S	Teste-D positivo
8	29mm: I	30mm: S	30mm: S	0mm: R	R	27mm: S	Teste-D positivo
9	22mm: I	0mm: R	21mm: S	12mm: R	24mm: S	25mm: S	-
10	0mm: R	30mm: S	32mm:S	0mm: R	0mm: R	11mm: R	SARM
12	26mm: I	13mm: R	22mm:S	12mm:R	24mm: S	11mm: R	SARM
15	29mm: I	24mm: S	28mm: S	30mm: S	23mm: S	26mm: S	-
19	28mm: I	22mm: S	20mm:S	0mm: R	24mm: S	23mm: S	-
20**	26mm: I	19mm: R	21mm: S	10mm: R	R	14mm: R	Teste-D positivo e SARM
21**	30mm: I	14mm: R	28mm: S	10mm: R	R	28mm: S	Teste-D positivo
22	12mm:R	8mm: R	20mm: S	0mm: R	0mm: R	17mm: R	SARM

**Legenda:** \*\*= Bactérias sugestivas de *S. aureus*, mas coagulase em tubo negativo;

R=Resistente; I=Intermediário; S=Sensível. **Fonte:** Autoria própria, 2025.

**Gráfico 2 - Perfil de resistência pelas cepas sugestivas de *S. aureus*.**



**Fonte:** Autoria própria, 2025.

### 5.2.2. Resultado da avaliação de suscetibilidade dos ECN

Durante o processo de identificação das bactérias, nove cepas foram classificadas como ECN com base nos testes bioquímicos e fisiológicos. As

amostras foram numeradas como 1, 5, 7, 11, 13, 14, 16, 17 e 18. A seguir, são apresentados os resultados dos halos de inibição (em milímetros) e suas respectivas interpretações, conforme descrito na **Tabela 6**.

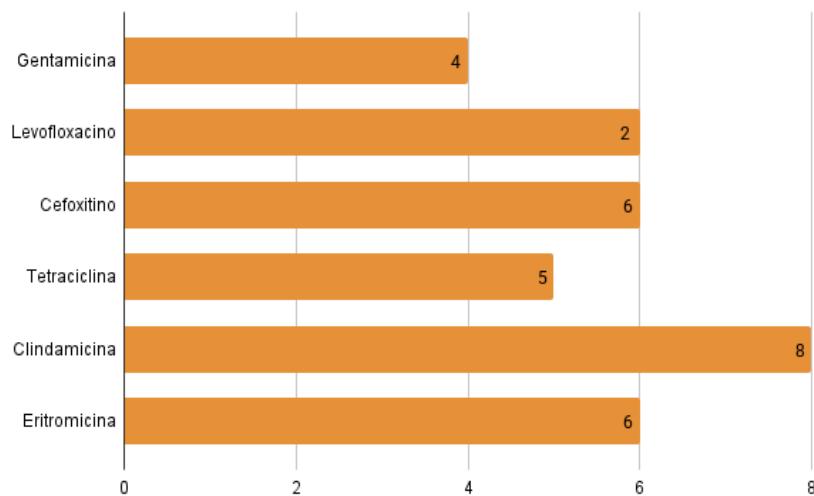
O **Gráfico 3** apresenta em quantidade a resposta das cepas de ECN frente aos principais antimicrobianos testados. Observa-se variação entre os diferentes antibióticos, com destaque para uma taxa de sensibilidade relativamente alta frente à gentamicina, enquanto níveis elevados de resistência foram identificados contra Clindamicina.

**Tabela 6** - Resultado do Antibiograma para amostras identificadas como ECN.

Amostra	LEV	TET	GEN	ERI	CLI	CFO
1	22mm: I	26mm: S	24mm: S	27mm: S	15mm: R	24mm: S
5	15mm: R	30mm: S	25mm: S	00mm: R	Test D: R	17mm: R
7	17mm: R	19mm: R	22mm: S	00mm: R	00mm: R	17mm: R
11	30mm: I	30mm: S	35mm: S	00mm: R	00mm: R	35mm: S
13	25mm: I	27mm: S	32mm: S	8mm: R	10mm: R	22mm: S
14	00mm: R	8mm: R	00mm: R	8mm: R	22mm: S	10mm: R
16	00mm: R	00mm: R	17mm: R	24mm: S	00mm: R	00mm: R
17	21mm: R	0mm: R	21mm: R	26mm: S	00mm: R	00mm: R
18	00mm: R	00mm: R				

**Legenda:** R=Resistente; I=Intermediário; S=Sensível. **Fonte:** Autoria própria, 2025.

**Gráfico 3- Perfil de resistência do ECN**

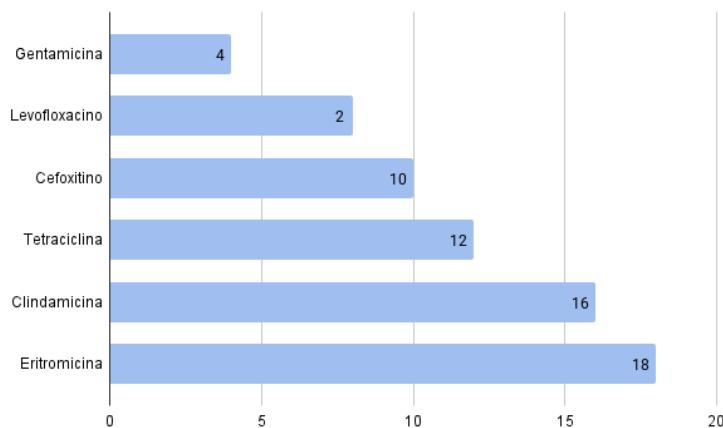


**Fonte:** Autoria própria, 2025.

#### 5.2.3. Resultado da avaliação geral de susceptibilidade dos *Staphylococcus* spp.

O Gráfico 4 apresenta a frequência de resistência observada entre os 22 isolados de *Staphylococcus* spp., frente aos antimicrobianos testados. Verificou-se que eritromicina, tetraciclina e clindamicina apresentaram as maiores taxas de resistência, enquanto gentamicina e levofloxacino mantiveram maior eficácia contra os isolados. Esses resultados evidenciam a variabilidade no perfil de resistência entre as espécies do gênero *Staphylococcus*, ressaltando a importância da vigilância microbiológica para orientar a escolha terapêutica adequada.

**Gráfico 4- Perfil de resistência dos 22 *Staphylococcus* spp.**



**Fonte:** Autoria própria, 2025.

## 6. DISCUSSÃO

O pé diabético é uma complicação comum e grave da Diabetes mellitus, frequentemente associada a infecções que dificultam o tratamento e aumentam o risco de amputações (Orosco *et al.*, 2019; Gonçalves *et al.*, 2024). Entre os microrganismos mais frequentemente envolvidos nas infecções de pele e tecidos moles, como em lesões de pé diabético, destacam-se os estafilococos, especialmente o *Staphylococcus aureus* e os estafilococos coagulase negativos (ECN) (Genito *et al.*, 2023; Borisov; Golubkova; Ruzhentsova, 2024)

O perfil de resistência das cepas de *Staphylococcus spp.* isoladas de lesões de pé diabético é um fator crítico que influencia a escolha dos antibióticos e a eficácia do tratamento (Foster, 2017). Este estudo tem como objetivo analisar o perfil microbiológico e a suscetibilidade antimicrobiana das cepas de *Staphylococcus spp.* isoladas de feridas de pé diabético de pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CIEM) em Parnaíba-PI.

