INSTITUTO SUPERIOR DE ANGOLA

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DE SAÚDE

LICENCIATURA EM ANALISES CLÍNICAS

CAUSAS QUE INFLUENCIAM A RESISTÊNCIA DA SALMONELA TYPHI AOS ANTIBIÓTICOS NOS PACIENTES ATENDIDOS NO SEGUNDO SEMESTRE DE 2023 NO HOSPITAL MUNICIPAL DE CACUACO.

Autora: Feliciana Isabel Maria Kialanda

Orientador: Afonso Eduardo, Msc

LUANDA, 2024

Instituto Superior de Angola

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DE SAÚDE

LICENCIATURA EM ANALISES CLÍNICAS

CAUSAS QUE INFLUENCIAM A RESISTÊNCIA DA SALMONELA TYPHI AOS ANTIBIÓTICOS NOS PACIENTES ATENDIDOS NO SEGUNDO SEMESTRE DE 2023 NO HOSPITAL MUNICIPAL DE CACUACO.

Autora: Feliciana Isabel Maria Kialanda

Orientador: Prof. Afonso Eduardo, Msc

Luanda, 2024

FOLHA DE APROVAÇÃO

FELICIANA ISABEL MARIA KIALANDA

Este trabalho de fim-de-curso, foi julgado e aprovado para obtenção do grau de Licenciatura em Análises Clínicas pelo Instituto Superior de Angola no dia____/_____/2024.

Foi apresentado e defendido perante o júri composto pelos professores:

Presidente da Mesa

_____

Primeiro Vogal

_____

Segundo Vogal

_____

Secretario

_____

DECLARAÇÃO DO AUTOR

Declaro que este trabalho escrito foi levado a cabo de acordo com os regulamentos do Instituto Superior de Angola (ISA) e em particular das Normas Orientadoras para a Preparação e Elaboração do Trabalho de fim de curso, produzidas pelo Departamento para os Assuntos Científicos (DAC). O trabalho é original exceto onde indicado por referência especial. Quaisquer visões expressas são as do autor sob orientação do Professor **Afonso Eduardo**, e não representam de modo algum as visões do Instituto Superior de Angola (ISA). Este trabalho, no seu todo ou em parte não foi apresentado por avaliação noutras instituições de ensino superior nacional ou estrangeira. Mas informo que a norma seguida para a elaboração do trabalho escrito foi a:

Norma APA (6ª Edição)...

Assinatura:_____

Data_____/_____/_

EPÍGRAFE

"Não há nada na natureza que não seja venenoso, a diferença entre remédio e veneno está na dose prescrita"

Paracelso (1541)

DEDICATÓRIA

A minha querida família, com muito amor e carinho, por tudo o que eles representam na minha vida. Aos meus pais Nzinga Kialanda e Maria Lotutala pelo apoio financeiro e moral que me deram ao longo deste período de formação.

O vosso amor e dedicação são o meu sustento.

AGRADECIMENTOS

Primeiro Lugar Deus Todo Poderoso pela vida e pelo Amor que tem mostrado por me ter concedido saúde e força para superar as muralhas barreiras. pois se não fosse Deus nada teria feito.

Ao Instituto Superior de Angola, pelo ótimo ciclo de formação nos quais mais do que estudar, foi possível constituir fortes laços com professores e colegas.

A direção do Hospital Municipal de Cacuaco por me ter aceite para a realização do estudo.

Ao meu querido orientador, professor Afonso Eduardo pelo seu senso de sabedoria com o qual soube dirigir-me muito bem, por ser um bom amigo e pelos conselhos do ponto de vista académico, até a conclusão do trabalho. Muito Grato Senhor Professor.

A minha Família, aos meus irmãos e aos meus colegas de turma, e a todos que de uma forma direta ou indireta contribuíram para que este trabalho pudesse se formar em realidade, o meu muito obrigado.

RESUMO

A resistência antimicrobiana é um assunto amplamente estudado em todos os géneros bacterianos, sobretudo entre agentes responsáveis por doenças epidémicas como a febre tifoide. Doenças tratadas erroneamente com antibióticos e pessoas que não seguem a dosagem e o tempo certo de tratamento estão contribuindo para a formação de bactérias cada vez mais fortes e fatais. Essas bactérias, resistentes a antibióticos, tornam difíceis de tratar, além de serem responsáveis pela morte de várias pessoas todos os anos. Porém, realizou-se um estudo prospetivo com uma pesquisa observacional, descritiva transversal onde se avaliou a resistência de 22 amostras de Salmonella typhi aos principais antimicrobianos utilizados no tratamento da febre tifoide. Os resultados do estudo tornam evidente que das 22 amostras de Salmonella typhi, 70% (7/10) foram resistentes a pelo menos um antimicrobiano. Foi observado uma resistência intermediária a 7 antimicrobianos. O maior percentual de resistência aos antimicrobianos verificado neste estudo sustenta esta tese, pois o município de Cacuaco, localidade dos utentes que constituiu a quase totalidade da população alvo do nosso estudo é uma área considerada endémica, com sustos frequentes de febre tifoide devido da precariedade de condições de saneamento básico e higiene ambiental que se registra nesta zona norte da cidade de Luanda. A observação desta resistência suscita maior rigor no monitoramento da resistência antimicrobiana, pois esta aução é necessária e fundamental para fins de vigilância e controlo da doença.

Palavra-Chave: Resistência**;** Antimicrobianos: Salmonella typhi;

ABSTRACT

Bacterial resistance is a subject widely studied in all bacterial genera, especially among agents responsible for epidemic diseases, such as typhoid fever. Diseases that are wrongly treated with antibiotics and people who do not follow the dosage and time of treatment are contributing to the formation of ever strong and more fatal bacteria. These bacteria, resistant to antibiotics, make them difficult to treat, in addition to being responsible for the death of many people every year. Hower, we carried out a prospective study with an observacional, cross-sectional descriptive stuy, which evaluated the resistance of 22 samples of Salmonella typhi to the main antimicrobials used in the treatment of typhoid fever. The study results make it evident that of the 22 samples of Salmonella typhi, 70% (7/10) were resistant to at least one antimicrobial. An intermediate resistance to 7 antimicrobials was observed. The highest percentage of resistance to antimicrobials verified in this study supports this thesis, since the municipality of Cacuaco, is the users area that constituted almost all of the target population of our study is an area considered endemic, with frequent scares of typhoid fever due to the precariousness of basic sanitation and environmental hygiene conditions registered in this northern area of the city of Luanda. The observation of this resistance causes greater rigor in the monitoring of antimicrobial resistance, as this action is necessary and fundamental for the purposes of surveillance and control of the disease.

Keywords: Resistance; Antimicrobials; Salmonella typhi.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADN SGRSDZ	acido desoxirribonucleico
ARN	acido ribonucleico
AGA	Acetilglucosamina
AMA	Acetilmurâmico
AMR	Resistência microbiana
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BRCAST	Comité Brasileiro de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos
CMB	Concentração Minima Bactericida
CMI	Concentração Minima Inibitória
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
ESBLs	β-lactamases de espectro estendido
EUCAST	Comité Europeu de Testes de Suscetibilidade aos Antimicrobianos
ISA	Instituto Superior de Angola
MINSA	Mistério da Saúde
LPS	Lipopolissacarideos
PBP	Proteinas ligadoras da penicilina
PNDS	Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário
ppm	Partes por milhão
SPS	Polianetolsulfonato Sódico
TSA	Teste de Sensibilidade aos antibióti

ÍNDICE

INTRODUÇÃO 1
Hipótese 2
Objetivos do Estudo 2
Limitação e Delimitação do Estudo 3
Justificativa 3
Estrutura do Trabalho 4
CAPÍTULO I: FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 5
1.1. Definições dos Termos e Conceitos 5
1.2. Características Gerais da Salmonella 9
1.2.1. Fisiologia e estrutura da Salmonella 9
1.2.2. Características epidemiológicas gerais da Salmonella 11
1.2.3. Diagnóstico Laboratorial da Salmonella Typhi 12
1.2.3.1. Espécimes clínicos 12
1.2.3.1.1. Sangue 12
1.2.3.1.2. Cuidados para coleta de hemoculture 12
1.2.3.1.3. Fezes 13
1.2.3.1.3.1. Princípios para a coleta de fezes 14
1.2.3.2. Espécimes rectais 14
1.2.4. Transporte de material biológico 15
1.2.4.1. Meios de Cultura 15
1.2.4.2. Classificação dos meios de cultura 15
1.2.4.3. Meios de cultura utilizados para isolamento identificação da Salmonella 17
1.2.4.4. Agar salmonella-shigella (SS) 17
1.2.4.4.1. Agar Mac Conkey 18
1.2.4.4.2. Ágar TSI-Triplo Açúcar Ferro 18
1.3. Os Antibióticos 18
1.3.1. Classificação dos antibióticos 19
1.3.3. Resistência Bacteriana aos Antibióticos 20
1.3.3.1. Caracterização da resistência microbiana 21
1.3.3.2. Epidemiologia da Febre Tifóide 22
1.4. Mecanismos bioquímicos de resistência da Salmonella typhi aos antibióticos 23
1.4.1. Inativação enzimática do antibiótico 23
1.4.2. Modificação do alvo do antibiótico 24

1.4.3. Bombas de fluxo 24
1.4.4. Alteração da permeabilidade da membrana 25
1.5. Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos 26
1.5.1 Testes de diluição 27
1.5.2. Testes de difusão 28
1.5.2.1 Preparação e Armazenamento de meio por disco-difusão 28
1.5.2.1.1 Método de suspensão direta da colónia 28
1.5.2.1.2 Inoculação da placa 28
1.5.2.1.3 Incubação das Placas 29
1.5.2.1.4 Leitura das placas 29
1.5.2.1.5 Interpretação de Resultados 29
CAPITULIO II: METODOLOGIA DE PESQUISA 32
2.1. Tipo (S) de Pesquisas 32
2.2. Modelos de Abordagem 32
2.3. Nível (s) de Estruturação de Métodos 33
2.4. Variáveis de Estudo 33
2.4.1. Variáveis dependente 33
2.4.2. Variável independente 33
2.4. População e Amostra 34
2.4.1. População 34
2.4.2 Amostra 34
2.5. Critérios de Inclusão e Exclusão 35
2.6 Técnica e Instrumento de Estudo 35
2.6. Procedimento de Recolha de Dados 36
2.7. Procedimentos Éticos 36
2.8. Processamento de Dados 37
CAPÍTULO III: DISCUSSÃO E RESULTADOS 38
3.1 Caracterização Sociodemográfica dos Utentes Inquiridos 39
3.2. Apresentação de Dados e Análise Critica dos Resultados 41
CONCLUSÕES 50
SUGESTÕES 52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 53
APÊNDICES
ANEXOS

INTRODUÇÃO

O presente Trabalho concentra-se sobre tudo, na área de Análises Clínicas e Saúde Pública. A resistência bacteriana aos antibióticos atualmente um dos problemas de saúde pública mais relevante. Uma vez que muitas bactérias anteriormente suscetíveis aos antibióticos usualmente utilizados deixaram de responder a esses mesmos agentes (Loureiro, 2016, p. 78).

A resistência bacteriana aos antibióticos tem sido uma das causas de levada taxa de mortalidade em Angola. O mau uso dos antibióticos, o abandono da medicação, a escassez de funcionamento de Secções de Bacteriologia e de profissionais competentes a área para realização do antibiograma é um dos principais indicadores de resistência. O sucesso de um quimioterápico contra um determinado micro-organismo é possível devido a chamado toxicidade seletiva, em que um agente antimicrobiano deve ser mais tóxico ao patógeno do que ao hospedeiro. No caso das bactérias, tal característica é possível, graças as diferenças estruturais e bioquímicas existentes entre elas e a célula eucariótica do hospedeiro.

Acredita-se que pesquisas desta natureza podem contribuir para maximizar a visão dos gestores do tesouro público e privado, formuladores de políticas públicas e profissionais de saúde sobre os desafios a serem enfrentados com a saúde pública em Angola e o município de Cacuaco não está fora disso.

“Quais são as causas que influenciam a resistência da Salmonela typhi aos antibióticos nos pacientes atendidos no Hospital Municipal de Cacuaco no segundo semestre 2023?”

Hipótese

H1-O mau uso dos antimicrobianos, o abandono da medicação, a automedicação ou realizações incompletas de tratamentos com antibióticos.

H2-O tratamento inadequado, incluindo doses insuficientes e a longa ou curta duração do tratamento, pode contribuir para o desenvolvimento de resistência.

H3-A concentração de pacientes infetados em ambientes hospitalares, juntamente com o uso intensivo de antibióticos, pode favorecer a disseminação de cepas resistentes.

H4-O uso excessivo de antibióticos pode criar pressão seletiva sobre as bactérias, favorecendo o desenvolvimento de cepas resistentes.

Objetivos do Estudo

Objetivo Geral:

- Analisar a causa da resistência da Salmonela typhi aos antibióticos nos pacientes atendidos no Hospital Municipal de Cacuaco no segundo Semestre de 2023.

Objetivos Específicos:

- Descrever as características antropométricas (sexo e idade) dos pacientes do estudo;
- Identificar o perfil da sensibilidade das amostras aos antimicrobianos;
- Especificar o grau de eficácia dos antimicrobianos como bactericidas de salmonella typhi.

Limitação e Delimitação do Estudo

Limitou-se no município de Cacuaco, delimitou-se em causas que influenciam a resistência da salmonela typh, aos antibióticos nos pacientes atendidos no Hospital Municipal de Cacuaco, no segundo Semestre de 2023.

