

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Instituto de Ciências Básicas da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola e do  
Ambiente

Ronaldo dos Santos Machado

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
ANTIMICROBIANA DE UMA BIBLIOTECA DE  
DERIVADOS INDÓLICOS FRENTE AO  
PAINEL BACTERIANO ESKAPEE**

Porto Alegre – RS  
2024

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Instituto de Ciências Básicas da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola e do  
Ambiente

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
ANTIMICROBIANA DE UMA BIBLIOTECA DE  
DERIVADOS INDÓLICOS FRENTE AO PAINEL  
BACTERIANO ESKAPEE**

Ronaldo dos Santos Machado

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola e do Ambiente do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a aquisição do título de Mestre em Microbiologia Agrícola e do Ambiente.

**Orientador:** Prof. Dr. Gustavo Pozza  
Silveira

Porto Alegre – RS  
2024

### CIP - Catalogação na Publicação

DOS SANTOS MACHADO, RONALDO  
Síntese E Avaliação Da Atividade Antimicrobiana De  
Uma Biblioteca De Derivados Indólicos Frente Ao Painel  
Bacteriano ESKAPEE. / RONALDO DOS SANTOS MACHADO. --  
2024.  
77 f.  
Orientador: GUSTAVO POZZA SILVEIRA.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da  
Saúde, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia  
Agrícola e do Ambiente, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Microbiologia. 2. Química. 3. Farmacologia. 4.  
Bacteriologia. 5. Antimicrobianos. I. POZZA SILVEIRA,  
GUSTAVO, orient. II. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todas as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho. Em primeiro lugar, sou grato ao meu orientador, Prof. Dr. Gustavo Silveira Pozza, pela orientação valiosa, paciência e incentivo ao longo deste processo. Seu apoio e conhecimento foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

À minha família pelo constante apoio e encorajamento durante todo o período de elaboração desta dissertação. À minha irmã, Sabrina, que sempre esteve presente nos momentos mais importantes da minha vida, me dando todo o suporte possível dentro do seu alcance. Suas palavras de incentivo foram um grande estímulo para que eu prosseguisse, mesmo nos momentos mais desafiadores.

Aos meus amigos, Junior, Stéfani, Brenda, Ronaldo e Pabline, aos colegas de bancada Edilma e Bianca e aos amigos que a profissão me trouxe, Marcos e Alessandra, que, de várias formas, ofereceram suporte durante essa jornada, me ajudando a superar os desafios e me encorajando a não desistir.

A mim, também, pois mesmo com todas as ocasiões que a vida me trouxe, as dificuldades não me definem; sempre me lembro disso!

Ao PPGMAA e a todos os envolvidos por sempre me darem suporte, e também à CAPES pela bolsa de estudos que tornou possível a realização desta pesquisa.

A todos vocês, meu mais profundo agradecimento pela dedicação, apoio e inspiração ao longo deste processo. Este trabalho não teria sido possível sem a contribuição de cada um de vocês.

**Síntese E Avaliação Da Atividade Antimicrobiana De Uma  
Biblioteca De Derivados Indólicos Frente Ao Painel Bacteriano  
Eskapee**

Autor: Ronaldo dos Santos Machado

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Pozza Silveira

**Resumo**

No contexto contemporâneo, a escassez no desenvolvimento de novos antimicrobianos tem levado a uma redução significativa no arsenal disponível. Diante dessa lacuna, a busca por agentes antimicrobianos eficazes torna-se crucial para enfrentar infecções causadas por microrganismos patogênicos. Dentro das diversas classes de fármacos antimicrobianos, existem variações significativas em suas propriedades e alcance de ação. Apesar da familiaridade com o uso de antimicrobianos contra bactérias na prática médica, a descoberta de novas moléculas com esta propriedade se tornou um grande desafio nas últimas décadas. A síntese orgânica desempenha um papel fundamental nesse processo, onde o indol, uma molécula orgânica, serve como base para a produção de diversos fármacos ativos. Este estudo buscou avaliar a atividade antimicrobiana de várias pequenas moléculas em relação às bactérias do painel ESKAPEE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* e *Escherichia coli*). Utilizaram-se testes como concentração inibitória mínima, concentração bactericida mínima e ensaio de *checkerboard* para essa avaliação. Os resultados obtidos indicam que, embora as moléculas testadas não tenham apresentado efeitos antimicrobianos significativos para uso terapêutico em humanos, sua eficácia em concentrações baixas e sua utilidade potencial em outras aplicações não podem ser descartadas, principalmente quando se pensa em formulações de uso tópico, devido à alta prevalência de infecções cutâneas causadas por bactérias gram-positivas.