A identificação das 22 bactérias por meio da coloração de Gram foi utilizada como técnica inicial e de característica fundamental para classificação das bactérias, distinguindo entre Gram positivas e Gram negativas com base na composição da parede celular bacteriana (Madigan *et al.*, 2016). Esta técnica se desenvolve pela capacidade das bactérias de reter corantes durante o processo de coloração (Song *et al.*, 2024). Neste sentido, as bactérias Gram-positivas analisadas neste estudo possuem uma parede celular espessa, composta de peptidoglicano, que retém o complexo cristal violeta-iodo após a descoloração com álcool ou acetona, resultando numa coloração púrpura (Song *et al.*, 2024). As bactérias Gram-negativas têm uma parede celular mais fina, com uma camada de peptidoglicano menos extensa e uma membrana externa contendo lipopolissacarídeos (Zhang *et al.*, 2023).

Neste estudo, foram analisadas apenas bactérias Gram-positivas, o que explica a prevalência observada desse grupo, uma vez que as amostras foram recolhidas de pés diabéticos, condição em que é comum a presença de *Staphylococcus spp.*, (Dörr *et al.*, 2020). Em uma metanálise publicada por Macdonald *et al* (2021), que avaliou mais de 16 mil pacientes com PD, constatou prevalência de 27,1% de *Staphylococcus spp.* entre os isolados, onde 79% eram *Staphylococcus aureus* e 21% estafilococos coagulase negativos. Estes dados

corroboram com os achados deste estudo, reforçando a relevância clínica dessas bactérias em lesões de pe diabético (PD).

O teste de catalase confirmou a identificação no gênero *Staphylococcus*, visto que os estafilococos são catalase positivos, diferenciando-os de estreptococos e enterococos (Konemanet al., 2016). A principal razão para que isso aconteça está relacionado na presença ou ausência da enzima catalase nesses grupos bacterianos. E a ausência de atividade da enzima coagulase reforça a classificação como ECN (Murray et al., 2021)

Os resultados inconclusivos entre as provas de coagulase em lâmina e em tubo podem estar relacionados ao fato que existem raras cepas de *S. aureus* que podem não formar coágulo quando feito teste em tubo. Neste sentido, as 4 isolados que apresentaram resultado para coagulase em tubo negativo foram classificadas como *S. aureus*, pois, além de apresentar sua característica marcante em ágar Mueller Hinton (MH), que é pigmento amarelo-alaranjado (dourado), outros testes feitos, possuem alta correlação com a produção coagulase, como a DNase (Koneman et al., 2018). No entanto, devido o teste em tubo ser considerado mais específico, pois avalia a secreção extracelular da enzima coagulase, o teste a lâmina pode gerar falsos-positivos, especialmente em cepas que apresentam proteínas de ligação de fibrinogênio na superfície (Sharma; Gokhale; Sharma, 2017). Desta forma, necessita-se que testes adicionais sejam feitos para que expliquem melhor essa classificação, principalmente testes moleculares, como Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), para que possa classificá-lo genotipicamente (Koneman et al., 2018).

Para confirmar os resultados dos testes de Catalase e da Coagulase, e poder classificar sugestivamente as bactérias, tradicionalmente, dois outros testes são feitos: Teste em Ágar Manitol e Teste da DNase (Brasil, 2010). O primeiro, avaliou o crescimento de bactérias halotolerantes, especialmente os estafilococos, e a fermentação do meio, no qual, devido a fermentação do manitol pelo *S. aureus*, o meio ficou ácido, que em reação ao indicador de pH, vermelho fenol, o apresentou amarelado. Além disso, o teste da DNase avaliou a degradação do ácido desoxirribonucleico (DNA) pela enzima desoxirribonuclease (DNase), que é característica de *S.aureus*.

Conforme apresentado na **tabela 2 e Gráfico 1**, a espécie que se apresentou mais prevalente em feridas de Pé diabético que outras espécies de estafilococos,

com 13 bactérias das 22 estudadas, foi *S. aureus*, reforçando os dados já encontrados na literatura em pacientes com PD (Borisov; Golubkova; Ruzhentsova, 2024; Macdonald *et al.*, 2021). Dessa forma, devido a potencial patogênico dos estafilococos, em especialmente o *S. aureus*, estes dados corroboram para atenção especial a essas úlceras de pé diabético, já que, além disso, esta espécie é mais virulenta, gerando mais complicações e dificultando a cicatrização, podendo causar morte do paciente (Tkaczyk *et al.*, 2022; Bier; Schittek, 2021). No entanto, a presença de ECN não deve ser negligenciada, pois, embora sejam comensais de microbiota, também podem atuar como patógenos oportunistas, especialmente em ambiente hospitalares e em pacientes imunocomprometidos (Widerström *et al.*, 2011; França *et al.*, 2021).

Os dados obtidos no antibiograma revelaram um cenário preocupante, uma vez que diversas cepas de *S. aureus* apresentaram resistência a múltiplos antibióticos (**Gráfico 2**). Destaca-se a alta taxa de resistência à eritromicina, observada em 12 (92%) das 13 cepas analisadas, seguida por clindamicina com 8 (61%) e tetraciclina com 7 (54%). Entre essas cepas, cinco demonstraram resistência induzida à clindamicina na presença macrolídeo, confirmada por meio do teste D, que se mostra muito importante durante um tratamento, pois evita erros terapêuticos. Além disso, quatro cepas (31%) foram classificadas como MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina), devido à resistência à cefoxitina. Este achado é especialmente preocupante, uma vez que essas cepas apresentam resistência cruzada a diversos antibióticos beta-lactâmicos e estão frequentemente associadas a infecções persistentes e de difícil tratamento (Foster, 2017; Donkor; Codjoe, 2019; BrCAST, 2024).

A resistência induzida à clindamicina (lincosamida) observada a partir do Teste D pode acontecer devido a presença do gene *erm*. Este gene é responsável por codificar uma metiltransferase capaz de modificar o sítio de ligação às MLSB (Macrolídeos, Lincosamidas e Esteptogramina b) (Khodabandeh *et al.*, 2019; Almasri; Hasan; Sabbah, 2016). Esse mecanismo não é observado sem a presença de um agente indutor, como macrolídeos, ocasionando falhas terapêuticas com o uso de clindamicina (Almasri; Hasan; Sabbah, 2016; Castellano *et al.*, 2015).

Além disso, os estafilococos coagulasenegativos (ECN) também apresentaram níveis elevados de resistência antimicrobiana, o que é considerado um achado alarmante. A maioria de suas cepas apresentaram resistência a três ou

mais antibióticos, sendo consideradas cepas multirresistentes, com destaque a amostra número 18, que apresentou resistência a todos os antibióticos testados, limitando as opções terapêuticas. Das 9 cepas de ECN, conforme a **Gráfico 3**, 8 cepas (89%) foram resistentes à Clindamicina, sendo uma cepa confirmada por meio do teste Teste D, sugerindo a presença do gene *erm* induzível. Além disso, 6 isolados (67%) dos ECN se apresentaram como Resistente a Meticilina ao serem, também, resistentes à Cefoxitina (BrCAST, 2024; Vestergaard; Frees; INgmer, 2019).