Justificativa

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2012), resistência antimicrobiana é a capacidade do microrganismo de interromper um determinado agente antimicrobiano de atuar sobre ele, resultando assim em tratamentos ineficazes, infeções persistentes e a possibilidade de transmitir essa característica a outros micro-organismos.

Percebe-se que a Resistência bacteriana aos antibióticos, está relacionada com mau uso do antimicrobianos, a falta do antibiograma no diagnóstico laboratorial, abandono da medicação, etc. Por outra, o presente trabalho pretende avaliar a qualidade do diagnóstico da febre tifoide, demonstrar a resistência antimicrobiana existente nos pacientes atendidos no Hospital Municipal de Cacuaco durante o segundo Semestre de 2023, com propósito de controlar e sensibilizar toda a população envolvente a fim de proporcionar uma boa saúde.

Estrutura do Trabalho

Para a introdução que situa o leitor quanto ao assunto abordado e quanto à proposta desenvolvida, para além de abordar a problemática científica, os objetivos, hipóteses, justificativas, delimitação do tema, bem como os diferentes métodos preconizados para o alcance dos objetivos definidos, o trabalho será constituído por três capítulos:

O capítulo 1 envolve o quadro teórico que consiste numa revisão bibliográfica, enquanto o capítulo 2 fala dos Procedimentos metodológicos que consiste dos métodos e técnicas utilizados no quadro deste estudo e o capítulo 3 apresenta discussão dos resultados. Uma conclusão e sugestões para os trabalhos futuros incluindo este.

CAPÍTULO I: FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1. Definições dos Termos e Conceitos

Causa

De acordo com ALMEIDA (2018), causa é aquilo que determina a existência de uma coisa ou de um acontecimento. Também pode se dizer razão, motivo ou explicação.

Resistência microbiana:

A resistência microbiana (AMR) é uma preocupação crescente na área da saúde, representando um desafio significativo para o tratamento de infecções bacterianas. Conforme delineado por Estrela (2018, p. 307), AMR refere-se à capacidade de um microrganismo de resistir aos efeitos de agentes antimicrobianos, tornando os tratamentos ineficazes e, em alguns casos, as infecções persistentes e até incuráveis. Essa resistência surge devido a uma série de fatores complexos e interligados, incluindo o uso indiscriminado e inadequado de antibióticos, que cria pressão seletiva sobre as bactérias, favorecendo o desenvolvimento de cepas resistentes.

Além disso, mutações genéticas e a transferência horizontal de genes de resistência entre diferentes microrganismos contribuem para a disseminação e consolidação da resistência. Ambientes hospitalares, com alta concentração de pacientes infectados e uso intensivo de antibióticos, tornam-se especialmente propícios para o surgimento e propagação de cepas resistentes. As consequências da resistência microbiana vão além do impacto no tratamento de infecções, afetando também a saúde pública e a economia, devido ao aumento dos custos médicos e à perda de produtividade. Assim, é fundamental adotar uma abordagem abrangente e coordenada para enfrentar esse desafio, incluindo a promoção do uso responsável de antibióticos, o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos e a implementação de medidas eficazes de controle de infecções.

Antimicrobianos:

Os antimicrobianos desempenham um papel crucial no tratamento de infecções causadas por micro-organismos, incluindo bactérias, vírus, fungos e protozoários. Conforme descrito por Mendonça (2016, p. 36), esses medicamentos agem de diversas maneiras para combater esses agentes infecciosos. Eles podem causar a morte das bactérias, conhecidos como bactericidas, ou inibir seu crescimento, denominados bacteriostáticos. Essa ação é possível devido à interferência nos processos vitais das células microbianas. Por exemplo, os antimicrobianos podem atuar na parede celular bacteriana, interferindo na sua síntese e levando à lise celular. Eles também podem afetar a membrana citoplasmática, comprometendo sua integridade e permeabilidade. Além disso, os antimicrobianos podem interferir na síntese de proteínas bacterianas, essenciais para seu crescimento e reprodução, ou na síntese de ácidos nucleicos, como o DNA e o RNA, interrompendo assim a replicação e transcrição do material genético bacteriano.

Essa variedade de alvos e mecanismos de ação contribui para a eficácia dos antimicrobianos no combate a uma ampla gama de infecções. No entanto, é importante ressaltar que o uso excessivo e inadequado desses medicamentos pode levar ao desenvolvimento de resistência microbiana, tornando essas infecções mais difíceis de tratar. Portanto, o uso responsável e criterioso dos antimicrobianos é essencial para preservar sua eficácia no tratamento de doenças infecciosas.

Antibióticos:

Os antibióticos representam uma classe de medicamentos que transformou radicalmente a abordagem no tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias, desempenhando um papel crucial na redução das taxas de morbimortalidade associadas a infecções bacterianas em todo o mundo.

Esses fármacos têm sido fundamentais na melhoria da saúde pública, permitindo o controle eficaz de uma ampla variedade de infecções bacterianas, desde infecções comuns até aquelas potencialmente fatais. No entanto, apesar dos benefícios significativos, é crucial reconhecer que o uso inadequado e excessivo de antibióticos tem implicações sérias. O mau uso desses medicamentos pode acelerar o processo natural de resistência bacteriana, tornando as bactérias menos sensíveis

ou mesmo totalmente resistentes aos efeitos dos antibióticos disponíveis. Isso cria um cenário desafiador para o tratamento de infecções bacterianas, já que opções terapêuticas eficazes podem se tornar limitadas ou inexistentes.

Portanto, a conscientização sobre a importância do uso responsável de antibióticos é essencial para preservar sua eficácia a longo prazo e garantir que esses medicamentos continuem sendo uma ferramenta vital no arsenal médico contra infecções bacterianas. Costa & Júnior (2017, p. 46)

Febre Tifoide:

A febre tifoide é uma doença infecciosa potencialmente grave, conforme destacado por Souza et al. (2010, p. 61). Causada pela bactéria Salmonella entérica sorovar Typhi, ela é caracterizada por uma série de sintomas distintos que podem afetar significativamente a saúde do paciente. Além da febre prolongada, que é uma característica marcante da doença, os sintomas comuns incluem cefaleia, mialgia, artralgia, anorexia e mal-estar geral.

Alterações no trânsito intestinal, como diarreia ou constipação, também são frequentemente observadas. Em casos mais graves, podem ocorrer complicações como hepato e/ou esplenomegalia, indicando o envolvimento do fígado e/ou baço. O tratamento oportuno da febre tifoide é crucial, pois se não for tratada, a doença pode progredir ao longo de semanas ou até meses.

Durante esse período, podem ocorrer complicações graves, como perfuração intestinal, hemorragia e confusão mental progressiva. Em casos extremos, a febre tifoide não tratada pode levar ao óbito do paciente. Portanto, a identificação precoce dos sintomas, juntamente com o tratamento adequado, é essencial para garantir uma recuperação completa e prevenir complicações graves associadas a essa doença infecciosa.

Hospital:

De acordo com pensamento de Fontes (2005, p. 121): Hospital é a parte integrante de uma organização médica e social, cuja função básica consiste em proporcionar à população assistência médica integral, curativa e preventiva, sob quaisquer regimes de atendimento, inclusive o domiciliar, constituindo-se também em centro de educação, capacitação de recursos humanos e de pesquisas em saúde,

bem como de encaminhamento de pacientes. cabendo-lhe supervisionar e orientar os estabelecimentos de saúde a ele vinculados tecnicamente.

Paciente:

Paciente é o termo utilizado para descrever uma pessoa que se encontra sob cuidados médicos ou que procura assistência médica em decorrência de uma condição de saúde específica. Essa definição ressalta o papel crucial que o paciente desempenha no âmbito da prestação de cuidados de saúde, evidenciando sua busca ativa por tratamento e suporte para lidar com suas necessidades de saúde.

A relação entre o paciente e os profissionais de saúde é fundamental para garantir a eficácia dos cuidados, sendo o paciente o protagonista de seu próprio processo de tratamento e recuperação. Além disso, o termo "paciente" não se limita apenas ao contexto hospitalar, mas abrange também aqueles que recebem cuidados ambulatoriais ou em casa. Portanto, compreender a perspectiva e as necessidades do paciente é essencial para fornecer uma assistência de saúde centrada no paciente e de alta qualidade.

Causas e Influências:

- **Uso indiscriminado de antibióticos:** O uso excessivo e inadequado de antibióticos pode promover a seleção de cepas resistentes. Isso inclui o uso de antibióticos sem prescrição médica ou não seguir corretamente o tratamento prescrito. Crump, J. A., & Mintz, E. D. (2010).
- **Mutação genética:** Alterações no material genético da Salmonella Typhi podem resultar em resistência a um ou mais antibióticos. Estas mutações podem ocorrer espontaneamente ou como resultado da pressão seletiva dos antibióticos. Parry, C. M., Hien, T. T., Dougan, G., White, N. J., & Farrar, J. J. (2002).
- **Ambiente hospitalar:** Hospitais são locais onde o uso de antibióticos é intenso, aumentando a pressão seletiva e a disseminação de cepas resistentes. A higienização inadequada e o controle de infecções deficientes também contribuem para a propagação de cepas resistentes. Kariuki, S., Gordon, M. A., Feasey, N., & Parry, C. M. (2010)

- **Fatores ambientais**: A contaminação ambiental, como a água e alimentos contaminados, pode servir como reservatório de cepas resistentes. Práticas agrícolas que utilizam antibióticos para promover o crescimento de animais também podem contribuir para a disseminação de resistência. Kariuki, S., Gordon, M. A., Feasey, N., & Parry, C. M. (2010)

1.2. Características Gerais da Salmonella

De acordo com a ANVISA (2011, p. 7), Salmonella, é um género pertencente à família Enterobacteriaceae, definido como bastonetes Gram- negativos, não esporo génicos, anaeróbios facultativos e oxidase negativos. O mesmo autor afirma que as bactérias deste género possuem a forma de bacilos curtos, com largura de 0,7 a 1,5 um e comprimento de 2.0 a 5,0 µm. A temperatura de crescimento varia de 5 a 45°C, com temperatura opima de 37°C. O pH varia entre 4 e 9, com pH ideal de 7. A atividade de água mínima para crescimento é de 0,94.

São catálises positivas, normalmente, reduzem nitrato a nitrito e são vermelhos de metila positiva. A maioria dos sorotipos fermenta a glicose com produção de ácido e gás, fermentam glicose, não fermentam a lactose e a sacarose, produzem H_2S, não produzem urease e indol, descarboxilam lisina e ornitina, fermentam o dulcitol e utilizam o citrato. A bactéria é sensível a elevadas temperaturas e é, geralmente. destruída por aquecimento a 60°C, por 15 a 20 minutos, enquanto que o processo de congelamento leva apenas a uma redução significativa do número de células viáveis, não sendo capaz de provocar a destruição complete.

1.2.1. Fisiologia e estrutura da Salmonella

Os membros da família Enterobacteriaceae são bastonetes Gram- negativos que dentro da sua estrutura, compartilham um antigene comum, movimentam-se através de flagelos peritriquios e podem crescer rapidamente, de maneira aeróbica ou anaeróbica. Estas bactérias possuem em sua estrutura lipopolissacarideos, flagelos. fimbrias, e algumas proteínas da membrana externa que acuam na adesão e/ou invasão do epitélio do trato intestinal. A maioria exibe numerosas fimbrias para aumentar a capacidade de fixação a vários substratos. São na maioria móveis pela presença de flagelos peritriquios, com exceção dos sorotipos Pullorum e Gallinarum,

que são isentos de flagelos e, portanto, imóveis (Mendonça, 2016, p. 24). Do ponto de vista morfológico, Nogueira (2009, pp. 225-228), afirma que as bactérias em geral são organismos procarióticos, unicelulares, cuja célula possui estrutura muito simples comparadamente as células eucarióticas. O tamanho da célula varia em função da idade da lesão, composição do meio onde a bactéria é cultivada, idade da colónia e temperatura de incubação. De acordo a isso, o mesmo autor afirma que quanto aos arranjos ou forma, as bactérias têm um valor taxonómico e elas podem ser:

a) cocos:

b) bastonetes ou bacilos;

c) espirilos.

A bactéria em estudo (Salmonella typhi) do ponto de vista morfológico é um bacilo Gram-negativo que de acordo a sua estrutura apresenta os seguintes elementos:

- **Cápsula:** é uma cobertura viscosa formada basicamente por polissacarídeos, protege contra o dessecamento e está associada à virulência das bactérias patogénicas.
- **Membrana externa:** localiza-se na face externa à parede celular depois da cápsula, constitui o envelope celular das bactérias gram-negativas, como é o caso da Salmonella. E formada por fosfolipídeos, lipopolissacarideos e vários tipos de proteínas, cujas funções são proporcionar canais para difusão passiva de nutrientes ou solutos hidrofílicos, barreira à permeabilidade a algumas substâncias como antibióticos, detergentes e substâncias tóxicas, zonas de receção para bacteriocinas e bacteriofagas
- **Parede celular:** é uma estrutura rígida que protege e confere a forma a célula. formada basicamente por peptidoglicano, que é composta por três tipos de unidades: ácido acetilglucosamina (AGA), acetilmurámico (AMA) e peptídeo constituído por 4 ou 5 aminoácidos de variedade limitada.

- **Membrana citoplasmática**: localiza-se depois da parede celular. formada por uma camada dupla de fosfolipídeos e proteínas. Desempenha importantes propriedades, como o facto de ser impermeável, seletiva, controla a entrada e saída de nutrientes.