**Palavras- Chave:** Indol, Síntese orgânica, Painel ESKAPEE.

<sup>1</sup>Dissertação de Mestrado em Microbiologia Agrícola e do Ambiente – Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. Julho de

# **Synthesis and Evaluation of the Antimicrobial Activity of a Library of Indolic Derivatives Against the ESKAPEE Bacterial Panel**

Author: Ronaldo dos Santos Machado

Advisor: Prof. Dr. Gustavo Pozza Silveira

## **Abstract**

In the contemporary context, the scarcity in the development of new antimicrobials has led to a significant reduction in the available arsenal. Faced with this gap, the search for effective antimicrobial agents becomes crucial in combating infections caused by pathogenic microorganisms. Within the various classes of antimicrobial drugs, there are significant variations in their properties and scope of action. Despite the familiarity with the use of antimicrobials against bacteria in medical practice, the discovery of new molecules with this property has become a major challenge in recent decades. Organic synthesis plays a fundamental role in this process, where indole, an organic molecule, serves as the basis to produce various active drugs. This study aimed to evaluate the antimicrobial activity of various small molecules against the bacteria in the ESKAPEE panel. Tests such as minimum inhibitory concentration, minimum bactericidal concentration, and checkerboard assay were used for this evaluation. The results obtained indicate that, although the tested molecules did not show significant antimicrobial effects for therapeutic use in humans, their efficacy at low concentrations and their potential utility in other applications cannot be ruled out, especially when considering formulations for topical use due to the high prevalence of skin infections caused by gram-positive bacteria.

**Key words:** Indole; Organic synthesis; ESKAPEE panel.

<sup>1</sup>Master of Science Thesis in Agricultural and Environmental Microbiology – Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil. July of 2024.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Rota sintética de preparação do indol (1) a partir do índigo. ....	27
<b>Figura 2.</b> indol-3-metil glicosinolato I3C. ....	28
<b>Figura 3.</b> Exemplos de derivados indólicos comercialmente disponíveis como fármacos. ....	29
<b>Figura 4.</b> 5-Bromoindolil arilceto hidrazida <b>A</b> e <b>B</b> . ....	29
<b>Figura 5.</b> 5-Bromoindol-2-nitrofenil-hidrazina. ....	30
<b>Figura 6.</b> Prontosil rubrum, antibacteriano utilizado inicialmente para coloração de bactérias. ....	31
<b>Figura 7.</b> Biotransformação do Prontosil Rubrum. ....	31
<b>Figura 8.</b> Ação da 4-aminobenzenosulfonamida. ....	32
<b>Figura 9.</b> Sulfonamidas como fármacos antimicrobianos. ....	33
<b>Figura 10.</b> Síntese do 3-tio-indol (2). ....	36
<b>Figura 11.</b> Proposta de síntese dos cloro-sulfonil-indol (3). ....	37
<b>Figura 12.</b> Ensaio de MIC conforme os grupos do experimento. ....	38
<b>Figura 13.</b> Mapa referência MBC. ....	39
<b>Figura 14.</b> Exemplo de placa do teste de CK. ....	40
<b>Figura 15.</b> Determinação da FIC. ....	41
<b>Figura 16.</b> Determinação da ICIF. ....	41
<b>Figura 17.</b> Estrutura do Indol e 5-Br-Indol. ....	42
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> do tioindol <b>2</b> . ....	43
<b>Figura 19.</b> Espectro 1H-RMN CDCl <sub>3</sub> do indol ( <b>1</b> ). ....	43
<b>Figura 20.</b> Proposta de rota para síntese do br-indol-sulfonamidas <b>7</b> . ....	44
<b>Figura 21.</b> Biblioteca de derivados indólicos contendo enxofre na posição 3. ....	45
<b>Figura 22.</b> Biblioteca de compostos derivados de (R)-canfora avaliados. ....	46
<b>Figura 23.</b> Pirrolil-indóis com ação antibacteriana frente a <i>S. aureus</i> . ....	48
<b>Figura 24.</b> Indol-imidazol <b>15</b> com atividade anti-MRSA E MSSA avaliado por Al-Qawasmeh. ....	51
<b>Figura 25.</b> Indolquinolinas com atividade anti-MRSA. ....	51
<b>Figura 26.</b> Indol-nitroimidazol <b>16</b> com atividade antibacteriana frente a cepas <i>S. aureus</i> e <i>E. faecalis</i> . ....	52
<b>Figura 27.</b> Derivado de indolina <b>17</b> com atividade estafilocócica. ....	52
<b>Figura 28.</b> 5-Br-indol <b>18</b> com atividade estafilocócica. ....	53
<b>Figura 29.</b> Indol-3-carbinol <b>19</b> com atividade anti MRSA e VRE. ....	53
<b>Figura 30.</b> Derivados indólicos <b>20a</b> e <b>20b</b> contendo grupo triazólico com ação anti-enterocócica. ....	54
<b>Figura 31.</b> Nitro-indol <b>21</b> bloqueador de NorA e Reserpina. ....	55
<b>Figura 32.</b> Composto indólico <b>SMJ-5</b> bloqueador de NorA. ....	56
<b>Figura 33.</b> Derivado indólico <b>22</b> contendo grupamento carboxamina com ação anti-MRSA. ....	56
<b>Figura 34.</b> Derivado indólico <b>23</b> com ação frente a cocos gram-positivos. ....	57
<b>Figura 35.</b> Derivado indólico CZ74 com capacidade bactericida. ....	57
<b>Figura 36.</b> Estrutura de seleno-derivados indólicos <b>24a</b> e <b>24b</b> . com atividade antimicrobiana. ....	58
<b>Figura 37.</b> Derivados da R-canfora <b>25 a, b e c</b> com atividade antifúngica. ....	61