De forma geral, tanto para *S. aureus* quanto para ECN, o medicamento que se mostrou promissor ao possuir menos resistência apresentada foi a Gentamicina, com somente 4 cepas (18%) de resistência das 22 cepas de *Staphylococcus* spp. (somente os ECN apresentaram resistência), seguido da cefoxitina com 10 (45%). Apesar da Levofloxacino apresentar somente 8 isolados (36%) de resistência, nenhuma cepa apresentou sensibilidade direta, somente classificada como intermediário, ou seja, sendo necessário aumentar a dose do fármaco para apresentar sensibilidade. No entanto, para isso, deve ser avaliado a concentração inibitória mínima (CIM) para saber concentração correto para uso clínico no paciente (BrCAST, 2024).

Diante desses achados, principalmente ao observar a resistência das 18 cepas (82%) ao antibiótico eritromicina, evidencia-se a necessidade urgente de vigilância microbiológica de forma contínua e estratégias que busquem propagar o uso racional dos antibióticos, sendo necessário a maior quantidade possível de intervenções terapêuticas individualizadas e baseada em testes laboratoriais confiáveis.

## **7. CONCLUSÕES**

Com base nos resultados obtidos neste estudo, por meio da coloração de Gram e de testes bioquímicos, foi possível demonstrar que cepas de *Staphylococcus* spp. isoladas de feridas de pé diabético (PD), entre os anos de 2024 e 2025, apresentaram um perfil preocupante de resistência antimicrobiana. Dentre elas, a espécie *Staphylococcus aureus* foi a mais prevalente.

A partir do antibiograma por disco-difusão, observou-se que as cepas analisadas foram capazes de resistir aos mecanismos de ação de importantes classes de antibióticos, incluindo fluoroquinolonas, macrolídeos e tetraciclinas. Além disso, foi detectada a resistência induzida à clindamicina, relacionada à presença do gene *erm*, bem como a presença de cepas resistentes a Cefoxitina, sugerindo a possível presença do gene *mecA*, consequentemente, resistência cruzada aos β-lactâmicos, caracterizando essas cepas como resistente à meticilina (SARM). Por outro lado, a gentamicina demonstrou alta eficácia contra a maioria das amostras, especialmente *S. aureus*, que se mostrou sensível em todos os testes realizados, e aos ECN com somente 4 cepas resistentes, indicando essa droga como um potencial opção terapêutica para estas cepas.

Dessa forma, este trabalho reforça a importância da realização de testes microbiológicos e de sensibilidade como ferramentas essenciais para um tratamento antibacteriano preciso e racional, guiando condutas clínicas e reforçando a necessidade de estratégias para a prevenção e controle da resistência antimicrobiana, reduzindo o risco de falhas terapêuticas.

## 8. REFERÊNCIAS

- AKASH, Muhammad Sajid Hamid et al. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. **Archives of microbiology**, v. 202, p. 953–965, 2020.
- AKIL, Ammira et al. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. **Journal of Translational Medicine**, v. 19, art. 137, 2021.
- ALMASRI, M.; ABU HASAN, N.; SABBAH, N. Macrolide and lincosamide resistance in staphylococcal clinical isolates in Nablus, Palestine. **Turkish journal of medical sciences**, v. 46, p. 1064–1070, 2016.
- ALMEIDA, F. R. DO N. et al. Pielonefrite enfisematoso e sua relação da diabetes mellitus: uma revisão sistemática. **Revista Contemporânea**, v. 4, n. 5, p. e4213–e4213, 9 maio 2024.
- ALMEIDA-PITITTO, Bianca de; DIAS, Monike Lourenço; MOURA, Fabio Ferreira de; LAMOUNIER, Rodrigo; VENCIO, Sérgio; CALLIARI, Luis Eduardo. Metas no tratamento do diabetes. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes**, julho de 2024.
- AMARAL, A. T. et al. A evolução da Química Medicinal no Brasil: avanços nos 40 anos da Sociedade Brasileira de Química. **Química Nova**, 3 jul. 2017.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetes Diagnosis & Tests. Disponível em: <https://www.diabetes.org/about-diabetes/diagnosis>. Acesso em: 26 abr. 2025.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. **Clinical Diabetes**, v. 40, n. 1, 1 jan. 2022.
- ANDRADE, Rogéria G. et al. Diabetes tipo 1 e comorbidades autoimunes associadas: implicações para os pacientes pediátricos. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 1, n. 2, p. 545–556, ago. 2023

ANTAR, Samar A. et al. Diabetes mellitus: Classificação, mediadores e complicações; Uma porta para identificar alvos potenciais para o desenvolvimento de novos tratamentos eficazes. V. 168, 2023.

ARGEMI, X. et al. Coagulase-Negative *Staphylococci* Pathogenomics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 5, p. 1215, 11 mar. 2019.

ARMSTRONG, David G.; BOULTON, Andrew JM; BUS, Sicco A. Diabetic foot ulcers and their recurrence. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 24, p. 2367-2375, 2017.

BALLAN, Daiana Barbosa et al. Manejo e complicações do diabetes mellitus gestacional: uma revisão sistemática. **LUMEN E VIRTUS , [S. I.]**, v. 39, pág. 4079–4090, 2024. DOI: [10.56238/lev15n39-190](https://doi.org/10.56238/lev15n39-190).

BATISTA, Maria et al. Diabetes Gestacional: Origem, Prevenção e Riscos. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 7, n. 1, p. 1981–1995, 2021.

BERTIN, P. et al. Metabolic diversity among main microorganisms inside an arsenic-rich ecosystem revealed by meta- and proteo-genomics. **The ISME Journal**, v. 5, n. 11, p. 1735–1747, 12 maio 2011.

BERTOLI, Marceli et al. Diabetes mellitus gestacional: sintomas, diagnóstico e tratamento. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 8, n. 2, p. 10052–10061, fev. 2022.

BIER, Katharina; SCHITTEK, Birgit. Beneficial effects of coagulase-negative *Staphylococci* on *Staphylococcus aureus* skin colonization. **Experimental Dermatology**, Hoboken, v. 30, n. 10, p. 1442–1452, out. 2021. DOI: 10.1111/exd.14381.

BLAKE, K. S. et al. The tetracycline resistome is shaped by selection for specific resistance mechanisms by each antibiotic generation. **Nature Communications**, v. 16, n. 1, 7 fev. 2025.

BLANDINO, G. et al. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. **Diabetes & Metabolism**, v. 42, n. 5, p. 303–315, nov. 2016.

BLIFERNEZ-KLASSEN, O. et al. Phytoplankton consortia as a blueprint for mutually beneficial eukaryote-bacteria ecosystems based on the biocoenosis of *Botryococcus* consortia. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 18 jan. 2021.

CESA-LUNA, C. et al. The importance of antimicrobial compounds produced by beneficial bacteria on the biocontrol of phytopathogens. **Acta Biológica Colombiana**, v. 25, n. 1, p. 140–154, 1 jan. 2020.

BOECHAT, L. M. T. et al. Desafios na resistência bacteriana associados aos manejos de prevenção. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 5, p. e5012541410–e5012541410, 2 maio 2023.