1.2.2. Características epidemiológicas gerais da Salmonella

Salmonella s são bastante difundidas geograficamente em todo o mundo, a constituição genética desta bactéria permite sua adaptação a uma variedade de ambientes e animais, incluindo hospedeiros mamíferos e não-mamíferos sendo o seu principal habitat o trato intestinal de humanos e animais. Pode-se citar como as principais fontes de Salmonella no ambiente, a água, o solo, as de animais, os insetos e ratos, e as superfícies de equipamentos e utensílios de fábricas e cozinhas. Esta variedade de reservatórios e fontes de transmissão contribuem para a alta prevalência da infeção humana. (Scallan et al., 2011, p.15).

A maioria dos sorovares não possui um hospedeiro específico, podendo acometer várias espécies distintas e, tipicamente, provocam gastroenterites sem complicações e sem a necessidade de tratamento. No entanto, alguns poucos sorotipos apresentam preferência por um hospedeiro, as chamadas cepas espécie especificas, ou seja, bactérias que causam doença preferencialmente

em uma espécie.

Segundo Lewis (2011, p. 1009), essa especificidade de alguns sorovares por determinados hospedeiros ocorre devido às continuas mutações e seleções naturais, fazendo com que algumas cepas adquiram traços particulares de infeção em um hospedeiro específico. A medida que essa evolução em direção a especificidade do hospedeiro acontece, mais rearranjos genómicos são observados. Assim, pode-se citar como sorovares espécie específicos, S. Typhi e S. Paratyphi a que acometem os humanos. Quando estes sorotipos específicos causam doença em humanos. o processo é geralmente invasivo e muitas vezes pode ser fatal.

1.2.3. Diagnóstico Laboratorial da Salmonella Typhi

Segundo ANVISA (2011, p. 16), a família Enterobacteriaceae engloba vários géneros e espécies de bastonetes Gram-negativos, com muitas propriedades comuns. Embora possam ser encontrados de forma ampla na natureza, a maioria são habitantes do intestino de animais e do homem, O diagnóstico laboratorial da Salmonella typhi é pautado na cultura: coprocultura (isolamento do agente nas fezes); hemocultura (isolamento do agente no sangue); identificação bioquímica e sorologia de um modo geral.

1.2.3.1. Espécimes clínicos

O diagnóstico é realizado por meio de isolamento e identificação do agente etiológico, nas diferentes fases clínicas, a partir do sangue (hemocultura) e fezes (coprocultura).

1.2.3.1.1. Sangue

O Hemo cultivo, tornar-se importante e especial no diagnóstico da febre tifoide. apesar de a positividade não ser constante. O percentual de positividade pode variar caso o paciente esteja submetido a tratamentos prévio com antibióticos, podendo oscilar entre 90% durante a primeira semana de evolução,

75% na segunda, 40% na terceira e 10% na quarta semana. Os hemocultivos podem ser negativos nas infeções transmitidas por meio dos alimentos (infeções gastrintestinals). determinadas pela maioria dos sorovares, podendo causar septicemia em indivíduos imunocomprometidos (ANVISA, 2011, p. 16).

1.2.3.1.2. Cuidados para coleta de hemoculture

Para Rodrigues et al. (2008, p. 48), a coleta ser realizada antes da utilização de antimicrobianos devendo-se efetuar a desinfeção da superfície dos frascos de cultivo (álcool 70°GL) e assepsia do sítio de punção (álcool 70°GL au solução iodada) em movimentos concêntricos do centro para a extremidade. Ainda o mesmo autor afirma que se deve ter em conta o volume de cultura com relação a idade.

- **Volume para cultura em adultos:** como aponta Molbak et al. (2005, p. 859). o volume deverá ser de duas coletas de 10mL com intervalo de

uma hora, os quais são inoculados em dois frascos de meio de cultura (inocular 10mL/100mL de meio enriquecido, acrescido de anticoagulante SPS - Polianetolsulfonato sódico).

- **Volume para cultura em crianças:** para criança, ANVISA (2011, p.16), afirma que o volume deve-se manter à proporção (1mL/10mL de meio enriquecido, acrescido de SPS), devem ser tomados volumes variáveis de acordo com o peso (< 1,5kg a < 4kg-1mL; 4kg a 13kg-3mL; 13kg a 25kg-10ml: 25kg- 20mL).

No processamento das amostras de sangue por hemocultura tradicional, os frascos devem ser incubados a 35°C e avaliados por sete dias e deve ser empregada paralelamente, semeadura direta em meio seletivo-indicador. A partir do crescimento de colónias com morfologia típica, deverá ser efetuado o isolamento e subsequente identificação bioquímica e antigénica. No caso de recebimento de sangue coagulado, dilacerar o coágulo, por meio de uma pipeta e, em sequência, semear em meio de enriquecimento e, paralelamente, em meio seletivo-indicador.

1.2.3.1.3. Fezes

Em atenção a resposta das demandas dos casos de Febre tifoide os pesquisadores têm vindo a procurar metodologias cada vez melhores para o isolamento de Salmonella spp. Tais pesquisas tem demonstrado melhorias na especificidade e na sensibilidade, bem como simplicidade e rapidez na execução dos exames bacteriológicos.

A coprocultura é a cultura para pesquisa de bactérias em amostras de fezes. É considerada padrão ouro para diagnóstico, por ter alto grau de especificidade. Tem como objetivo o isolamento da bactéria para identificação da espécie e realização do teste de sensibilidade (antibiograma). A solicitação de Coprocultura chega a ser de extrema importância no isolamento da Salmonella typhi uma vez que o agente tem como Habitat o intestino de humanos e animais (Brasília, 2008, pp. 56-60).

1.2.3.1.3.1. Princípios para a coleta de fezes

De acordo ANVISA (2011, pp. 15-17), para fazer a recolha das fezes deve- se observar os seguintes parâmetros citado abaixo:

- **Fezes coletadas durante a fase aguda:** o tratamento com antibióticos em pacientes com infeção cativa, do mesmo modo que para crianças ou indivíduos com dificuldade de obtenção de amostras, deve ser priorizada a utilização de swabs rectais. Em pacientes com suspeita de Febre tifoide, a pesquisa de Salmonella typhi nas fezes é indicada a partir da segunda semana da doença,
- **Fezes de emissão espontânea:** as amostras devem ser coletadas em pequenos recipientes, de vidro ou polietileno, de boca larga, limpos e/ou esterilizados O material deverá ser analisado até duas horas após a coleta. quando mantido à temperatura ambiente. Deve ser colhida de 0,5g a 2g de fezes e, quando da presença de sangue ou de muco, essa deve ser a porção selecionada para a avaliação laboratorial. Evitar a coleta de espécimes fecais a partir das roupas do paciente, da superfície de camas e/ou chão.

1.2.3.2. Espécimes rectais

O swab consiste na coleta de material microbiológico a partir da introdução de uma haste plástica com ponta de algodão nos orifícios nasal ou rectal do recém-nascido. A técnica consiste em humedecer o swab em solução fisiológica ou em água destilada esterilizada e introduzir na ampola rectal do paciente ou comunicante, comprimindo-o em movimentos rotatórios suaves por toda a extensão dessa região. O processamento laboratorial deve ser efetuado até duas horas após a coleta e caso não seja possível, introduzir o swab rectal ou fecal impregnado de fezes no meio de conservação Cary e Blair. Nessa condição, as Salmonella s sobrevivem por uma a duas semanas em temperatura de refrigeração.

- **Coleta de fezes em papel-filtro:** podem ser utilizadas tiras de papel-filtro, tipo xarope ou mata-borrão, com dimensões de 2,5 cm de largura por 6,0 cm de comprimento. As fezes diarreicas ou suspensas em água devem ser espalhadas em dois terços de uma das superfícies do papel,

com auxílio de um fragmento de madeira (palito individual). Em sequência, devem ser acondicionadas em invólucros plásticos após dessecar naturalmente. Sob essas condições, a Salmonella se mantém viável por um período aproximado de 30 dias.

1.2.4. Transporte de material biológico

Utiliza-se contêineres plásticos ou isopor para transporte das amostras e manutenção por curto período de tempo que não pode exceder mais de 4 horas. Estas são acondicionadas em embalagens de plástico ou de papel e colocadas no interior da caixa de transporte, sendo que as fichas contendo as informações clínicas e ou epidemiológicas são mantidas a parte dos espécimes clínicos. Para reutilização dos contêineres para transporte, deverá ser efetuada a desinfeção, utilizando-se solução de hipoclorito de sódio de 100 ppm (ANVISA, 2011. p. 17).

1.2.4.1. Meios de Cultura

O cultivo dos microrganismos, em laboratórios, é um pré-requisito para seu estudo adequado. Para que isto possa ser realizado, é necessário o conhecimento de suas exigências físicas e nutritivas. Estas informações resultaram no desenvolvimento de numerosos meios de cultura. Por causa da grande diversidade das exigências nutritivas das bactérias, há, também, grandes diferenças na composição dos meios utilizados. Por definição considera-se meio de cultura, o líquido ou sólido em que se semeiam os micróbios a cultivar como carne, leite, gelose, açúcar, sangue, gelatina, etc. (Nogueira, 2015, p. 254). Também pode ser definida como sendo qualquer substância solida semissólida ou liquida, que possua um conjunto de fontes de nutrientes e que seja utilizada para o cultivo de microrganismos.

1.2.4.2. Classificação dos meios de cultura

A partir de um meio líquido, pode-se adicionar gelatina (gelose) au agar- agar para torná-lo mais ou menos consistente. A gelose, muito utilizada no passado, podia ser metabolizada por alguns microrganismos. Hoje, no entanto, se utiliza muito mais o agar-agar que é um agente solidificante, pois nos meios sólidos é possível realizar. se a transferência de colónias para novo meio e permitem ainda a individualização

das colonias. Os meios líquidos permitem melhor difusão de metabólitos, mas não o isolamento de colónias (Black, 2002).

O agar-agar é uma substância coloidal e hidrofílica (grupo das mucilagens) extraída de algas vermelhas, que possui ponto fusão a aproximadamente 100°C e de solidificação a aproximadamente 40°C. A adição (de diferentes quantidades) ou não desta substância no meio vai conferir-lhe diferentes consistências. (Nogueira, 2009, p. 224).

De acordo com os mesmos autores, os meios de cultura podem ser classificados segundo o seu estado físico, em função da adição de agentes solidificantes, pela sua composição e pelo seu objetivo de utilização. E eles

podem ser:

- **Meios Sólidos:** são adicionados geralmente de 1,0 g a 3,0 g % de ágar (podem ser liquefeitos se aquecidos). A maioria dos microrganismos crescem formando colônias. Exemplo, Agar nutritivo, Agar Chocolate, Agar Sangue, Agar- SS, Agar MacConkey, etc
- **Meios Semi-solidos:** são adicionados, geralmente, de 0.1g a 0.79% de Agar. Servem, por exemplo, para visualizar a motilidade bacteriana ou, muitas vezes, como base de meio de transporte. Exemplo, Meio SIM e Cary & Blair
- **Meios líquidos:** sem adição de Agar, são os chamados caldos. Sua turvação é sinal de crescimento bacteriano. Exemplo, caldo nutritivo, caldo simples e caldo Casoy..
- **Meios Sintéticos:** a composição química de todos os seus componentes é conhecida (definido).
- **Meios Complexos:** a composição química de alguns dos seus componentes é desconhecida (geralmente quando se adiciona soro, sangue ou outro componente que não se tem total conhecimento da composição química). Os meios podem ser totalmente preparados no laboratório, seguindo formulas (receitas), ou a partir de meios dessecados (geralmente adiciona-se água). Em ambos os casos, a água utilizada deve ser limpa, recém-destilada e neutral.

1.2.4.3. Meios de cultura utilizados para isolamento identificação da Salmonella

Abordando sobre espécies da família Enterobacteriaceae, afirma Pavez (2009, p. 6), nas últimas décadas, as bactérias Gram-negativas têm adquirido um papel importante nas infeções hospitalares, sendo consideradas como um dos principais agentes etiológicos e um problema para saúde pública devido a sua prevalência e altos índices de resistência associados à mortalidade (Pavez, 2009).

O crescimento dos microrganismos nos diferentes meios de cultura utilizados fornece as informações para a sua identificação. É importante conhecer o potencial de crescimento de cada meio de cultura e adequar ao perfil bacteriano esperado para cada material Dentro da diversidade dos meios de cultura para concretizar os objetivos preconizados utilizou-se os seguintes meios de cultura preliminares:

Agar Mac Conkey (MC): meio seletivo para Gram negativo e diferencial para a utilização de lactose. Deve inibir o crescimento de microrganismos Gram positivo.

Agar Salmonella -Shigella (SS): meio seletivo para Salmonella e Shigella e diferencial para a utilização de lactose (coloração rósea) e produção de H_2S (coloração negra).

Tríplice Açúcar Ferro Agar (TSI): Determina a capacidade de um microrganismo de hidrolisar a glicose, sacarose e lactose incorporada em "meio base" com produção de ácido com ou sem gás. Indicador de pH: Vermelho de Fenol (Alcalino: coloração vermelha, pH = 8,4; Acido: coloração amarela, pH = 6,8; Neutro: coloração laranja, pH 7.4).

1.2.4.4. Agar salmonella-shigella (SS)

- **Princípio:** Agar SS possui componentes (sais de bile, verde brilhante e citrato de sódio) que inibem microrganismos Gram-positivos. A incorporação de lactose ao melo permite diferenciar se o microrganismo é lactose positiva (bactérias que fermentam a lactose produzem ácido que na presença do indicador vermelho neutro resultando na formação de colônias de cor rosa), e bactérias que não fermentam a lactose formam colônias transparentes. Tissulfato de

sódio e o citrato fémico permitem a deteção de H2S evidenciado por formação de colonias de cor negra no centro.