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Interações de ICIF de acordo com os valores de CIF.....	41
<b>Tabela 2.</b> MIC $\mu\text{g/mL}$ dos compostos derivados do indol em os diferentes microrganismos testados.....	47
<b>Tabela 3.</b> MBC ( $\mu\text{g/mL}$ ) para os derivados indólicos 2, 8a e 8b frente a cepas de Staphylococcus e Enterococcus.....	49
<b>Tabela 4.</b> Ensaio de Checkerboard da interação das moléculas 2, 8a a 8b frente a antimicrobianos avaliado pelo ICIF. ....	49
<b>Tabela 5.</b> MIC $\mu\text{g/mL}$ para os diferentes. ....	59
<b>Tabela 6.</b> MBC ( $\mu\text{g/mL}$ ) para os diferentes microrganismos testados.....	59
<b>Tabela 7.</b> Ensaio de Checkerboard da interação das moléculas 11, 12c a 14a frente a antimicrobianos avaliado pelo ICIF. ....	60



## LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AMP	Ampicilina
ARF	Antimicrobiana referência
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
BMR	Bactérias multirresistentes
CCD	Cromatografia de camada delgada
CPM4	Concentrao potencializadora mínima de 4 vezes
CK	Teste de <i>Checkerboard</i>
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
EGFR	<i>Epidemic growth factor receptor</i>
ESBL	Enzimas $\beta$ -lactamase de espectro estendido
ESKAPEE	<i>Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp. e Escherichia coli.</i>
FIC	Concentrao Inibitória Fracionada
I3C	Indol-3-carbinol
ICIF	Concentrao Inibitória Fracionada
IMR	Infecções multirresistentes
ITU	Infecções do trato geniturinário
m	Multipleteo correto  m
MBC	Concentrao Bactericida Mínima
MH	Mueller-Hinton
MIC	Concentrao Inibitória Mínima
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente  meticilina
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Sensível  meticilina
NDM	<i>New Delhi Metalobetalactamase</i>
OMS	Organizao Mundial de Saúde
PABA	cido para-amino benzóico
pK <sub>a</sub>	Constante de ionizao
RB	Resistências bacterianas

RMN	Espectroscopia por ressonância magnética nuclear
S	Singleto
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
UFC	Unidades formadoras de colônia
VANCO	Vancomicina
VRE	<i>Enterococcus</i> resistente à vancomicina