BORISOV, Alexander M.; GOLUBKOVA, Alla A.; RUZHENTSOVA, Tatiana A. The priority of bacteria *Staphylococcus* spp. in the etiology of purulent septic infections through the prism of new diagnostic capabilities: A literature review. **Epidemiology and Infectious Diseases**, v. 29, n. 4, p. 295-308, 2024.

BRASIL. Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2010. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/modulo-6-detectacao-e-identificacao-de-bacterias-de-importancia-medica>

BRASIL. Módulo 10 -Detecção dos Principais Mecanismos de Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos pelo Laboratório de Microbiologia Clínica Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/modulo-10\\_manual-de-microbiologia.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/modulo-10_manual-de-microbiologia.pdf)>.

BrCAST (Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos). Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos, Versão 15.0, fevereiro de 2025, disponível em: <https://brcast.org.br/documentos/documentos-3/>.

CASTELLANO GONZÁLEZ, M. J. et al. Resistencia a la clindamicina inducida por eritromicina en cepas de *Staphylococcus aureus* de origen clínico. **Kasmera**, v. 43, n. 1, p. 34–45, 1 jun. 2015.

CASTRO, R. M. F. de; SILVA, A. M. do N.; SILVA, A. K. dos S. da; ARAÚJO, B. F. C. de; MALUF, B. V. T.; FRANCO, J. C. V. Diabetes mellitus e suas complicações - uma revisão sistemática e informativa/ Diabetes mellitus and its complications - a systematic and informative review. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. I.], v. 4, n. 1, p. 3349–3391, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n1-263.

CATTOIR, V.; LECLERCQ, R. Resistance to Macrolides, Lincosamides, and Streptogramins. In *Antimicrobial Drug Resistance*; **Springer International Publishing**, 2017; pp 269–280. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-46718-4\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-319-46718-4_18).

CHÁVEZ-GONZÁLEZ, J. D. et al. Desert plants, arbuscular mycorrhizal fungi and associated bacteria: Exploring the diversity and role of symbiosis under drought. **Environmental microbiology reports**, v. 16, n. 4, 9 jul. 2024.

CHEN L, ZHU Y. Gestational Diabetes Mellitus and Subsequent Risks of Diabetes and Cardiovascular Diseases: the Life Course Perspective and Implications of Racial Disparities. *Curr Diab Rep*. 2024 Nov;24(11):244-255. doi: 10.1007/s11892-024-01552-4. Epub 2024 Sep 4. PMID: 39230861; PMCID: PMC11985260.

CHINAARKATAKUL, K., & LOAKHAJORN, K. (2023). Diabetes Mellitus: A Leading Cause of Death Worldwide. **International Journal of Current Science Research and Review**, v. 06, n. 08, ago de 2023.

CHON, J.-W. et al. Virulence Characteristics of *mecA*-Positive Multidrug-Resistant Clinical Coagulase-Negative *Staphylococci*. **Microorganisms**, v. 8, n. 5, p. 659, 1 maio 2020.

CHULUCK, Jonas Bruno Giménez et al. A influência da microbiota intestinal na saúde humana: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 4, p. 16308–16322, jul./ago. 2023.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 35th ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2025

COSTA, Amanda Garcia da. *et al.* Impacto da microbiota da pele na saúde dermatológica. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 4, p. 01–09, 2024

COSTA, Amine Farias *et al.* Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 2, 2017

CUNHA, M.; LOPES, C. A. D. M.; RUGOLO, L. M. S. D. S. Study of virulence factors in coagulase-negative *staphylococci* isolated from newborns. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 6, p. 661–668, 1 set. 2006.

DA COSTA, A. L. P.; SILVA JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45, 23 ago. 2017.

DARWITZ, B. P.; GENITO, C. J.; THURLOW, L. R. Triple threat: how diabetes results in worsened bacterial infections. **Infection and immunity**, v. 92, n. 9, 25 mar. 2024.

FRANÇA, A. *et al.* Virulence Factors in Coagulase-Negative *Staphylococci*. **Pathogens (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 2, p. 170, 4 fev. 2021.

DE LASTOURS, V.; FANTIN, B. Impacto das fluoroquinolonas na microbiota humana. Foco no surgimento da resistência a antibióticos. **Future Microbiology**, v. 10, n. 7, p. 1241–1255, 29 jun. 2015.

DIXON, Danielle; EDMONDS, Michael. Managing diabetic foot ulcers: pharmacotherapy for wound healing. **Drugs**, v. 81, n. 1, p. 29–56, 2021.

DONKOR, E. S.; CODJOE, F. S. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* and Extended Spectrum Beta-lactamase Producing Enterobacteriaceae: A Therapeutic Challenge in the 21st Century. **The Open Microbiology Journal**, v. 13, n. 1, 2019.

DÖRR, S., FREIER, F., SCHLECHT, M., & LOBMANN, R. (2020). Bacterial diversity and inflammatory response at first-time visit in younger and older individuals with

diabetic foot infection (DFI). ***Acta Diabetologica***, 58(2), 181–189.

<https://doi.org/10.1007/s00592-020-01587-5>

DUARTE, S. M. DA S. et al. Revisão Sistemática da Resistência e Farmacodinâmica de Antibióticos/ Systematic Review of Resistance and Pharmacodynamics of Antibiotics. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 10, p. 21476–21489, 24 out. 2019.

FONSECA, Kathlem Pereira; RACHED, Chennyfer Dobbins Abi. Complicações do diabetes mellitus. **International Journal of Health Management Review**, v. 5, n. 1, 2019.

FOSTER, T. J. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 41, n. 3, p. 430–449, 13 abr. 2017.

FRANDSEN, Christian et al. Non-insulin drugs to treat hyperglycaemia in type 1 diabetes mellitus. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 4, n. 9, p.766-780, set. 2016.

GANDHI, J. et al. Genitourinary Complications of Diabetes Mellitus: An Overview of Pathogenesis, Evaluation, and Management. **Current Diabetes Reviews**, v. 13, n. 5, 17 ago. 2017.

GARNEAU-TSODIKOVA, S.; LABBY, K. J. Mechanisms of Resistance to Aminoglycoside antibiotics: Overview and Perspectives. **MedChemComm**, v. 7, n. 1, p. 11–27, 2016.

GENITO, C. J. et al. Hyperglycemia potentiates increased *Staphylococcus aureus* virulence and resistance to growth inhibition by *Pseudomonas aeruginosa*. **Microbiology Spectrum**, v. 11, n. 6, 7 nov. 2023.

GHAZAEI, Ciamak. Avanços no estudo de toxinas bacterianas, seus papéis e mecanismos na patogênese. **Revista Malaia de Ciências Médicas: MJMS**, v. 29, n. 1, p. 4, 2022.

GIRI, P., & AIKAT, A. (2024). The Impending Global Challenge of Antimicrobial Resistance: A Call for Urgent Action. **Indian Journal of Community Health**, 36(5), 624–628. <https://doi.org/10.47203/ijch.2024.v36i05.001>

GIRI, Purushottam; AIKAT, Aditi. The Impending Global Challenge of Antimicrobial Resistance: A Call for Urgent Action. **Indian Journal of Community Health**, v. 36, n. 5, p. 624-628, 2024.