- **Utilidade:** selecionar e isolar espécies de Salmonella e Shigella, em amostras de fezes, alimentos e água.

1.2.4.4.1. Agar Mac Conkey

- **Princípio:** o cristal violeta inibe o crescimento de microrganismos Gram- positivos especialmente enterococos e estafilococos. A concentração de sais de bile é relativamente baixa em comparação com outros meios, por isso não é tão seletivo para Gram-negativos como, por exemplo, o ágar SS.
- **Utilidade:** isolar bacilos Gram-negativos (enterobactérias e não fermentadores) e verificar a fermentação ou não da lactose.

1.2.4.4.2. Ágar TSI-Triplo Açúcar Ferro

- **Princípio:** este melo contém três açúcares: 0.1% glicose, 1,0% lactose e 1,0% sacarose; vermelho de fenol para detenção da fermentação de carboidratos e sulfato de ferro para deteção da produção de sulfato de hidrogênio (indicado pela cor preta na base do tubo). A fermentação é indicada pela mudança da cor do indicador de pH de vermelho para amarelo.
- **Utilidade:** diferenciar bacilos Gram-negativos com base na fermentação de carboidratos, produção de sulfato de hidrogênio e gás (ANVISA, 2004, p.173).

1.3. Os Antibióticos

Os antibióticos são substâncias naturais ou sintéticas que levam a inibição ou a morte das bactérias, causando um efeito bacteriostático e bactericida, respetivamente, sendo esses medicamentos usados no tratamento e prevenção de doenças. A descoberta da Penicilina por Alexander Fleming em 1928 e a prescrição de antibacterianos pela primeira vez em 1940 para o controle de infeções graves. representou um acontecimento histórico para a medicina, visto que tornou possível o

tratamento de doenças que até então eram responsáveis por uma alta taxa de mortalidade no mundo (Saldanha, 2018, p. 1).

1.3.1. Classificação dos antibióticos

De acordo com Guimarães et al. (2010), os antibióticos podem ser classificados:

a) De acordo com suas origens em antibióticos naturais, quando são obtidos a partir de organismos vivos, antibióticos semissintéticos, que são substâncias de origem natural que são submetidas a processos de síntese em laboratório, ou antibióticos sintéticos, que são produzidos exclusivamente em laboratório.
b) Pelas suas ações sobre as células bacterianas: bacteriostáticos ou bactericidas. Os bactericidas são antibióticos responsáveis por causar a morte de bactérias, enquanto os bacteriostáticos acuam impedindo a multiplicação das bactérias
c) Pelos seus mecanismos farmacodinâmicos, que podem atuar de seguintes formas:
    - **Inibição da síntese de parede celular:** os antibióticos com este mecanismo de Acão acuam ao nível da síntese do peptidoglicano. impedindo sua síntese. Os antibióticos que exemplificam este mecanismo de Acão são os ß-lactâmicos micos como a penicilina e as cefalosporinas, que inibem enzimas necessárias para a formação do pepitidoglicano (Costa e Júnior, 2017, p. 90).
    - **Inibição da síntese proteica:** os bossomos bacterianos são organelas celulares constituídas por duas subunidades: 30s e 50s. onde ocorre a síntese de proteínas, atuando fármacos como cos aminoglicosídeos, tetraciclinas, cloranfenicol, macrolitos, licosamida e oxazolinidonas, inibindo ou modificando o processo de síntese de proteínas, se ligando a uma das duas subunidades formadoras do ribossomo, impedindo assim a síntese de enzimas necessárias ao metabolismo e impedindo também o crescimento bacteriano (Costa & Júnior, 2017, p. 47)

- **Inibição da síntese de ácidos nucleicos**: os antibióticos que exemplificam este mecanismo de ação são as quinolonas como a ciprofloxacina, norfloxacina e ofloxacina que inibem as enzimas girase a topoisomerase IV que acuam no processo de replicação do DNA e a rifampicina que acuta inibindo a RNA polimerase, que é responsável pelo processo de transcrição, impedindo a síntese de mRNA e consequentemente a de proteínas (Teixeira, 2019, p. 859).
- Desorganização da membrana celular: antibióticos que exemplificam esse mecanismo de ação são as polimixinas que são moléculas antipáticas tensoativas que interagem com as moléculas de polissacarídeos presentes na membrana externa, sequestrando c cálcio e o magnésio necessário para a estabilidade da membrana desorganizando-a, alterando sus permeabilidade e causando vazamento do conteúdo intracelular (Dzidic et al, 2008).
- **Interferência no metabolismo celular:** as sulfonamidas e o trimetropim bloqueiam diferentes etapas da síntese de folacto que é um cofator necessário para a síntese de DNA e RNA, impedindo que os processos celulares ocorrem (Teixeira, 2019, p. 860).

Costa e Júnior (2017), afirma que para um antibiótico exercer sua Acão, devera naturalmente possuir as seguintes característica:

a) Atingir a concentração ideal no local;
b) Ser capaz de atravessar a parede celular
c) Apresentar afinidade pelo sítio de ligação;
d) Permanecer tempo suficiente para exercer seu efeito.

1.3.3. Resistência Bacteriana aos Antibióticos

O mau uso dos fármacos, leva ao aparecimento de micro-organismos resistentes, que se acumulam e se disseminam, representando sérios riscos para a saudade da população. Por reduzirem as opções de fármacos efetivos para o tratamento de infeções, aumentarem as complicações clínicas de pacientes. Hospitalizados e prolongam o tempo de estadia hospitalar, elevando os custos direcionados à recuperação dos pacientes e com saúde publica (Siqueira, 2004).

Por mais rápido que se desenvolvam novos antibióticos, os organismos são capazes de desenvolver resistências contra eles. A resistência pode ser codificada em plasmideos transferiveis e transmitida entre as espécies, géneros e mesmo famílias de bactérias (Murray, 2007. p. 318).

1.3.3.1. Caracterização da resistência microbiana

Segundo Mendonça (2016. p. 37), a resistência microbiana caracteriza- se como sendo a habilidade de um microrganismo continuar a multiplicar-se ou persistir na presença de níveis terapêuticos de determinado agente antimicrobiano. Dentre os mecanismos principais que levam as bactérias a apresentar resistência podem-se citar, a inativação enzimática da molécula do antimicrobiano a alteração do alvo celular deste agente e a redução do nível intracelular do antimicrobiano. Para o mesmo autor drogas como a cloranfenicol sulfametoxazol-trimetoprim, ampicilina ou amoxacilina têm sido substituídas, atualmente, pelas cefalosporinas de terceira geração e as fluoroquinolonas.

Entretanto a resistência a estas duas drogas também tem emergido em surtos e em casos endémicos. Tal condição vem trazendo preocupações quanto as perspetivas no tratamento de infeções por diferentes espécies bacterianas, incluindo Salmonella spp.

A resistência aos antimicrobianos pode ocorrer em três fases e descrita também por diferentes autores:

Uma característica intrínseca de certas espécies de bactérias que podem resistir à Acão de um dado antibiótico como resultado de uma característica estrutural ou funcional inerente de dada espécie (Blair et al., 2015).

Ser adquirida como resultado de mutações que podem ocorrer durante a replicação celular ou serem induzidas por intermédio de agentes mutagénicos como radiações ionizantes e não ionizantes, agentes alquilantes ou espécies recativas de oxigénio (Baptista, 2013)

Adquirida pela aquisição de material genético exógeno anteriormente presente em outros micro-organismos que contenham genes de resistência que são

propagados por meio de mecanismos de transferência génica horizontal como a conjugação bacteriana, a transformação e a transdução (Dzidic et al 2008, p 11).

1.3.3.2. Epidemiologia da Febre Tifóide

A epidemiologia da febre tifoide é complexa e influenciada por uma série de fatores, incluindo condições socioeconômicas, infraestrutura sanitária, práticas de higiene, acesso aos serviços de saúde e resistência antimicrobiana. A febre tifoide é uma doença bacteriana causada pela Salmonella Typhi e é transmitida principalmente através da ingestão de água ou alimentos contaminados pela bactéria.

Em muitas regiões do mundo, especialmente em áreas com acesso limitado a água potável, saneamento básico e cuidados de saúde adequados, a febre tifoide continua a ser uma preocupação significativa de saúde pública. Epidemias de febre tifoide podem ocorrer em comunidades onde as condições sanitárias são precárias, aumentando o risco de contaminação da água e alimentos pela bactéria Salmonella Typhi.

A disseminação da febre tifoide também está relacionada à falta de acesso a medidas de prevenção, como vacinação e educação em saúde pública. Em áreas onde as vacinas contra a febre tifoide não estão amplamente disponíveis ou são subutilizadas, a população está mais suscetível a surtos da doença. Além disso, a falta de conscientização sobre práticas de higiene adequadas e medidas de saneamento pode contribuir para a transmissão da doença.

Os surtos de febre tifoide também podem estar relacionados a fatores ambientais, como desastres naturais, conflitos armados ou situações de crise humanitária, que podem comprometer a infraestrutura de água e saneamento e sobrecarregar os sistemas de saúde locais. Nessas situações, as condições de vida precárias e a falta de acesso a cuidados médicos adequados aumentam o risco de propagação da doença.

A resistência antimicrobiana é outra preocupação importante na epidemiologia da febre tifoide. O uso indiscriminado e inadequado de antibióticos pode levar ao desenvolvimento de cepas resistentes da bactéria Salmonella Typhi, tornando o tratamento da doença mais desafiador e potencialmente aumentando a gravidade dos casos.

1.4. Mecanismos bioquímicos de resistência da Salmonella typhi aos antibióticos

Os mecanismos de resistência bacterianos são um fenómeno que pode ser intrínseco (natural) ou adquirido. Ocorrem por alteração da permeabilidade, Acão enzimática, bombas de efluxo e alteração genética do alvo (Castanheira 2013, p 3).

1.4.1. Inativação enzimática do antibiótico

O mecanismo enzimático de resistência ocorre devido a inativação do fármaco a partir da produção, pela bactéria, de enzimas que degradam ou inativam o antibiótico. Envolvendo três tipos de reações enzimáticas, tais como hidrolise transferência de um grupo químico ou processo de cximedução. O exemplo clássico deste mecanismo de resistência é a produção de ß-lactamase que hidrolisa o anal p lactarico das penicilinas e cefalosporinas (Costa & Júnior, 2017 p. 49).

Várias bactérias Gram positivas e gram-negativas produzem β- lactamases de espectro estendido (ESBLs) que é um dos tipos de i-lactamases codificadas por genes plasmodiais como o CTX-M que apresenta muitas variantes e produtos de tradução muito diversos que conferem resistência a todas as penicilinas e cefalosporinas de terceira geração, mas não as cefamicinas e carbapenâmicos (Blair et al. 2015).

Segundo Baptista (2013, p. 37), a literatura presume a ocorrência de mais de 180 ESBLs identificadas, que são comumente detetadas em Eschenchia col Salmonella Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis e outras bactérias da família Enterobacteriaceae. Enzimas como a cloranfenicol-aciltransferases, aminoglicosídeos acetiltransferases virginamicina-acetiltranferases e macrolideo-quinases são transferases que conferem respetivamente resistência à cloranfenicol, aminoglicosídeos, estreptograminas e macrolideos, e podem ser detetadas em bactérias como Staphylococcus aureus, Serratia marcescens, Escherichia coli e Pseudomonas aeruginosa (Costa & Júnior 2017, p. 50)

A inativação da molécula de antibiótico por meio de oxidação ou redução catalisada por enzimas bacterianas também constitui um mecanismo de resistência como por exemplo, a enzima te TX.

> Que na presença de flavina transfere um único grupo hidroxilo à molécula de tetraciclina na posição 11 resultando em uma estrutura menos apta para sequestrar o ião Mg+ que são críticos para a tetraciclina atingir seu alvo (subunidade 30s do ribossoma bacterianas) e então poder inibir o crescimento bacteriano pela inibição da síntese proteica.
>
> Baptista (2013 p. 58)

1.4.2. Modificação do alvo do antibiótico

A maioria dos antibióticos ligam-se especificamente aos seus alvos com alta afinidade e dessa forma previnem a atividade normal do alvo. Entretanto, mudanças estruturas do alvo que previnem a ligação efetiva entre o alvo e o antibiótico, mas que ainda possua sua função normal conferir resistência (Blair et al 2015).

As proteínas ligadores da penicilina (PBP), que são responsáveis pela ligação cruzada entre os polímeros de acido Nacetitmurámico e N- acetilglucosamina precursores do peptidoglicano formador da parede celular quando apresentam mutações nos genes que as codificam produzem PBP's estruturalmente diferente (as PBPaZ) que apresentam afinidade ao fármaco extremamente reduzida, não havendo o lise celular, pois a droga não irá interferis na ligação cruzada dos dois polímeros que formam a parede celular bacteriana (Costa & Júnior, 2017).

As modificações dos aminoácidos D-alanina-D-alanina da extremidade terminal do peptidoglicano por D-alanina-D-lactato ou D-alanina-D-serina reduzem consideravelmente a afinidade da droga com seu sítio de ligação que se torna repulsivo ao antibiótico que não afetará a célula bacteriana. Por tanto, encontrando se comumente este mecanismo contra glicopeptideos (vancomicina) de forma bastante disseminada em bactérias gram-positivas por meio de replicação de clones bacterianos, ou transferência horizontal de genes (Murray, 2010, pp. 90-136).