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	12
2. OBJETIVO GERAL.....	14
2.1 Objetivos Específicos .....	14
2.1.1 Específico 1.....	14
2.1.2 Específico 2.....	14
2.1.3 Específico 3.....	14
2.1.3 Específico 4.....	14
3. REVISÃO DA LITERATURA .....	15
3.1 Aspectos celulares em bacteriologia.....	15
3.2 Infecções bacterianas e bactérias de importância médica .....	16
3.3 Patógenos ESKAPEE como modelo para avaliação antimicrobiana.....	17
3.3.1 <i>Enterococcus faecium</i> .....	18
3.3.2 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	18
3.3.3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	20
3.3.4 <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	21
3.3.5 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	22
3.3.6 <i>Enterobacter spp.</i> .....	24
3.3.7 <i>Escherichia coli</i> .....	24
3.4 O indol como esqueleto para a síntese de compostos farmacologicamente ativos .....	26
3.5 Sulfonamidas.....	30
3.5.1 Farmacocinética, farmacodinâmica das sulfonamidas.....	33
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	35
4.1 Microrganismos Modelo .....	35
4.2 Síntese dos derivados indólicos .....	35
4.3 Aspectos éticos.....	37
4.4 Análise estatística .....	37
4.5 Avaliação da Concentração inibitória mínima (MIC).....	37
4.6 Avaliação da Concentração bactericida mínima (MBC).....	38
4.7 Teste de Checkerboard (CK) .....	39
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	42
5.1 Prospecção a ação antibacteriana de pequenas moléculas .....	44
5.2 Avaliação da ação antibacteriana dos derivados indólicos .....	47
5.3 Avaliação da atividade antimicrobiana dos derivados de <i>R-canfora</i> .....	58
6. CONCLUSÃO.....	62
REFERÊNCIAS .....	65

## 1. INTRODUÇÃO

Com a chegada dos antimicrobianos, o tratamento das doenças infecciosas passou por uma transformação significativa. Antes desse marco, as opções terapêuticas não apresentavam eficácia impactante no prognóstico do paciente, resultando frequentemente no falecimento prematuro daqueles afetados por tais infecções (Bbosa, G. S., Mwebaza, N., Odda, J., Kyegombe, D. B., & Ntale, M., 2014). O século XX marcou o início da era dos antimicrobianos, rapidamente disseminados pelo mundo, salvando inúmeras vidas. No entanto, esse avanço na saúde também trouxe consigo o desafio da resistência microbiana.

Resistências bacterianas (RB) a substâncias com atividade antibacteriana sempre existiram. No entanto, o uso indiscriminado de fármacos antimicrobianos possibilitou a evolução dos mecanismos de resistência microbiana (Frieri, M., Kumar, K., & Boutin, A., 2017). Isso tem levado, mais uma vez, ao surgimento de infecções multirresistentes (IMR), representando um grande desafio para a saúde pública. As infecções causadas por microrganismos frequentemente têm um impacto significativo na saúde do indivíduo (Akova, M. 2016).

Ao longo do tempo, o arsenal de antimicrobianos empregados na saúde humana tem se tornado progressivamente mais restrito e limitado devido ao surgimento emergente de patógenos com perfil resistente. Há uma busca crescente por novas moléculas com potencial antimicrobiano, capazes de combater infecções causadas por bactérias multirresistentes (BMR), além de apresentarem baixa toxicidade para o organismo humano e proporcionarem um bom custo-benefício econômico (Lopes, M., & Cechinel-Zanchett, C. C. 2021).

Dentre os antimicrobianos mais utilizados estão aqueles pertencentes ao grupo das sulfonamidas. Os fármacos antimicrobianos desse grupo possuem o grupamento funcional  $-SO_2NHR$  em sua constituição (Kołaczek, A., Fusiarz, I., Ławecka, J., & Branowska, D. 2014). Estes fármacos interferem na síntese de ácido fólico, exercendo uma ação prejudicial na síntese do DNA, o que impede a proliferação bacteriana (Sköld, O. E., & Swedberg, G. 2017; Sköld, O. E., & Swedberg, G. 2017).