GOIS, T. DA S. et al. Fisiopatologia da cicatrização em pacientes portadores de diabetes mellitus/ Physiopathology of healing in patients with diabetes mellitus. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 14438–14452, 3 jul. 2021.

GOMES, Marília B. et al. Socioeconomic factors associated with glycemic measurement and poor HbA1c control in people with type 2 diabetes: the global DISCOVER study. **Frontiers in Endocrinology**, Lausanne, v. 13, p. 831676, 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.831676.

GONÇALVES, P. H.; CARDOSO, A. G. F.; RIBEIRO, T. da S.; MATUMOTO, S.; FERMINO, T. Z.; FORTUNA, C. M.; et al. Úlceras ou infecções em membros inferiores nas pessoas com diabetes mellitus: conhecimentos e práticas dos enfermeiros. **Cogitare Enfermagem**, v. 29, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/ce.v29i0.90825>. Acesso em: 18 abr. 2025.

GONÇALVES, Rafael et al. Fotobiomodulação no diabetes e suas complicações: uma revisão das evidências atuais. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 40, n. 2, p. 73–81, 2024

GREY VENYO, A. K. Diabetes Mellitus: A Review and Update. **Journal of Ophthalmology Research Reviews & Reports**, v. 4, n. 4, p. 1–24, 31 ago. 2023.

GUERRA, M. E. S. et al. Klebsiella pneumoniae Biofilms and Their Role in Disease Pathogenesis. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 12, n. 1, 11 maio 2022.

HARREITER, Jürgen; RODEN, Michael. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 135, p. 7–17, abriu 2023.

HUTCHINGS, M. I.; TRUMAN, A. W.; WILKINSON, B. Antibiotics: past, Present and Future. **Current Opinion in Microbiology**, v. 51, n. 1, p. 72–80, out. 2019.

JACQUET, R. et al. Dual Gene Expression Analysis Identifies Factors Associated with *Staphylococcus aureus* Virulence in Diabetic Mice. **Infection and Immunity**, v. 87, n. 5, 23 abr. 2019.

JANAINA, C. et al. REVISÃO BIBLIOGRAFICA DE ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS Bibliographic review of Beta-lactam antibiotics. [s.l.: s.n.]. Disponível em:  
[https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/10/085\\_Revis%C3%A3o-bibliogr%C3%A1fica-de-antibi%C3%BDticos-beta-lact%C3%A2micos-982-a-995.pdf](https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/10/085_Revis%C3%A3o-bibliogr%C3%A1fica-de-antibi%C3%BDticos-beta-lact%C3%A2micos-982-a-995.pdf)

KAMOUN, M. et al. Complicated urinary tract infections associated with diabetes mellitus: Pathogenesis, diagnosis and management. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 3, p. 442, 1 jan. 2013.

KAPOOR, G.; SAIGAL, S.; ELONGAVAN, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, v. 33, n. 3, p. 300–305, 2017.

KATSAROU, Anastasia et al. Type 1 diabetes mellitus. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, art. 17016, março 2017.

KHERROUBI, L., BACON, J., & RAHMAN, KM (2024). Lidando com a resistência à fluoroquinolona em bactérias Gram-negativas: uma avaliação abrangente. **JAC-Resistência Antimicrobiana**, 6 (4). <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlae127>

KHODABANDEH, M. et al. Analysis of Resistance to Macrolide–Lincosamide–Streptogramin B Among mecA-Positive *Staphylococcus*

*aureus* Isolates. **Osong Public Health and Research Perspectives**, v. 10, n. 1, p. 25–31, 28 fev. 2019.

KLEINERT, Maximilian *et al.* Animal models of obesity and diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, p. 140–162, 2018.

KOCIANOVA, S. *et al.* Key role of poly-gamma-DL-glutamic acid in immune evasion and virulence of *Staphylococcus epidermidis*. **Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 3, p. 688–694, 1 mar. 2005.

KOCSIS, B.; SZABO, D.; DOMOKOS, J. Estrutura química e farmacocinética de novos agentes quinolônicos representados por avarofloxacino, delafloxacino, finafloxacino, zabofloxacino e nemonoxacino. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 15, n. 1, 23 de maio de 2016

KODAMA, M.; GREEN, D. H.; DOUCETTE, G. J. Relationships Between Bacteria and Harmful Algae. *Em:* [s.l.] springer berlin heidelberg, 2006. p. 243–255.

KONEMAN. E,W. *et al.*, **Diagnóstico microbiológico, texto e atlas**. 7. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

KREOUZI, M. *et al.* Skin Microbiota: Mediator of Interactions Between Metabolic Disorders and Cutaneous Health and Disease. **Microorganisms**, v. 13, n. 1, p. 161, 14 jan. 2025.

LAL, Rayhan A. *et al.* Realizando um Sistema de Circuito Fechado (Pâncreas Artificial) para o Tratamento do Diabetes Tipo 1. **Endocrine Reviews**, v. 40, n. 6, p. 1521–1546, dez. 2019.

LI, Xiaoyuan; JING, Xin; YU, Ziqian; HUANG, Yubin. Diverse antibacterial treatments beyond antibiotics for diabetic foot ulcer therapy. **Advanced Healthcare Materials**, Weinheim, v. 12, n. 23, e2300375, set. 2023. DOI: 10.1002/adhm.202300375

LI, Y. *et al.* Effects of Antibiotics on the Dynamic Balance of Bacteria and Fungi in

the Gut of the German Cockroach. **Journal of Economic Entomology**, v. 113, n. 6, p. 2666–2678, 23 set. 2020.

LOPES, Carina et al. O aumento do número de casos da Diabetes Mellitus tipo 2 em crianças e adolescentes e a prevalência da obesidade: uma revisão bibliográfica. **Anais do Congresso médico acadêmico UNIFOA**, Volta Redonda-RJ, 2023.

LOPES, Irka et al. Resistencia de Staphylococcus aureus frente a cefalosporinas en la sepsis neonatal y puerperal. **Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología**, v. 45, n. 1, p. 1–13, 2019.

LU, Yongxia et al. Vascular complications of diabetes: A narrative review. **Medicine (Baltimore)**.v. 102, n. 40, p. e35285, outubro 2023

LYRA, Ruy et al. Manejo da terapia antidiabética no DM2. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes**, julho de 2024.

MACDONALD, K. E. et al. The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, 9 ago. 2021.

MADIGAN, M. T.; MARTINKO, J. M.; DUNLAP, P. V.; CLARK, D. P. **Biologia de Microorganismos**. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

MALUF, José F. et al. O uso dos inibidores da Dipeptidil Peptidase tipo 4 na preservação de células β pancreática através da dosagem de peptídeo C em pacientes com diabetes autoimune latente do adulto. **Revista Remecs - Revista Multidisciplinar de Estudos Científicos em Saúde**, v. 9, n. 15, p. 138–146, 2024.

McINTYRE, H. David et al. Gestational diabetes mellitus. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, art. 47, 2019.

MIRANDA, I. C. DA S.; VIEIRA, R. M. S.; SOUZA, T. F. M. P. Consequências do uso inadequado de antibióticos: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, p. e58411730225, 5 jun. 2022.