1.4.3. Bombas de fluxo

Segundo Dzidic et al. (2008, p. 21), bombas de efluxo são proteínas membranares que exportam os antibióticos para o meio extracelular, mantendo as concentrações intracelulares em baixos níveis. Sendo este um mecanismo de

resistência que afeta todas as classes de antibióticos, atingindo principalmente os macrólitos, tetraciclinas e fluoroquinolonas.

Podendo ser detetado tanto em bactérias Gram-positivas quanto Gram-negativas, podendo ser associado a este mecanismo de resistência um número significativo de genes que codificam para diferentes transportadores de antibióticos como os genes mef, msr e vga em cocos Gram-positivos resistentes a macrólitos, lincosamina e estreptogramina B, o gene TET relacionado à resistência a tetraciclina, o gene acrR codificador do sistema de efluxo AcrAB- ToIC encontrado em Escherichia coli e outras bactérias gram-negativas e também em gram-positivas (Baptista. 2013).

1.4.4. Alteração da permeabilidade da membrana

Os fármacos podem penetrar a membrana celular por meio de duas formas:

Por difusão simples através da bicamada fosfolipídica. O fármaco difunde- se na membrana biológica a favor de um gradiente de concentração em virtude da sua solubilidade na bicamada lipídica. É o transporte utilizada pela maioria dos fármacos.

Por difusão facilitada mediada por proteínas membranares chamadas porinas ou self promoted uptake, onde a penetração do fármaco nas bactérias depende de características físico-químicas dos antibióticos como a polaridade e o tamanho das moléculas. É o transporte utilizado por fármacos grandes e polares (hidrofílicos). As modificações no conteúdo de lipopolissacarideos (LPS). alteram a permeabilidade de fármacos como: B-lacta micos, aminoglicosídeos, cloranfenicol e fluoroquinolonas em bactérias Gram-negativas (Dzidic et al., 2008).

A produção de biofilmes é considerada de acordo com um novo modo de resistência, capaz de ocorrer em muitos lugares, incluindo a placa dentária, ambientes aquáticos cateteres, feridas traumáticas e outros, onde os micro- organismos encontrados nos biofilmes são protegidos contra a entrada de múltiplos agentes antimicrobianos.

1.5. Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos

Em 1929, Alexander Fleming observou, por casualidade, que um fungo contaminante não estava crescendo em uma placa de cultura que havia sido deixada aberta por descuido, como também as colônias de Staphylococcus, crescidas na placa próximas a este fungo, estavam morrendo. O pesquisador concluiu então que o Penicillium notatum (fungo que contaminou a placa) produzia uma substância que inibia o crescimento das bactérias a substância que veio a ser conhecida como PENICILINA, deu início a era dos antibióticos. Apesar da grandiosa descoberta e síntese de diferentes tipos de antimicrobianos e seu uso quotidiano, percebe-se que, muitas vezes, o microrganismo que está causando determinada infeção é resistente ao antimicrobiano prescrito, tornando a terapia inadequada. No entanto, não é difícil fazer as bactérias se tornarem resistentes a Penicilina em laboratório expondo-as as concentrações que não são suficientes para matá-las (Nogueira, 2009, p. 284).

A resistência bacteriana aos antibióticos é atualmente um dos problemas de saúde tudo porque muitas bactérias anteriormente sensíveis aos antibiotICOS utilizados atualmente deixaram de responder a esses mesmos antimicrobianos acometendo consequências clínicas e económicas preocupantes, estando associada ao uso indiscriminado dos antibióticos Para a Organização Mundial de Saúde resistência antimicrobiana é a capacidade do micro organismo de interromper um determinado agente antimicrobiano de atuar sobre ele, resultando assim em tratamentos ineficazes, infeções persistentes e a possibilidade de transmitir essa característica a outros micro-organismos (Who, 2012).

A partir dos estudos de Fleming, vários métodos foram criados para testar se os microrganismos isolados de uma doença são ou não sensíveis ao tratamento com determinado antimicrobiano Sendo assim, a aplicação dos antimicrobianos a partir da década de 1940 na terapia humana, a resistência bacteriana se tronou evidente, o que permitiu o desenvolvimento de técnicas capazes de estudar a sensibilidade bacteriana para avaliação de riscos e eficácia da antibioticoterapia.

Método de Fleming da escavação em valeta, remove-se uma tira de ágar, de modo a formar uma valeta na placa, e coloca-se nela um meio de cultura contendo extratos de fungos (penicilina) A seguir, inocula-se os organismos em estudo em

forma de estrias múltiplas perpendiculares ao sulco (A, B, C, D, E, F, G, H). Este foi um dos primeiros testes a serem processados, porém, só se testava um antimicrobiano, nenhum tipo de padronização ou determinação de concentração.

Foster e Woodruff (1943), comunicaram pela primeira vez o uso de tiras de filtro impregnadas com uma solução de antibióticos. Assim, poderia ser testado mais de um antibiótico para cada microrganismo isolado.

Vicent e Vicent (1944), introduziram os discos de papel, aumentando ainda mais o número de antibióticos.

Morely (1945), demonstrou que os discos de papel com solução antibiótica podiam ser secos e posteriormente utilizados sem perder sua atividade.

Atualmente, utiliza-se dois métodos para avaliação da sensibilidade aos antimicrobianos, cada um com seus pontos positivos e negativos Testes de diluição Testes de difusão.

1.5.1 Testes de diluição

Os Testes de diluição fornecem uma estimativa quantitativa da suscetibilidade ao antibiótico. São utilizadas diferentes concentrações do antibiótico em caldo. Nesta técnica utiliza-se uma série de tubos de ensaio, com o mesmo inóculo e incorpora-se em cada tubo quantidades crescentes do antibiótico estudado mais meio de cultura.

Colocam-se os tubos na estufa a 37 °C, durante 24h, observando-se findo esse tempo o aspeto macroscópico. Num certo número de tubos a cultura desenvolveu-se, verificando-se que houve turvação do meio. A partir de uma certa concentração, não ocorre cultura visível A menor concentração de antibiótico capaz de inibir o crescimento do gérmen considerado chama-se Concentração Mínima Inibitória (CMI).

Além disso, os efeitos bactericidas podem ser estimados cultivando as soluções não turvas num meio de cultura sem antibiótico. Uma redução de 99,9% no número de colônias indica a Concentração Mínima Bactericida (CMB). Vale ressaltar que no presente trabalho usou-se o método de testes de difusão.

1.5.2. Testes de difusão

O método de disco-difusão foi idealizado por Bauer et al. (1966), e desde então é um dos métodos mais utilizados nos laboratórios de microbiologia em todo o mundo. O princípio deste método baseia-se na difusão, através do agar, de um antimicrobiano impregnado em um disco de papel-filtro. A difusão do antimicrobiano leva à formação de um halo de inibição do crescimento bacteriano, cujo diâmetro é inversamente proporcional à concentração inibitória mínima (MIC).

Esse método é qualitativo, ou seja, permite classificar a amostra bacteriana em suscetível (S), intermediária (1) ou resistente (R) ao antimicrobiano. Vale ressaltar que no presente trabalho usou-se o método de testes de difusão.

1.5.2.1 Preparação e Armazenamento de meio por disco-difusão

1.5.2.1.1 Método de suspensão direta da colónia

Inicialmente, a cultura deve estar em um crescimento de no mínimo 24 horas e as bactérias devem estar isoladas;

Com o auxílio da alça bacteriológica, transferimos 3 a 4 colônias com a mesma morfologia e inoculamo-las em 3 a 4ml de solução fisiológica a 0,9%, ou caldo de Meller-Hinton. Comparar o inóculo com tubo 0,5 da escala de McFarland.

1.5.2.1.2 Inoculação da placa

Dentro de 15 minutos após o ajuste do inoculo, proceder semeadura, introduzindo um swab estéril na suspensão bacteriana, ajustada a 0,5 da escala de McFarland. Comprimir o swab contra a parede interna do tubo para retirar o excesso do inoculo e semear a superfície do Agar em três direções diferentes; Deixar a placa semeada secar por 5 minutos a temperatura ambiente, para que o inóculo seja completamente absorvido pelo Agar antes de aplicar os discos Não ultrapassar o período de 15 minutos entre a semeadura e a colocação dos discos. Caso o disco seja colocado com a placa ainda muito molhada, poderá ocorrer o deslizamento deste no Agar 1.5.21 3 Aplicação dos discos a) Placas de 150 mm: colocar no máximo 12 discos, b) Placas de 90 mm, colocar 5 discos; Somente retirar os discos da geladeira ou do congelador uma a duas horas antes da sua utilização, d) Após a colocação dos

discos, pressionar levemente, com um auxílio de uma pinça, a superfície de cada disco e) Não remover do lugar o disco que já foi colocado (ou caiu) no Agar, pois a difusão da droga é imediata;

1.5.2.1.3 Incubação das Placas

Incubar as placas invertidas no máximo 15 minutos após a colocação dos discos:

A temperatura máxima da estufa deve ser 35±2°C.

O tempo de incubação deve ser de 16 a 18 horas, com exceção da avaliação da sensibilidade oxacilina, vancomicina para Staphylococcus spp., e vancomicina para Enterococcus spp., que deve ser de 24 horas.

1.5.2.1.4 Leitura das placas

Após o período de incubação, realizar a leitura das placas pelo fundo da placa; No Agar Mueller-Hinton, abrir a placa e ler, com o auxílio de uma régua ou halómetro, o mais próximo possível do crescimento, utilizando uma fonte de luz sobre a placa; Considere os halos de inibição a partir do ponto onde não se observa o crescimento bacteriano a olho nu.

1.5.2.1.5 Interpretação de Resultados

Os diâmetros dos halos de inibição do crescimento bacteriano ao redor de cada disco, medidos em milímetros, são relacionados a sensibilidade da amostra bacteriana e velocidade de difusão do antimicrobiano no ágar. Atualmente, os resultados do teste de disco-difusão são interpretados comparando o valor do halo de inibição com os critérios publicados pelo CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) que em cada ano atualiza suas edições (Brcast, 2019).

Desta maneira, as amostras bacterianas são categorizadas em:

a) Sensíveis (S);
b) Resistentes (R);
c) Intermediárias (I).

Figura 1: Interpretação de resultados do TSA

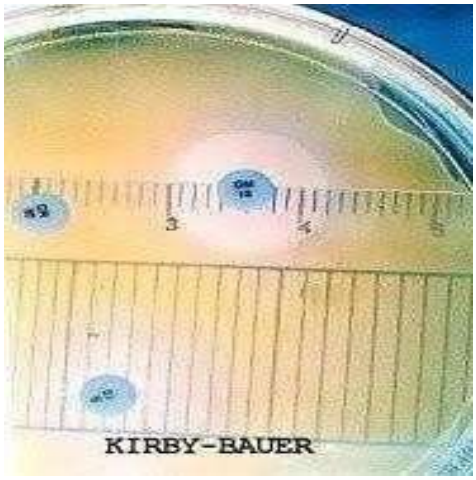
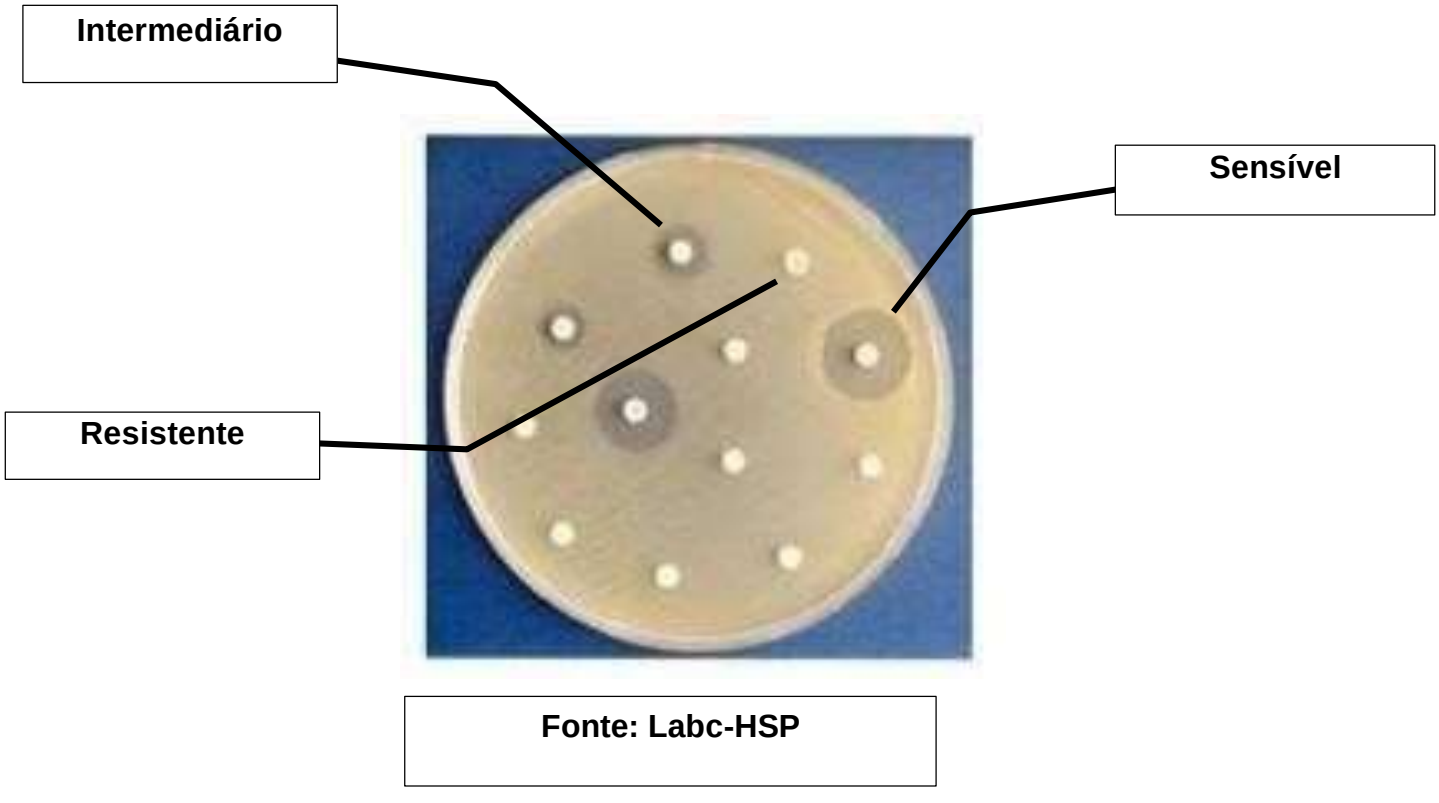




Figura 2: Categorização de resultados do TS



Fonte: Labc-HSP

É importante frisar que a realização do Antibiograma também conhecido como teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), é uma das principais tarefas executadas pelo laboratório de microbiologia. No entanto, o TSA além de orientar a escolha da terapia antimicrobiana mais adequada, representa uma importante ferramenta no monitoramento da evolução da resistência bacteriana e age também como um método auxiliar na implantação de medidas de controlo que evitem a disseminação de bactérias multirresistentes (Alecrim et al., 2002, p. 661).