Entre as moléculas utilizadas para síntese de fármacos contendo os mais variados grupos funcionais e atividades biológicas está o indol (Sravanthi, T. V., & Manju, S. L. 2016; Saleem, F., & Khan, K. M. 2023). O Indol foi primeiramente sintetizado através do oxindol, tendo como molécula de origem o corante Índigo, em

1866. Desde então, o indol passou a ser utilizado na síntese de insumos farmacêuticos de importância clínica, devido às suas propriedades, desta forma possibilitando a adição de inúmeros grupamentos funcionais, sendo utilizado na síntese de fármacos (Naim, M. J., Alam, O., Alam, J., Bano, F., Alam, P., & Shrivastava, N. 2016).

A corrida contra as BMR é uma realidade. O acelerado surgimento de resistência, aliado à escassez de novos fármacos poderá, nos próximos anos, culminar em muitas mortes causadas por BMR (LÓPEZ-JÁCOME, 2019; SALAM et al, 2023). Estudos utilizando bactérias associadas a infecções em ambientes nosocomiais foi proposto inicialmente pela organização mundial de saúde (OMS). Neste estão presentes as bactérias *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* e *Escherichia coli* conhecido como painel ESKAPEE por levar as iniciais de cada gênero do grupo adicionado do gênero *Escherichia* devido sua relevância clínica epidemiológica (Mulani, M. S., Kamble, E. E., Kumkar, S. N., Tawre, M. S., & Pardesi, K. R. 2019; Venkateswaran, P., Vasudevan, S., David, H., Shaktivel, A., Shanmugam, K., Neelakantan, P., & Solomon, A. P. 2023).

Os microrganismos ESKAPEE são um forte modelo para ensaios no desenvolvimento de novos fármacos antibacterianos Mulani, M. S., Kamble, E. E., Kumkar, S. N., Tawre, M. S., & Pardesi, K. R. 2019; De Oliveira, D. M., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N., Schembri, M. A., Beatson, S. A., & Walker, M. J. 2020). Além de serem amplamente distribuídos em ambientes naturais, apresentam capacidade de se tornarem resistentes (Pendleton, J. N., Gorman, S. P., & Gilmore, B. F. 2013; Denissen, J., Reyneke, B., Waso-Reyneke, M., Havenga, B., Barnard, T., Khan, S., & Khan, W. 2022).

Partindo do contexto de que a terapêutica de pacientes acometidos por infecções ocasionadas por BMR é uma problemática mundial de saúde pública, este estudo tem como o objetivo o desenvolvimento de uma biblioteca de indol-sulfonamidas com o intuito de suscitar moléculas que sejam eficientes para bactérias comumente presentes em infecções em humanos. Para tal, serão utilizados os microrganismos que compõem o grupo ESKAPEE como modelo teste.

## **2. OBJETIVO GERAL**

Realizar a síntese de uma biblioteca de derivados indólicos contendo grupos sulfonamida, com a finalidade de testá-los em relação ao painel de bactérias ESKAPEE.

### **2.1 Objetivos Específicos**

#### **2.1.1 Específico 1**

Sintetizar e caracterizar uma coleção de primeira geração de derivados indólicos com o grupo sulfonamida.

#### **2.1.2 Específico 2**

Avaliar a atividade antibacteriana da biblioteca de derivados indólicos frente a bactérias ATCCs do painel ESKAPEE.

#### **2.1.3 Específico 3**

Propor uma nova coleção de 2<sup>o</sup> geração de derivados indólicos baseados nos resultados obtidos com a 1<sup>o</sup> geração.

#### **2.1.3 Específico 4**

Prospectar coleções de moléculas de grupos de pesquisa parceiros com o objetivo de identificar novos compostos promissores que possam ser utilizados como base para a descoberta de novas substâncias no combate a infecções causadas pelos patógenos do painel ESKAPEE.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Aspectos celulares em bacteriologia

Dentro das classificações gerais de seres vivos as bactérias estão dentro do grupo dos procariontes. Tal grupo de seres vivos é caracterizado principalmente pela ausência de um envoltório celular que delimite o conteúdo de nuclear do citosol e seus constituintes. Dentro do grupo dos procariontes está o domínio *archaea* e bactéria, sendo o domínio das bactérias um grupo muito vasto e com muitas particularidades (Tortora, G. J., Case, C. L., & Funke, B. R., 2018).

O estudo de bactérias em um contexto geral apresenta importância em vários setores, como ambientais e da saúde. Quando se trata de aspectos relacionados à saúde, as bactérias são um dos importantes microrganismos causadores de vários tipos de infecções de importância médica (Sastry, A. S., & Bhat, S., 2018).