MUÑOZ-GARACH, A.; DIAZ-PERDIGONES, C.; TINAHONES, F. J. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. **Endocrinología y Nutrición**, v. 63, n. 10, p. 560–568, dez. 2016.

MURAKAMI, K. Structural Biology of Bacterial RNA Polymerase. **Biomolecules**, v. 5, n. 2, p. 848–864, 11 maio 2015.

MURAKAMI, Katsuhiko. Structural Biology of Bacterial RNA Polymerase. **Biomolecules**, v. 5, n. 2, p. 848–864, 11 maio 2015.

MURRAY, P. R. et al. **Microbiologia médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

NANDHINI, P. et al. Recent Developments in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Treatment: A Review. **Antibiotics**, v. 11, n. 5, p. 606, 29 abr. 2022.

NATSIS, N. E.; COHEN, P. R. Coagulase-Negative *Staphylococcus* Skin and Soft Tissue Infections. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 19, n. 5, p. 671–677, 7 jun. 2018.

NOGUEIRA, H. S. et al. Antibacterianos: Principais classes, mecanismos de ação e resistência. **Revista Unimontes Científica**, v. 18, n. 2, p. 96–108, 2016.

NUNES, F.; SILVA, C.; GUIMARÃES, T. Anticorpos na Diabetes Mellitus Tipo 1. **Revista Portuguesa de Diabetes**, Lisboa, v. 16, n. 2, p. 73–79, jun. 2021.

Disponível em:

[https://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2021/07/RPD\\_Junho\\_2021\\_AR\\_TIGO-DE-REVISAO\\_73-79.pdf](https://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2021/07/RPD_Junho_2021_AR_TIGO-DE-REVISAO_73-79.pdf). Acesso em: 22 abr. 2025.

OPLUSTIL, Carmen et al. **Procedimentos básicos na microbiologia clínica**. 4º edição. São Paulo-SP: Savier, 2020.

**ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS)**. Casos de diabetes aumentaram quatro vezes nas últimas décadas em todo o mundo; ação urgente é necessária. 14 nov. 2024. Disponível em:

<https://www.paho.org/pt/noticias/14-11-2024-casos-diabetes-aumentaram-quatro-vezes-nas-ultimas-decadas-em-todo-mundo-acao>. Acesso em: 18 abr. 2025.

OROSCO, Simone et al. Caracterização dos pacientes com pé diabético submetidos à amputação de membros inferiores em um hospital público characterization of patients with diabetic feet submitted to amputation of inferior members in a public

hospital. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research -BJSCR**, v. 27, n. 2, p. 2317–4404, 2019.

OTTO, M. Virulence factors of the coagulase-negative *staphylococci*. **Frontiers in Bioscience**, v. 9, n. 1–3, p. 841, 1 jan. 2004.

PASULKA, A. L. et al. Microbial eukaryotic distributions and diversity patterns in a deep-sea methane seep ecosystem. **Environmental Microbiology**, v. 18, n. 9, p. 3022–3043, 25 jan. 2016.

PATEL, B. K. et al. The Gut-Skin Microbiota Axis and Its Role in Diabetic Wound Healing—A Review Based on Current Literature. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 4, p. 2375, 21 fev. 2022.

PEDRA, Y. F. et al. ANTIBIÓTICOS: MECANISMOS E DESAFIOS. **Ciências Biológicas e da Saúde: integrando saberes em diferentes contextos** - Volume 4, p. 83–103, 2023.

PEREZ-FAVILA, Aurelio et al. Current therapeutic strategies in diabetic foot ulcers. **Medicina**, v. 55, n. 11, p. 714, 2019.

PIEWNGAM, Pipat; OTTO, Michael. *Staphylococcus aureus* colonisation and strategies for decolonisation. **The Lancet Microbe**, [S.I.], v. 5, n. 6, p. e606–e618, jun. 2024. DOI: 10.1016/S2666-5247(24)00040-5. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(24\)00040-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(24)00040-5/fulltext). Acesso em: 26 abr. 2025

PIPPITT, Karly; LI, Marlana; GURGLE, Holly E. Diabetes mellitus: rastreamento e diagnóstico. **American Family Physician**, v. 93, n. 2, p. 103–109, 2016.

RAAIJMAKERS, J. M. et al. The rhizosphere: a playground and battlefield for soilborne pathogens and beneficial microorganisms. **Plant and Soil**, v. 321, n. 1–2, p. 341–361, 23 fev. 2008.

RØNN, R.; VESTERGÅRD, M.; EKELUND, F. Interactions Between Bacteria, Protozoa and Nematodes in Soil. **Acta Protozoologica**, v. 51, n. 3, p. 223–235, 3 set. 2015.

RUZE, Rexiati et al. Obesidade e diabetes mellitus tipo 2: conexões na epidemiologia, fisiopatologia e tratamentos. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, abril de 2023.

SAMUELSSON, J. et al. Autoimmune comorbidity in type 1 diabetes and its association with metabolic control and mortality risk in young people: a population-based study. **Diabetologia**. 2024 Apr;67(4):679-689. doi: 10.1007/s00125-024-06086-8. Epub 2024 Jan 22. PMID: 38252314; PMCID: PMC10904419.

SHARMA, B. K.; GOKHALE, S.; SHARMA, K. (2017). Urea-Fibrinogen Slide Coagulase Test – A Simple Alternative Method for the Rapid Identification of Staphylococcus aureus. **Journal of Gandaki Medical College-Nepal**, 10(1), 5–10. <https://doi.org/10.3126/jgmcn.v10i1.17903>

SILVA, J et al. Diabetes mellitus gestacional: importância da produção de conhecimento. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.** 2016.

SILVÉRIO, Diullia Antônia et al.. Obesidade, sedentarismo e má alimentação como fatores de risco para o diabetes tipo 2 em jovens: uma revisão de literatura. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, São Paulo, v. 7, n. 15, 2024.

SIME-NGANDO, T.; LEFÈVRE, E.; GLEASON, F. H. Hidden diversity among aquatic heterotrophic flagellates: ecological potentials of zoosporic fungi. **Hydrobiologia**, v. 659, n. 1, p. 5–22, 12 abr. 2010.

SIVIERI, Katia et al. MICROBIOTA DA PELE: NOVOS DESAFIOS. **Revista ACM**, v. 50, p. 93-112. jan-mar 2025

Song, Q., Chan, SY, Xiao, Z., Zhao, R., Zhang, Y., Chen, X., Liu, T., Yan, Y., Zhang, B., Han, F., & Li, P. (2024). Mecanismos antibacterianos de eliminação por contato

de revestimentos policatônicos: uma revisão. *Progress in Organic Coatings*, 188, 108214. <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2024.108214>

THURLOW, L. R. et al. Lack of nutritional immunity in diabetic skin infections promotes *Staphylococcus aureus* virulence. **Science advances**, v. 6, n. 46, 13 nov. 2020.

TKACZYK, C. et al. Neutralizing *Staphylococcus aureus* Virulence with AZD6389, a Three mAb Combination, Accelerates Closure of a Diabetic Polymicrobial Wound. **mSphere**, v. 7, n. 3, 1 jun. 2022.

VESTAL, J. R.; WHITE, D. C. Lipid Analysis in Microbial Ecology. **BioScience**, v. 39, n. 8, p. 535–541, 1 set. 1989.