CAPITULIO II: METODOLOGIA DE PESQUISA

Esta é uma das principais etapas do projeto de pesquisa, momento no qual o pesquisador apresenta de que forma ele vai responder às perguntas feitas sobre o facto ou fenômeno analisado, assim como chegará às conclusões do seu estudo, ou seja, é nesta etapa onde é discriminada a forma como a pesquisa foi realizada na prática (Nogueira, 2014).

2.1. Tipo (S) de Pesquisas

Foi realizado uma pesquisa com carácter documental.

Na pesquisa documental, prevalece a observação, o registro, a análise e a interpretação dos fenômenos sem que haja interferência do pesquisador. O principal objetivo nesse tipo de investigação não é descobrir as causas de ocorrência dos fenômenos, mas sua ocorrência em si, sua frequência e suas características, a fim de facilitar a análise das relações entre as variáveis que estão sendo investigadas (Koche, 2013).

2.2. Modelos de Abordagem

Quanto a abordagem trata-se de uma abordagem mista (quanti- qualitativa).

Abordagem Qualitativa

Freitas (2013, p. 70) define como abordagem qualitativa “aquele em que há uma relação dinâmica entre o mundo real e o sujeito, isto é, um vínculo indissociável entre o mundo objetivo e a subjetividade do sujeito que não pode ser traduzido em número”.

A interpretação de fenómenos e a atribuição de significados são básicas no processo de pesquisa qualitativa

Abordagem Quantitativa

Ainda Freitas considera a abordagem quantitativa “tudo quanto pode ser quantificável, o que significa tratar de traduzir em números opiniões e informações para as classificar e analisar. Requer o uso de recursos e de técnicas estatísticas e pode ser representado por percentagem”

2.3. Nível (s) de Estruturação de Métodos

a) Nível Teórico

Indutivo

Baseado no Racionalismo. Sua explicação parte da análise de premissas particulares para construção de uma teoria geral (Marconi & Lakatos, 2013).

Método Hipotético – Dedutivo

Para Karl R. Popper, o método científico parte de um problema (P1), ao qual se oferecesse uma espécie de solução provisória, uma teoria-tentativa (TT), passando-se depois a criticar a solução, com vista à eliminação do erro (EE) e, tal como no caso da dialética, esse processo se renovaria a si mesmo, dando surgimento a novos problemas (P2) (Lakatos E. M., 2003).

b) Nível Estatístico ou Matemático

Método Estatístico

Utilizamos a estatística para investigação de um fenômeno ou objeto de estudo. Nesse sentido, permite uma descrição quantitativa da realidade observada (Gil, 2012).

2.4. Variáveis de Estudo

De acordo com o pensamento de Marconi e Lakatos (2007, pp. 136-139). "uma variável pode ser considerada como uma classificação ou medida, uma quantidade que pode ser alterada, um conceito operacional que contem ou apresenta valores, aspetos, propriedade ou fator discernível em um objeto de estudo e possível de mensuração."

2.4.1. Variáveis dependente

Resistência antimicrobiana

2.4.2. Variável independente

Idade
Sexo
Condição social.
Falta de antibiograma. Abandono da medicação e o

Uso indiscriminado dos antibióticos

2.4. População e Amostra

2.4.1. População

Segundo Fernandes (2003, p. 98), população é o conjunto definido de elementos que possuem determinadas características. No entanto a nossa população foi constituída, por 70 elementos que representam 100% da nossa população em estudo Constituiu população do presente estudo, os indivíduos sem extinção de género nem idade que frequentaram a consulta de febre Tifoide no Hospital Municipal de Cacuaco, no segundo semestre de 2023, onde foi retirado uma amostra de fezes (Coprocultura + TSA) para o diagnóstico da febre tifoide e determinação sensibilidade e resistência aos antibióticos.

2.4.2 Amostra

A nossa mostra foi de 22 elementos, que representa 31,42%, baseou-se nos processos clínicos dos pacientes com febre tifóide que foram atendidos no Hospital Municipal de Cacuaco, onde foi retirado Coprocultura TSA para o diagnóstico da febre tifoide.

Quadro 1: Distribuição das Amostras segundo a População

Função	População		**Amostra**	
	Freq. Absoluta	Fr (%)	**Freq. Absoluta**	**Valor %**
Diretor Geral	1	1,43	1	4,5
Diretor Clínico	1	1,43	1	4,5
Chefe de Laboratório	1	1,43	1	4,5
Técnicos Profissional de Saúde Pública	67	95,71	19	86,5
TOTAL	**70**	**100**	**22**	**100**

Fonte: Elaboração Própria

2.5. Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídas na pesquisa todos os pacientes com sintomas característicos da febre tifoide, e cujo perfil adequava-se com os critérios pretendido e as que aceitaram preencher o inquérito sem restrições.

Foram excluídas na pesquisa todos os pacientes que não apresentavam sintomas característicos da febre tifoide, e cujo perfil não se adequava com os critérios pretendido e as que não aceitaram preencher o inquérito sem restrições.

2.6 Técnica e Instrumento de Estudo

O instrumento de recolha de dados deve reunir a informação sobre as variáveis em estudo de modo a dar resposta aos objetivos e ás questões de investigação. Assim, para a consecução dos objetivos previstos fizemos recursos a seguintes instrumentos e técnicas: instrumento de recolha de dados e técnica para consecução de dados.

Para o instrumento de recolha de dados, foram utilizados questionários.com perguntas fechadas, entrevistas e observações direitas. Quanta à técnica para

consecução de dados, foram empregados os métodos de TSA por disco de difusão. Para tornar o trabalho real, avaliamos o nível de sensibilidade dos diferentes tipos de antibióticos prescritos na primeira linha de ataque nas infeções causadas por entrebaterias.

Realização do teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) por disco-difusão - Testou-se diferentes tipos de discos de antibióticos por método de difusão, suspendendo uma colônia positiva a Salmonela- Shigela. Método de suspensão direta da colônia: suspendeu-se uma colónia por cada placa positiva a Salmonela - Shigela para sua devida identificação.

Inoculação das placas: as placas foram encubadas numa temperatura de 35 a 37° C. Aplicação dos discos os discos de antibióticos foram aplicados respeitando as normas BRCAST 'distanciamento de pelo menos 2cm por cada disco" (BRCAST, 2019).

Leitura das placas: considerou-se os halos de inibição a partir do ponto onde não se observou o crescimento bacteriano a olho nu.

2.6. Procedimento de Recolha de Dados

Antes da realização da pesquisa, foi encaminhado uma carta à Direção do Hospital Municipal de Cacuaco, acompanhado de uma credencial do ISA, solicitando autorização para o centro sob a sua jurisdição. Depois do deferimento, procedeu-se a colheita de dados, depois do esclarecimento dos objetivos do estudo. Com o objetivo de tornarmos realidade as metas traçadas, foram entrevistados aleatoriamente os técnicos profissionais de saúde pública e pacientes admitidos à consulta com sintomas característicos a febre tifoide, utilizando um questionário com questões abertas e fechadas. A colheita de dados baseou-se nas variáveis expostas nos objetivos do estudo.

2.7. Procedimentos Éticos

Por intermédio da Direção dos Departamentos da Saúde e dos Assuntos Científicos do ISA, foi elaborado um requerimento solicitando autorização e colaboração da Direção do Hospital Municipal de Cacuaco, para a realização do estudo. Assim, Levou-se em conta os seguintes critérios por meio de um protocolo:

- Autorização do Instituto por meio de um protocolo;
- Autorização da instituição de saúde através da aceitação do protocolo dando-nos o direito a investigação das variáveis inerentes as características das mostras;
- Encaminhamento de uma credencial da direção do ISA, pela secção municipal de saúde de Cacuaco, com autorização para o centro de saúde em questão;

Tratando-se de um estudo que envolveu técnicos profissionais de saúde pública, foi necessário o consentimento livre esclarecido, onde o utente estudado foi livre de aceitar ou não fazer parte da pesquisa.

É importante referir que foram feitos todos os esforços para manter o anonimato dos participantes em causa e a garantia dos cumprimentos das Normas Bioéticas no tratamento dos dados quanto a sua divulgação.

2.8. Processamento de Dados

No processamento de dados foram utilizados instrumentos que abarcaram dois métodos, isto é, análise qualitativa e análise quantitativa. Na análise qualitativa foi feito o uso da análise de conteúdo, utilizando a Microsoft Word. E, na análise quantitativa, o tratamento dos dados deu-se a partir do uso de quadros, tabelas e gráficos, usando a Microsoft Excel. A apresentação faz-se- á a partir do Microsoft PowerPoint.

CAPÍTULO III: DISCUSSÃO E RESULTADOS

Neste capítulo são apresentadas as características gerais da amostra relativamente à Caracterização sociodemográfica dos utentes (sexo, idade e habilitações literais) e à resistência e sensibilidade de Salmonella typhi aos antimicrobianos.

Vale ressaltar que foram coletadas 22 amostras, das quais 10 deram positivos a Salmonella typhi, isoladas de amostras clínicas de pacientes sintomáticos com febre tifoide, sendo todas provenientes de coproculturas. As amostras foram isoladas e identificadas na Seção de Bacteriologia do Hospital Municipal de Cacuaco por métodos convencionais de cultivo e identificação bioquímica conforme as recomendações.

Quadro 1: Factores que influenciam a resistência de salmonela Tp aos antibióticos.

Fatores que influenciam os nantibio9ticos	**Sim**	**Não**	**Total**	**Fr (%)**
	Fa			
A negligência no comprimento da medicação	9	2	11	50
Auto medicação	5	2	7	31,81
Realização incompleta	3	1	4	18,18
Total	**22**			**100%**

Fonte: Elaboração Própria.

Relativamente dos fatores que influenciam a resistência da salmonela typhi dos antibióticos, 11 correspondem a negligência na qual, 9 responderam sim e 2 responderam não, equivale a uma percentagem de 50%, 7 correspondem a auto medicação na qual, 5 responderam sim e 2 responderam não, equivale a uma percentagem de 31.81% e 4 correspondem a realização na qual, 3 responderam sim e 1 respondem não, equivale a uma percentagem de 18,18.

3.1 Caracterização Sociodemográfica dos Utentes Inquiridos

Este estudo baseou-se numa amostragem não probabilística por conveniência e as conclusões limitam-se à amostra desta investigação, ou seja, não podem ser extrapoladas para a população em estudo.

Quadro 2: Distribuição de Amostra segundo género

Género	**Bactérias isoladas**	
	N°	**%**
Feminino	12	54,54
Masculino	10	45,45
Total	**22**	**100**

Fonte: Elaboração Própria

Relativamente à caracterização da amostra, verificou-se que o sexo feminino foi mais representado com 54,54%. Esta observação indica que durante o período em estudo, esta unidade foi mais frequentada por mulheres. Os resultados coincidem com as características da população angolana, onde sexo feminino está mais representado do que o masculino (Angola, Instituto Nacional de Estatística, 2014).

De ponto de vista epidemiológica, alguns estudos feitos mostram que a febre tifoide afeta ambos os sexos, não há diferença de suscetibilidade para a doença. Porém, a prevalência de portadores crônicos é até três vezes maior em mulheres. Indivíduos do sexo feminino são mais propensos à ocorrência de doença preexistente da vesicula biliar e esta é um órgão sempre acometido na doença, juntamente com as vias biliares.

Quadro 3: Distribuição de Amostra segundo faixa etária

Idade	Nº	%
0 a 10 anos	05	22,72
11 a 20 anos	10	45,45
21 a 30 anos	04	18,18
31 a 40 anos	01	4,54
41 a 50 anos	02	9,09
Total	**22**	**100**

Fonte: Elaboração Própria

Relativamente a idade, verificou-se que os pacientes com febre tifoide mais representado na amostra foram os do grupo etário compreendido entre os 11 a 20 anos com 45,45%, seguidos de 0 a 10 anos (22,72%) , os de 21 a 30 com 18,18%, dos 41 a 50 anos com 9,09% e por fim os de 31 a 40 com 4,54%, respetivamente, conforme representado no quadro Estes resultados sustentam a tese dos estudos epidemiológicos outrora realizados que dizem que nos países onde a febre tifoide é endémica, a incidência da doença é baixa nos primeiros anos de vida, aumentando em crianças em idade escolar, permanecendo elevada entre os adultos jovens e volta a cair entre os adultos mais velhos.