As bactérias são classificadas de acordo com suas características morfológicas, metabólicas e genéticas. A classificação mais amplamente difundida e uma das mais básicas, é a classificação de Gram, o qual separa as bactérias em dois grandes grupos de acordo com suas propriedades citológicas de parede celular (Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A., 2027).

As chamadas gram-positivas apresentam uma parede celular espessa e pouco complexa quando comparada com as gram-negativas que apresentam uma camada celular fina junto de uma membrana externa que recobre a bactéria (Tortora, G. J., Case, C. L., & Funke, B. R., 2018). Essas propriedades de membrana estão intimamente relacionadas com a classificação de Gram devido à capacidade de retenção de corantes (Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A., 2020). As bactérias gram-positivas retêm com excelência o corante cristal violeta corando de tons de violeta. Já as gram-negativas não são coradas com um contra corante como fucsina, adquirindo tons de vermelho (Tortora, G. J., Case, C. L., & Funke, B. R., 2018).

### 3.2 Infecções bacterianas e bactérias de importância médica

As infecções bacterianas se tornaram um problema de saúde pública global, visto que afeta todos os países. No entanto, países em desenvolvimento e subdesenvolvidos acabam se tornando locais onde as infecções por microrganismos resistentes são um problema ainda maior. Seja por falta de acessibilidade a exames microbiológicos ou pela falta de acesso a antimicrobianos eficazes, dificulta os tratamentos visto que terapias erroneamente conduzidas acarretam maiores índices de resistência bacteriana (Hailemariam, M., Alemayehu, T., Tadesse, B., Nigussie, N., Agegnehu, A., Habtemariam, T., ... & Azerefegne, E., 2021).

As infecções bacterianas podem acometer diversos sítios anatômicos em pacientes. Entre as infecções mais comuns observadas em indivíduos imunocompetentes às infecções do trato geniturinário (ITU) são as mais prevalentes mundialmente. *Escherichia coli* parece ser o agente causador mais comumente isolado de amostras de pacientes com este tipo de infecção. Se estima que cerca de 150 milhões de pacientes são acometidos por ITU anualmente e que destes cerca de 95 % dos casos o agente isolado é *E. coli* (McLellan, L. K., & Hunstad, D. A. 2016; Lopes, M., & Cechinel-Zanchett, C. C. 2021).

A ITU é caracterizada pela instalação de um agente bacteriano no sistema urinário que compreende desde a uretra até os rins. O uro patógeno inicialmente se instala na uretra proveniente principalmente da microbiota fecal, após ascende à bexiga contaminando essa região. Caso a infecção não seja contida pelo sistema imunológico ou o uso de antimicrobianos, a bactéria percorre os ureteres podendo atingir os rins desencadeando um quadro de pielonefrite (Haddad, J. M., & Fernandes, D. A. O. 2019).

Além de *E. coli* uro patogênica, outros agentes podem acometer o trato urinário e desencadear um quadro infeccioso. *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* e *Enterococcus* são gêneros bacterianos com espécies importantes principalmente quando se tratando de infecções nosocomiais obtidas pela inserção de sondas e cateteres urinários (McLellan, L. K., & Hunstad, D. A. 2016; Almutawif, Y. A., & Eid, H. M. 2023).



Ao longo do tempo os antimicrobianos vêm se tornando de eficácia reduzida visto ao crescente índice de resistências adquiridas, podendo em alguns locais serem observadas infecções comunitárias causadas por patógenos resistentes (Al-Qawasmeh, R. A., Huesca, M., Nedunuri, V., Peralta, R., Wright, J., Lee, Y., & Young, A. 2010).