VESTERGAARD, M.; FREES, D.; INGMER, H. Antibiotic Resistance and the MRSA Problem. **Microbiology Spectrum**, v. 7, n. 2, 22 mar. 2019.

WIDERSTRÖM, M. et al. Coagulase-negative *staphylococci*: update on the molecular epidemiology and clinical presentation, with a focus on *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus saprophyticus*. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 31, n. 1, p. 7–20, 1 maio 2011.

XIE, X. et al. The infection characteristics and autophagy defect of dermal macrophages in STZ-induced diabetic rats skin wound *Staphylococcus aureus* infection model. **Immunity, Inflammation and Disease**, v. 9, n. 4, p. 1428–1438, 14 out. 2021.

YANKOV, Y. G. The Etiological Bacterial Spectrum of Neck Abscesses of Lymph Node Origin - Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. **Cureus**, v. 15, n. 10, 13 out. 2023.

Yamazaki, Y., Ito, T., Tamai, M. et al. O papel do quorum sensing de *Staphylococcus aureus* em infecções cutâneas e sistêmicas. *Inflamm Regener* 44, 9 (2024).

<https://doi.org/10.1186/s41232-024-00323-8>

YAMMINE, Khaled; HAYEK, Firas; ASSI, Chantal. Is there an association between vitamin D and diabetic foot disease? A meta-analysis. **Wound Repair and Regeneration**, v. 28, n. 1, p. 90–96, 2020. DOI: 10.1111/wrr.12762.

YANG, Tongyue *et al.* An update on chronic complications of diabetes mellitus: from molecular mechanisms to therapeutic strategies with a focus on metabolic memory. **Molecular Medicine**. v. 30. Maio 2024

ZENG, D. et al. Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs: Mechanism of Action and Resistance. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 6, n. 12, p. a026989, 23 set. 2016.

ZHANG, S. et al. The role of the microbiome in diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 172, p. 108645, fev. 2021.

Zhang, T., Luo, X., Xu, K., & Zhong, W. (2023). Peptide-containing nanoformulations: Skin barrier penetration and activity contribution. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 203, 115139. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.115139>

# **ANEXO I - APROVAÇÃO DO TRABALHO PELO COMITÊ DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
DELTA DO PARNAÍBA -  
UFDPAR



## **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

### **DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DA RESISTÊNCIA BACTERIOLÓGICA DE ÚLCERAS DE PÉ DIABÉTICO AOS LASERS TERAPÉUTICOS DE BAIXA INTENSIDADE - LTBI

**Pesquisador:** Vinicius Saura Cardoso

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 75418923.7.0000.0192

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAIBA - UFDPAR

**Patrocinador Principal:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAIBA - UFDPAR

### **DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 6.511.128

#### **Apresentação do Projeto:**

Trata-se do projeto: ANÁLISE DA RESISTÊNCIA BACTERIOLÓGICA DE ÚLCERAS DE PÉ DIABÉTICO AOS LASERS TERAPÉUTICOS DE BAIXA INTENSIDADE, sob responsabilidade e orientação do Prof. Dr. Vinícius Saura Cardoso e da discente Carmilene Alencar Pereira Batista.

#### **Problemática:**

• A úlcera de pé diabético (UPD) é uma das principais complicações do DM e está associada a altos níveis de morbimortalidade (SBD, 2022).

• A radiação emitida pelo laser tem demonstrado efeito analgésico, anti-inflamatório e cicatrizante no processo de cicatrização tecidual (Kuffler, 2016).

#### **• Justificativa (página 3):**

• Não havendo consenso na padronização terapêutica dos comprimentos de ondas e doses com laser de baixa intensidade, estudos ainda devem ser realizados para avaliar sua eficácia in vitro.

#### **• Hipótese (página 5):**

• A hipótese deste estudo é que o LASER irá agir como bactericida, eliminando as bactérias mais prevalentes das úlceras de pés diabéticos.

#### **Metodologia (página 6):**

• Será um estudo de caráter transversal e in vitro com análise da eficácia do LASER com comprimentos de onda de 660nm, 840nm e 904nm sobre as colônias bacterianas. O estudo será

**Endereço:** Av. SAO SEBASTIAO 2819, Setor II, Bloco 3, Pavimento 3º, Lado Oeste, Sala 01

**Bairro:** NOSSA SENHORA DE FATIMA                   **CEP:** 64.202-020

**UF:** PI   **Município:** PARNAIBA

**Telefone:** (86)3323-5125

**E-mail:** cep.ufdpar@ufpi.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
DELTA DO PARNAÍBA -  
UFDPAR



Continuação do Parecer: 6.511.128

realizado no Centro Integrado de Especialidades Médicas (CIEM), onde funciona o ambulatório dos pés insensíveis. A pesquisa será dividida em dois momentos concomitantes, o primeiro será a coleta das amostras das úlceras do pé diabético e o segundo momento será a análise das culturas das células bacterianas, com posterior irradiação com LASERs no laboratório de microbiologia da Universidade Federal do Delta do Parnaíba.

• A população do estudo será composta por pacientes atendidos no ambulatório dos pés insensíveis que tenham úlceras diabéticas, com idade superior a 18 anos e de ambos os sexos. A inclusão se dará após assinatura dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Serão excluídos do estudo os pacientes que estiverem fazendo uso de antibióticos tópicos ou orais no período da coleta.

• O tamanho da amostra foi calculado utilizando a calculadora StatCalc do Epi Info 7 pelo método de Fleiss, totalizando 88 voluntários, considerando poder de 80%, nível de confiança de 80% e desfecho de 20%. A estimativa também foi baseada em um estudo retrospectivo similar realizado no Canadá com efeito de 66 indivíduos (Luna et al., 2023). O tamanho da amostra final será de 88 voluntários.

• Os dados sociodemográficos e clínicos serão obtidos através de um questionário em forma de entrevista, com informações pessoais como: idade, data de nascimento, sexo, escolaridade, profissão, estado civil. Dados clínicos: tempo de diagnóstico do DM, medicação em uso, tabagismo, etilismo e comorbidades.

• A coleta será com swabs estéreis com meio Amies, utilizando a técnica de Levine, girando-o delicadamente 5 vezes sobre a superfície do leito da ferida, mas com precisão para extrair material do tecido, em área aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> no seu próprio eixo (Levine et al., 1976). Logo após a coleta os swabs serão imediatamente acondicionados nos tubos já identificados para transportes e levados em seguida para o laboratório de microbiologia da UFDPAR. A coleta se dará logo após a retirada do curativo e antes de realizar a assepsia da úlcera, para que não haja interferência nos resultados. Após as coletas, as úlceras serão submetidas a limpeza com solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9% e curativo de forma convencional, com óleo de girassol (*Helianthus annuus*).