Quadro 4: Distribuição de Amostra segundo as habilitações literais

Habilitações Literais	Nº	%
Sem formação	05	22,72
Ensino de base	04	18,18
Ensino médio	10	45,45
Ensino superior	03	13,63
Total	**22**	**100**

Fonte: Elaboração Própria

No que diz respeito às habilitações literárias, 45,45% dos utentes possuíam o ensino médio, 22,72% não tinham nenhuma formação, 18,18% possuíam ensino de base e 13,63% com ensino superior.

Quadro 5: Principais causas da resistência bacteriana

As causas da resistência bacteriana	Sim	Não	Total	Fr (%)
	Fa			
Mau uso dos antimicrobianos	6	7	13	59,09
Má qualidade dos medicamentos	1	5	6	27,27
Medicação inadequada.	2	1	3	13,63
Total	**22**			**100%**

Fonte: elaboração própria

De acordo com os resultados das causas da resistência bacteriana, 13 Correspondem a mau uso dos antimicrobianos, na qual 6 responderam sim e 7 responderam não, valendo uma percentagem de 59,09%, 6 correspondem a má qualidade dos medicamentos, na qual, 1 respondeu sim e 5 responderam não, valendo uma percentagem de 27,27% e 3 correspondem a medicação inadequada, na qual, 2 responderam sim e 1 respondeu não valendo uma percentagem de 13,63%.

3.2. Apresentação de Dados e Análise Critica dos Resultados

Foram avaliadas 22 amostras de Salmonella Typhi isoladas de amostras clínicas de pacientes sintomáticos, todas provenientes de coproculturas. As amostras foram isoladas e identificadas na Secção Bacteriológica do Hospital Municipal de Cacuaco. A sensibilidade aos agentes antimicrobianos foi avaliada pelo método de disco difusão, de acordo com Bauer et al. (2002), utilizando protocolo recomendado pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI 2013). O critério de escolha dos antimicrobianos baseou-se pelo facto dessas drogas serem utilizados na medicina veterinária e humana sendo os da primeira escolha por parte dos médicos.

Quadro 6: As medidas de prevenção da salmonela tiphi no HPC

Medidas de prevenção	Sim	Não	Total	Fr (%)
	Fa			
Lavar as mãos regularmente	8	4	12	54,54
Higiene ambiental pessoal	3	2	5	22,72
A conservação dos alimentos	3	-	3	13,63
O consumo de água tratada	-	2	2	9,09
Total	**22**			**100**

Fonte: elaboração própria.

Quanto aos resultados obtidos nas medidas de prevenção no HMC, 12 correspondem a lavagem das mãos regularmente na qual, 8 responderam sim e 4 responderam não valendo uma percentagem de 54,54%, 5 correspondem da higiene ambiental pessoal, na qual, 3 responderam sim e 2 responderam não, valendo uma percentagem de 22,72%, 3 correspondem na conservação dos alimentos, na qual, 3 responderam sim e nenhuma respondem não, valendo assim uma percentagem de 13,63% e por fim 2 correspondem no consumo de água tratada, 2 reponderam não valendo 9,09%.

Quadro 7: Métodos de realização de TSA

Métodos	Sim	Não	Total	Fr (%)
	Fa			
Qualitativa e quantitativa	13	4	17	77,27
Disco de difusão	4	1	5	22,72
Total	**22**			**100**

Fonte: realização própria

De acordo com os métodos de realização TSA, 17 correspondem a qualitativa e quantitativa, na qual 13 responderam sim e 4 responderam não, assim valendo 77,27% e 5 correspondem o disco de difusão, na qual, 4 responderam sim e 1 respondeu não na qual, apresenta uma percentagem de 22,72%.

Quadro 8: As condições mais favoráveis para estimular resistência bacteriana aos fármacos.

As condições mais favoráveis	Sim	Não	Total	Fr (%)
	Fa			
Mau uso dos Antibióticos	9	5	14	63,63
Administração excessivas dos antibióticos	3	2	5	22,27
Concentração dos pacientes infetados em ambiente hospitalar	2	1	3	13,63
Total	**22**			**100**

Fonte: realização própria

No que diz o respeito as condições mais favoráveis para estimular a resistência bacteriana aos fármacos, 14 correspondem não ao mau uso dos alimentos, na qual, 9 responderam sim e 5 responderam não, valendo uma percentagem de 63,63%, 5 correspondem na administração excessivas dos antibióticos, na qual 3 reponderam sim e 2 reponderam não que apresenta uma percentagem de 22,27% e por fim 3 correspondem na concentração dos pacientes infetados em ambiente hospitalar, na quam 2 responderam sim e 1 respondeu não , com uma percentagem de 13,63%.

Quadro 9: Os antibióticos que não fazem efeitos

Antibióticos que não fazem efeitos	Sim	Não	Total	Fr (%)
	Fa			
Insuficiência dos antibióticos	5	7	12	54,54
Desobediência do horário da medicação	4	4	8	36,36
Uso de antibióticos não especificados	1	1	2	9,09
Total	**22**			100

Fonte: Elaboração Própria.

Quantos aos antibióticos que fazem efeitos 12 corresponderam na insuficiência dos antibióticos, na qual, 5 responderam sim e 7 responderam não, valendo 54,54%, 8 com desobediência do horário da medicação, sendo assim, 4 responderam sim e 4 responderam não valendo 36,36% e 2 no uso de antibióticos não específicos, sendo 1 sim e 1 não com uma percentagem de 9,09%.

Quadro 10: Quadro de suscetibilidade de Salmonella typhi aos antimicrobianos

Quantos aos antibióticos que fazem efeitos 12 corresponderam na insuficiência dos antibióticos, na qual, 5 responderam sim e 7 responderam não, valendo 54,54%, 8 com desobediência do horário da medicação, sendo assim, 4 responderam sim e 4 responderam não valendo 36,36% e 2 no uso de antibióticos não específicos, sendo 1 sim e 1 não com uma percentagem de 9,09%.

Antimicrobianos	Sensíveis		Intermediário		Resistentes	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Gentamicina/CN	10	100	-	-	-	-
Penicilina	0	-	-	-	10	100
Ceftriaxona/CRO	5	50	3	30	2	20
Sulfametoxazol + Trimetropim/SXT	4	40	5	50	1	10
Ciprofloxacina/CIP	10	100	-	-	-	-
Metronidazol	0	-	3	30	7	70
Amoxicilina	0	-	-	-	10	100
Eritromicina	0	-	-	-	10	100
Ácido nalidixico/NA	7	70	2	20	1	10
Azitromicina	8	80	2	20	-	-
Amoxicilina + ácido clavulânico/AMC	0	-	3	30	7	70

Fonte: Elaboração Própria

Quadro 11: Os principais sintomas da febre tifoide.

Sintomas da febre tifoide	Sim	Não	Total	Fr (%)
	Fa			
Febre alta	2	4	6	27,27
Cefaleia	3	2	5	22,72
Dor abdominal	4	3	7	31,81
Diarreia	1	1	2	9,09
Tosse seca	-	2	2	9,09
Total	**22**			**100**

Fonte: Elaboração Própria.

De acordo com os principais sintomas da febre tifoide, 6 correspondem a febre alta, na qual, 2 responderam sim e 4 responderam não, valendo uma percentagem de 27,27%, 5 correspondem a cefaleia, na qual 3 responderam sim e 2 responderam não valendo uma percentagem de 22,72%, 7 correspondem a dor de abdominal, na qual 4 responderam sim e 3 responderam não, valendo 31,81%. 2 correspondem a diarreia, na qual, 1 respondeu sim e 1respondeu não, valendo 9,09% e por fim 2 correspondem a tosse seca, na qual nenhuma respondeu sim e 2 responderam não valendo 9,09%.

Quadro 12: As causas da febre tifoide

Causas da febre tifoide	Sim	Não	Total	Fr (%)
	Fa			
Ingestão de água contaminada com bactérias	10	4	14	63,63
Ingestão de alimentos contaminadas com bactérias	5	3	8	36,36
Total	**22**			**100**

Fonte: Elaboração Própria

Correlação as causas da febre tifoide, 14 correspondem a ingestão de água contaminada com bactérias, na qual, 10 responderam sim e 4 responderam não, valendo uma percentagem de 63,63% e 8 correspondem a ingestão de alimentos contaminadas com bactérias, na qual, 5 responderam sim e 3 responderam não valendo 36,36%.

Os resultados do presente estudo tornam evidente que das 22 amostras de Salmonella typhi, 70% (7/10) foram resistentes a pelo menos um antimicrobiano. Dentre as 10 amostras de Salmonella typhi avaliadas, os dados representados no quadro 4 deixa claro que todas as amostras apresentaram sensibilidade apenas a dois antimicrobianos Gentamicina e Ciprofloxacina.

Quanto a resistência, o maior percentual de resistência ocorreu aos antimicrobianos Penicilina, Amoxicilina e Eritromicina (100% respetivamente), seguido pelos antimicrobianos Amoxicilina + ácida clavulânico e Metronidazol (70% respetivamente), Ceftriaxon (20%) e Sulfametoxazol + Trimetropim (10%), Foi observado uma resistência intermediária aos antimicrobianos Sulfametoxazol+ Trimetropim (50%), Ceftriaxona, Metronidazol e Amoxicilina + ácida clavulanico (30%), ácido nalidixico e Azitromicina (20%).

A resistência bacteriana é um assunto amplamente estudado, principalmente, quando a doença causada pelo agente bacteriano tem alto potencial de letalidade ou endemicidade. No caso da febre tifoide, muitos estudos foram levados acabo em outros países, no entanto, em Angola há escassez de estudos ou relatos relacionados à resistência antimicrobianos de Salmonella typhi.

Doenças tratadas erroneamente com antibióticos e pessoas que não seguem a dosagem e o tempo certo de tratamento estão contribuindo para a formação de bactérias cada vez mais fortes e fatais. Essas bactérias, resistentes a antibióticos, tornam difíceis de tratar, além de serem responsáveis pela morte de várias pessoas todos os anos.

Assim sendo, o consumo indiscriminado de antimicrobianos torna-se um dos principais fatores determinantes desta resistência, principalmente em locais onde a ocorrência do agente/doença é frequente devido a vários fatores tais como os baixos níveis socioeconómicos, principalmente em regiões com precárias condições de saneamento básico, higiene pessoal e ambiental.

O maior percentual de resistência aos antimicrobianos verificado neste estudo sustenta esta tese, pois o município de Cacuaco, localidade dos utentes que constituiu a quase totalidade da população alvo do nosso estudo é uma área considerada endémica, com sustos frequentes de febre tifoide devido da precariedade de condições de saneamento básico e higiene ambiental que se registra nesta zona norte da cidade de Luanda. A observação desta resistência suscita maior rigor no monitoramento da resistência antimicrobiana, pois esta ação é necessária e fundamental para fins de vigilância e controlo da doença.

No entanto, o quadro de resistência observado no presente estudo não desacredita as opções terapêuticas de primeira e segunda escolhas instituídas pelo Ministério da Saúda da República de Angola para a febre tifoide, uma vez que os resultados obtidos não indicaram resistência para Ciprofloxacina, antimicrobiano da segunda geração, e apontaram resistência de apenas 20% e sensibilidade de 50% para Ceftriaxona, antimicrobiano da terceira geraçã sendo os dois constituem os antimicrobianos atualmente mais utilizados em Angola.

Independentemente dos efeitos colaterais, como a aplasia medular, a Ciprofloxacina ainda é a droga da eleição que atualmente está sendo utilizada para o

tratamento da febre tifoide devido ao seu baixo custo e resposta terapêutica satisfatória. Terapêutica esta, reforçada pelos resultados neste estudo e em outros estudos realizados anteriormente que demostraram que, mesmo depois de algum tempo, o padrão de sensibilidade de Salmonella typhi ao Ceftriaxona e Ciprofloxacina não sofreu mudanças significativas.

A resistência intermediária ao antimicrobiano Ceftriaxona (30%), deve ser observada, pois percentuais de resistência intermediária servem de sinais de alerta uma melhor vigilância quanto ao surgimento de cepas resistentes, uma vez que se trata de uma fluoroquinolona utilizada no tratamento da febre tifoide e de uma Ceftriaxona de terceira geração. Para além de Ceftriaxona e Ciprofloxacina que são fluoroquinolonas, uma classe de antimicrobianos categorizados com uso fundamental em humanos, não se verificaram resistência em Gentamicina, ácido nalidixico e Azitromicina.

A Salmonella apresentou maior resistência aos antimicrobianos Penicilina, Amoxicilina e Eritromicina (100% respetivamente), Metronidazol e Amoxicilina + ácida clavulânico (70% respetivamente). Dentre os mecanismos principais que levam as bactérias a apresentar resistência podemos citar, a inativação enzimática da molécula do antimicrobiano, a alteração do alvo celular deste agente e a redução do nível intracelular do antimicrobiano, podendo ser uma resistência natural ou adquirida.

Os níveis e extensão da resistência são muito mais influenciados pelas práticas de uso destes fármacos, ou seja, o uso indiscriminado de antimicrobianos de forma empírica e a automedicação sem uma investigação para diagnóstico laboratorial adequado, seja pela falta de estrutura e condições, seja por desinformação/ negligência por parte dos profissionais de sa Em muitos países, as drogas acima referenciadas, ou seja, Amoxicilina, Eritromicina Metronidazol e Amoxicilina ácida clavulanico têm sido substituídas atualmente pelas fluoroquinolonas (Ciprofloxacina e Ceftriaxon). Entretanto, a resistência a estas duas drogas também tem emergido em surtos e em casos endêmicos.

Por outro lado, é importante realçar que o aumento de antimicrobianos, ultimamente, tem levado ao aparecimento de diversas drogas com amplo espectro de ação. Dessa forma, a exposição a essas substâncias tem contribuído para o desencadeamento da resistência bacteriana, favorecendo uma pressão seletiva e

predominância de espécies bacterianas cada vez mais resistentes. Essa resistência é devido a alguns fatores como o lançamento de dejetos (excrementos) provenientes das residências, dos hospitais e da atividade industrial e agropecuária que pode estar 54 contribuindo para a seleção e disseminação de genes de resistência no ambiente (Santos, 2008).

Portanto, a resistência à droga deve ser considerada em todos os casos em que houver recaída pela doença, excluindo-se outras causas comuns de recaída, como a má qualidade da droga, administração incorreta, tempo inadequado de tratamento e/ou condição subjacente que não permita a eliminação bacteriana. Tais condições vêm trazendo preocupações quanto às perspetivas no tratamento de infeções por diferentes espécies bacterianas, incluindo Salmonella typhi.úde.

CONCLUSÕES

Apos a investigação, metodológica de estudos feitos sobre as causas que influenciam a resistência da Salmonella typhi aos antibióticos nos pacientes atendidos no Hospital Municipal de Cacuaco no segundo semestre de 2023 chegamos as seguintes conclusões: que a resistência da Salmonella typhi aos antibióticos está relacionada ao mau uso dos antimicrobianos, a falta antibiograma no diagnostico laboratorial, o abandono da medicação, a auto medicação, realizações incompletas no tratamento com antibióticos, dose inadequada, erro de monitoramento, erro de prescrição médica.

Por outro lado, o estudo evidenciou que a Salmonella demostrou uma percentagem elevada de resistência a muitos antimicrobianos (70%), isso se torna preocupante devido a muitos desses antimicrobianos serem ainda utilizados com muita frequência no nosso país no caso de infecções bacterianas principalmente a Salmonella typhi.

Dentre os diversos fatores de riscos para resistência bacteriana podemos citar: erro de prescrição, dosagem inapropriada, técnica administrativa inadequada, erro de monitoramento e erro de adesão. Assim, torna-se muito importante a utilização de medidas cuidadosas no que se refere à prescrição, administração e terapia antimicrobiana, para que o tratamento seja eficaz, e o risco de resistência bacteriana seja reduzido.

As regiões com precárias condições de saneamento básico, higiene pessoal e ambiental, como o município de Cacuaco, por ser consideradas áreas endémicas para a febre tifoide e ter apresentado aumento da resistência, deve permanecer com monitoramento de resistência de Salmonella typhi aos antimicrobianos, principalmente aos Ciprofloxacina e Ceftriaxon, para assegurar que eles continuem sendo o medicamento de escolha para o tratamento de febre tifoide em Angola, além de possuir custo e boa aceitabilidade ao tratamento pelo paciente.

Relativamente à caracterização da amostra, verificou-se que o sexo feminino foi mais representado com 54,54%. Esta observação indica que durante o período em estudo, esta unidade foi mais frequentada por mulheres. Os resultados coincidem com as características da população angolana, onde sexo feminino está mais representado

do que o masculino. Do ponto de vista epidemiológica, alguns estudos feitos mostram que a febre tifoide afeta ambos os sexos, não há diferença de suscetibilidade para a doença. Porém, a prevalência de portadores crônicos é até três vezes maior em mulheres. Indivíduos do sexo feminino são mais propensos à ocorrência de doença preexistente da vesicula biliar e esta é um órgão sempre acometido na doença, juntamente com as vias biliares (Angola, Instituto Nacional de Estatística, 2014).

Relativamente a idade, verificou-se que os pacientes com febre tifoide mais representado na amostra foram os do grupo etário compreendido entre os 11 a 20 anos com 45,45%, seguidos de 0 a 10 anos (22,72%) , os de 21 a 30 com 18,18%, dos 41 a 50 anos com 9,09% e por fim os de 31 a 40 com 4,54%, respetivamente, conforme representado no quadro Estes resultados sustentam a tese dos estudos epidemiológicos outrora realizados que dizem que nos países onde a febre tifoide é endémica, a incidência da doença é baixa nos primeiros anos de vida, aumentando em crianças em idade escolar, permanecendo elevada entre os adultos jovens e volta a cair entre os adultos mais velhos.

No que diz o respeito as condições mais favoráveis para estimular a resistência bacteriana aos fármacos, 14 correspondem mau uso dos alimentos, na qual, 9 responderam sim e 5 responderam não, valendo uma percentagem de 63,63%, 5 correspondem na administração excessivas dos antibióticos, na qual 3 reponderam sim e 2 reponderam não que apresenta uma percentagem de 22,27% e por fim 3 correspondem na concentração dos pacientes infetados em ambiente hospitalar, na qual 2 responderam sim e 1 respondeu não , com uma percentagem de 13,63%.

Correlação as causas da febre tifoide, 14 correspondem a ingestão de água contaminada com bactérias, na qual, 10 responderam sim e 4 responderam não, valendo uma percentagem de 63,63% e 8 correspondem a ingestão de alimentos contaminadas com bactérias, na qual, 5 responderam sim e 3 responderam não valendo 36,36%.

Desta feita, o objetivo principal de analisar as causas foi atingido, quanto às hipóteses foram confirmadas.

SUGESTÕES

No entanto sugere-se aos técnicos profissionais, a não prescrever um antibiótico sem o exame de TSA (Teste de sensibilidade aos antibióticos). Pelo que se recomenda aos médicos a não se limitarem simplesmente na Reação Widal, pois o diagnóstico correto da Febre tifoide e outras doenças bacterianas deve basear-se em cultura+TSA.

A realização de palestras sobre a toma racional de antibióticos se faz necessário para reduzir as resistências bacterianas aos antibióticos.

A sensibilização dos farmacêuticos é importante, pois as farmácias só devem comercializar antibióticos sob orientação médica. A violação dos tais princípios tem influenciado na automedicação contribuindo assim na propagação de cepas resistentes aos antibióticos.

Dessa maneira, é preciso a implementação de estratégias, acompanhamento e supervisão pela equipe multidisciplinar guiado pelo perito de infectologia para adequada prescrição de antimicrobianos. Assim como, tendo uma prescrição antimicrobiana que facilite a utilização nos serviços de saúde, além de aplicar o modelo de pesquisa operacional, sistematizar informações e análises periodicamente com o objectivo de melhorar processos e impactos na qualidade do atendimento reduzir morbidade e mortalidade. Além disso, faz-se necessário buscar outra alternativa de antibióticos para combater essas bactérias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acúrcio, et al. (2013). Medicamentos: políticas, Assistência Farmacêutica, Fármaco-epidemiologia e Fármaco-economia (1ª ed., p. 319) Belo Horizonte.

Alecrim, Wilson Duarte et al. (2002). Febre tifoide: recaída por resistência antimicrobiana. Relato de caso. Rev. Soc. Bras. Med Trop. (Vol. 35, n.6. p. 661)

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde (2011) Manual Técnico de Diagnóstico Laboratorial da Salmonella spp. Brasília.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, (2004). Manual de Microbiologia Clínica (p. 173).

Bauer, A. W., Kirby, W. M. M., Sherris, J. C., Turck, M. (1966). Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method.

Bauer, M. A. D., Genio, D., Lanzante, J. R. (2002). Observed and simulate temperature-humidity relationships: Sensibitivity to Sampling and analysis.

Black, J.G. (2002). Microbiologia: Fundamentos e Aplicações (4ª ed.). Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

Brasília. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica (2008) Manual integrado de vigilância e controle da febre tifoide. Brasília Editora do Ministério da Saúde (pp.56-60)

Baptista, M. G. F. M. (2013). Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. Monografia (Dissertação de Mestrado) Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia (pp. 35- 58). Lisboa

Blair, J. M. et al. (2015). Mecanismos moleculares de resistência a antibióticos (v. 13, pp. 42-51).

BrCAST -Comité Brasileiro de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobiano (2019). Manual de Antibiograma - Segundo BrCAST/EUCAST

Castanheira, B. A. (2013). Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas: Mecanismos de Resistência a Antibióticos (p. 3). Lisboa.

Costa, A. L. P., Silva Júnior, A. C. S (2017), Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública uma breve revisão de literatura Estação Científica (UNIFAP), Macapa, (v. 7. n. 2, pp. 45-90)

Dzidic, S, Suskovic, J., Kos, B. (2008). Mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias: Aspectos Bioquímicos e Genéticos (v 46, n. 11, pp. 11-21). Estrela, T. S. (2018). Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira (p. 307).

Fernandes, L. A., Gomes, J. M. M. (2003). Relatório de Pesquisa nas Ciências Sociais: Características e Modalidades de Investigação (p. 98).

Fontes, R., S. (2005). A escuta pedagógica à criança hospitalizada: Discutindo o papel da educação no hospital (p. 121). Rio de Janeiro.

Foster, J. W., Woodruff, H. B. (1943). Microbiolocal aspects of penicillin. I. Methods of assay. J. Bact (v. 46, pp. 187-202).

Freitas, E. C. (2013.). Metodologia do Trabalho Científico: Métodos e Técnicas da Pesquisa e do Trabalho Acadêmico (pp. 69-70) –

Guimarães, D. O., Momesso, L. S., Pupo, M. T. (2010). Antibióticos: Importância Terapêutica e Perspetivas para a Descoberta de Novos Agentes. Química Nova (v. 33, n. 3).

Lakatos, E. M., Marconi, M. A. (2007). Fundamentos de metodologia científica (6ª ed., pp. 136-139). São Paulo. Atlas.

Lewis, K. (2011). Riddle of biofilm resistance Antimicrobial Agents and Chemotherapy (v. 5, n. 4, pp 999-1009).

Loureiro, F. R. (2016) Revista Portuguesa de Saúde Pública. O uso de Antibióticos e resistência microbiana: Breves notas sobre a sua evolução (p.78)

Mendonça, E P (2016). Características de Virulência, Resistência e Diversidade Genética de Sorovares de Salmonella com impacto na Saúde Pública, Isolados de frangos de corte no Brasil .

Nogueira, J. M. R. (2009). Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde

Molbak, K. et al. (2005). Infeções internacionais por Salmonella Typhimurium DT104 . Atlanta.

Murray, P., Rosenthal, K., Pfaller, M. (2010) Metabolismo e genética bacteriana. Elsevier (Eds.). Microbiologia Médica (6ª ed., pp 90-136). Rio de Janeiro

Murray, P. R. et al. (2007). Manual of clinical microbiology (9th ed., v. 1. p. 318) Washington, DC: ASM Press.

MINSA (2012), Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário 2012-2025.

Pavez, M. (2009). Caracterização molecular da resistência aos carbapenemicos em enterobactérias isolados em Hospitais brasileiros. Dissertação "Mestrado"- Faculdade de ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo (p. 1). São Paulo.

Saldanha, M. B. (2018). O Uso indiscriminado dos Antibióticos: Uma abordagem narrativa da literatura. Revista Interfaces da saúde (p. 1).

Scallan, R. M. (2011). Doenças transmitidas por alimentos adquiridas nos Estados Unidos - principais patógenos (p. 15-17).

Souza, R. B., Magnani, M., Oliveira, T. C. R. M. (2010). Mecanismos de resistência às quinolonas em Salmonella spp. Semina, Ciências Agrárias (p. 61).

Teixeira, A. F. (2019). Resistência Bacteriana Relacionada ao uso Indiscriminado de Antibióticos. Saúde em Foco (5ª ed., pp. 859-860).

WHO (2012). Critically important antimicrobials for human medicine: Report 3rd WHO Expert Meeting, Copenhagen, Denmark. World Health Organization, Geneva

APÊNDICES

APÊNDICE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Eu, Feliciana Isabel Maria Kialanda, estudante do Instituto Superior Angola ISA, venho pelo presente termo, convidar-te a participar da pesquisa referente a minha licenciatura que tem como tema:_____, sob orientação do **Dr. AFONSO Eduardo.**

A mesma tem como objetivo geral_____, com a garantia de que todas as participantes desse estudo terão todas as informações fornecidas mantidas em absoluto sigilo. Durante o processo de pesquisa caso a participante queira desistir, tem toda a liberdade para retirar o seu consentimento. O participante será submetido a um questionário que inclui alguns dados pessoais e realizará um teste de TSA, sem custo algum para os mesmos. Este estudo tem grandes benefícios pós permite avaliar

_____.

_____

Feliciana Isabel Maria Kialanda

(Pesquisadora)

Eu,_____,

após ter sido devidamente esclarecida pelo pesquisador, concordo em participar da presente pesquisa.

Questionário

1- Quais são os fatores que influenciam a resistência de salmonela tp aos antibióticos?

2- Quais as condições mais favoráveis para estimular a resistências aos antibióticos?

3- Quais são as principais causas da resistência bacteriana?

4- Quais são as medidas de prevenção de tp no HMC?

5- Quais são os métodos de realização de teste de TSA?

6- Quando é que os antibióticos não fazem efeitos?

7- Quais as causas da febre tifoide?

8- Quais são os principais sintomas da febre tifoide?

ANEXOS