• As bactérias serão cultivadas em placas de 96 poços. Utilizaremos a placa com poços no sentido vertical (total de 8 colunas). Na coluna A da placa teremos o grupo controle negativo GCN (não receberá nenhum tipo de tratamento). A coluna B não será utilizada servindo de fronteira para a análise dos resultados. Na coluna C, teremos o grupo 1 Laser GaAs 660nm (G1). Na coluna D teremos o grupo 2 Laser GaAs 840nm (G2). Na coluna E teremos o grupo 3 Laser GaAs 904 nm

**Endereço:** Av. SAO SEBASTIAO 2819, Setor II, Bloco 3, Pavimento 3º, Lado Oeste, Sala 01

**Bairro:** NOSSA SENHORA DE FATIMA                   **CEP:** 64.202-020

**UF:** PI   **Município:** PARNAIBA

**Telefone:** (86)3323-5125

**E-mail:** cep.ufdpar@ufpi.edu.br

Página 02 de 06

Continuação do Parecer: 6.511.128

(G3). As colunas F e H não serão utilizadas. A coluna G teremos o grupo controle positivo (GCP) com antibiótico para o tipo de bactéria estudada. Toda aplicação do laser terá a dose de 5J/cm<sup>2</sup> (Hourelid; Abrahamse, 2010) e serão irradiadas duas vezes por duas semanas.

• Para análise estatística será utilizado o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 21 para Windows, com nível de significância de 5% (p 0,05). Os dados serão apresentados em gráficos e tabelas.

#### Objetivo da Pesquisa:

• Geral:

• Avaliar os efeitos de diferentes comprimentos de onda do LASER terapêutico de baixa intensidade em culturas das bactérias mais frequentes de úlceras diabéticas.

• Objetivos específicos:

• Avaliar a incidência de infecção bacteriana em úlceras do pé diabético;

• Identificar os agentes bacterianos presentes nas úlceras diabéticas;

• Analisar o padrão de sensibilidade bacteriana ao uso dos lasers;

• Identificar as bactérias resistentes aos efeitos dos lasers.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

• Os riscos desta pesquisa são o de constrangimento ao fornecer informações pessoais e responder os questionários, entretanto esse constrangimento será amenizado pela postura profissional do entrevistador, apresentação de forma clara e objetiva das perguntas dos questionários e a garantia de sigilo dos dados fornecidos.

• Quanto aos benefícios do estudo, todos os participantes receberão curativos convencionais na úlcera diabética e terão a oportunidade de colaborar com um estudo que visa explicar o efeito da aplicação de Lasers nas bactérias mais prevalentes nas amostras.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

• Apresentação, delimitação do tema e problema de pesquisa claros e bem embasados teoricamente;

• Experiência do pesquisador principal com a temática e a metodologia proposta.

**Endereço:** Av. SAO SEBASTIAO 2819, Setor II, Bloco 3, Pavimento 3º, Lado Oeste, Sala 01

**Bairro:** NOSSA SENHORA DE FATIMA                   **CEP:** 64.202-020

**UF:** PI   **Município:** PARNAIBA

**Telefone:** (86)3323-5125

**E-mail:** cep.udpar@ufpi.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
DELTA DO PARNAÍBA -  
UFDPAR



Continuação do Parecer: 6.511.128

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Termos apresentados adequadamente.

**Recomendações:**

- Sugere-se que o item RISCOS E BENEFÍCIOS seja incluído no corpo textual no Projeto.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado!

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e Norma Operacional – CNS nº 001 de 2013, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa.

Ademais, este comitê ressalta as seguintes informações:

- 1\* Em atendimento à Resolução CNS nº 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo, apresentar ao CEP, RELATÓRIOS PARCIAIS (semestrais) e FINAL; e em atendimento à Resolução CNS nº 510/2016, apresentar RELATÓRIO FINAL. O envio deve ser realizado pela Plataforma Brasil em forma de “notificação”;
- 2\* Qualquer necessidade de modificação no curso do projeto deverá ser submetida à apreciação do CEP, como EMENDA. Deve-se aguardar parecer favorável do CEP antes de efetuar a(s) modificaçõe(s);
- 3\* Justificar fundamentadamente, caso haja necessidade de interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados;
- 4\* O Comitê de Ética em Pesquisa não analisa aspectos referentes a direitos de propriedade intelectual e ao uso de criações protegidas por esses direitos. Recomenda-se que qualquer consulta que envolva matéria de propriedade intelectual seja encaminhada diretamente pelo pesquisador ao Núcleo de Inovação Tecnológica da Unidade.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJECTO_2234242.pdf	31/10/2023 15:55:55		Aceito
Outros	Autorizacao_Institucional.pdf	31/10/2023 15:55:08	CARMILENE ALENCAR PEREIRA BATISTA	Aceito

**Endereço:** Av. SAO SEBASTIAO 2819, Setor II, Bloco 3, Pavimento 3º, Lado Oeste, Sala 01

**Bairro:** NOSSA SENHORA DE FATIMA **CEP:** 64.202-020

**UF:** PI **Município:** PARNAIBA

**Telefone:** (86)3323-5125

**E-mail:** cep.ufdpar@ufpi.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
DELTA DO PARNAÍBA -  
UFDPAR**



Continuação do Parecer: 6.511.128

Declaração de Pesquisadores	Declaracao_dos_pesquisadores.pdf	31/10/2023 15:52:52	CARMILENE ALENCAR PEREIRA BATISTA	Aceito
Outros	ficha_de_avaliacao.pdf	26/10/2023 16:05:09	CARMILENE ALENCAR PEREIRA BATISTA	Aceito
Outros	Curriculo_do_Pesquisador_Responsavel.pdf	26/10/2023 09:54:25	CARMILENE ALENCAR PEREIRA BATISTA	Aceito
Outros	curriculo.pdf	26/10/2023 09:52:54	CARMILENE ALENCAR PEREIRA BATISTA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	26/10/2023 09:51:09	CARMILENE ALENCAR PEREIRA BATISTA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	26/10/2023 09:50:06	CARMILENE ALENCAR PEREIRA BATISTA	Aceito
Outros	TCUD.pdf	26/10/2023 09:41:30	CARMILENE ALENCAR PEREIRA BATISTA	Aceito
Outros	Termo_de_Confidencialidade.pdf	26/10/2023 09:37:33	CARMILENE ALENCAR PEREIRA BATISTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	26/10/2023 09:36:27	CARMILENE ALENCAR PEREIRA BATISTA	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento.pdf	26/10/2023 09:33:54	CARMILENE ALENCAR PEREIRA BATISTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	26/10/2023 09:24:09	CARMILENE ALENCAR PEREIRA BATISTA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	26/10/2023 09:20:33	CARMILENE ALENCAR PEREIRA BATISTA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Av. SAO SEBASTIAO 2819, Setor II, Bloco 3, Pavimento 3º, Lado Oeste, Sala 01

**Bairro:** NOSSA SENHORA DE FATIMA      **CEP:** 64.202-020

**UF:** PI      **Município:** PARNAIBA

**Telefone:** (86)3323-5125

**E-mail:** cep.ufdpar@ufpi.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
DELTA DO PARNAÍBA -  
UFDPAR

Continuação do Parecer: 6.511.128

PARNAIBA, 17 de Novembro de 2023

Assinado por:  
France Keiko Nascimento Yoshioka  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Av. SAO SEBASTIAO 2819, Setor II, Bloco 3, Pavimento 3º, Lado Oeste, Sala 01  
**Bairro:** NOSSA SENHORA DE FATIMA **CEP:** 64.202-020  
**UF:** PI **Município:** PARNAIBA  
**Telefone:** (86)3323-5125 **E-mail:** cep.ufdpar@ufpi.edu.br