### **3.3 Patógenos ESKAPEE como modelo para avaliação antimicrobiana**

O número de BMR responsáveis por infecções em humanos vêm crescendo abruptamente nos últimos anos, e com isso, o número de pacientes internados por longos períodos em ambientes nosocomiais concomitante vem crescendo. Tal fato, muitas vezes são observados devido à ineficiência terapêutica, uma vez que as resistências surgem tão rápido quando o lançamento de novos medicamentos antibacterianos (López-Jácome, L. E., Fernández-Rodríguez, D., Franco-Cendejas, R., Camacho-Ortiz, A., Morfin-Otero, M. D. R., Rodríguez-Noriega, E., & Garza-González, E. 2022). No ritmo atual, se não forem elucidados novos mecanismos de ação, bem como novos antimicrobianos contra patógenos, é esperado que para o ano de 2050 as mortes ocasionadas por BMR superem as causadas por doenças crônicas de impacto, tais como, o próprio câncer (López-Jácome, L. E., Fernández-Rodríguez, D., Franco-Cendejas, R., Camacho-Ortiz, A., Morfin-Otero, M. D. R., Rodríguez-Noriega, E., ... & Garza-González, E. 2022).

Partindo do grande número de infecções de difícil tratamento, associadas à resistência em âmbito hospitalar, a Organização Mundial da Saúde (OMS) elencou os agentes bacterianos mais comumente envolvidos em quadros infecciosos em humanos. Compondo o grupo de patógenos ESKAPEE (Mulani, M. S., Kamble, E. E., Kumkar, S. N., Tawre, M. S., & Pardesi, K. R. 2019).

Devido à relevância clínica das infecções ocasionadas por *E. coli*, além da sua participação na disseminação de elementos móveis de virulência e resistência, o painel ESKAPE passou a ser ESKAPEE, sendo o último algarismo referência à *E. coli* (Llaca-Díaz, J. M., Mendoza-Olazarán, S., Camacho-Ortiz, A., Flores, S., & Garza-González, E. 2013; Ruekit, S., Srijan, A., Serichantalergs, O., Margulieux, K. R., Mc Gann, P., Mills, E. G., ... & Swierczewski, B. E. 2022).

### 3.3.1 *Enterococcus faecium*

apresenta morfologia em forma de cocos, Gram-positivo, anaeróbio facultativo, de caráter oportunista, sendo muito frequente em pacientes portadores de desordens imunológicas, como a imunossupressão medicamentosa ou síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Em ambientes hospitalares essa espécie está entre as mais prevalentes no quesito colonização de pele e intestino (Elsner, H. A., Sobottka, I., Mack, D., Laufs, R., Claussen, M., & Wirth, R. 2000).

No que diz respeito a resistências, *E.s faecium* apresenta resistência próxima a 100% para  $\beta$ -lactâmicos (BROWN et al.,2008). Na América do Norte na década de 80 foi emergente o surgimento de *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE). Em 2002 foi detectada em 61% dos isolados dessa espécie (Elsner, H. A., Sobottka, I., Mack, D., Laufs, R., Claussen, M., & Wirth, R.2000; Meschiari, M., Kaleci, S., Monte, M. D., Dessilani, A., Santoro, A., Scialpi, F., ... & Mussini, C. (2023).

Além dos mecanismos de resistência e sua capacidade de disseminação, ainda conta com genes de virulência que influenciam na cadeia de infecção em hospedeiros humanos. Algumas estirpes de *E. faecium* apresentam genes que codificam uma proteína denominada proteína de superfície enterocócica. Essa proteína fornece a capacidade de formação de um espesso biofilme conferindo a capacidade de colonizar superfícies inanimadas. Essa característica possibilita que colônias da bactéria se instale em instrumentos médicos, aumentando a chance de uma infecção cruzada uma vez que a ativação do gene é mediada por temperatura (Gao, W., Howden, B. P., & Stinear, T. P. 2018).

### 3.3.2 *Staphylococcus aureus*

Um importante representante da microbiota da pele, *Staphylococcus aureus*, é comumente isolado de inúmeras superfícies, presente em grande quantidade nas fossas nasais e nas axilas. Um grande percentual da população apresenta de forma irregular *S. aureus*, como microrganismo persistente em sua microbiota (Pendleton, J. N., Gorman, S. P., & Gilmore, B. F., 2013). Algumas

cepas de *S. aureus* apresentam alguns fatores de virulências representados pelas proteínas de lise como proteases, hemolisinas e colagenases que contribuem na instalação e invasão do microrganismo (Gnanamani, A., Hariharan, P., & Paul-Satyaseela, M., 2017; Cheung, G. Y., Bae, J. S., & Otto, M., 2021.).

Uma característica que pode levar a complicações nos quadros infecciosos por *S. aureus* é a atividade que algumas estirpes possuem de produzir toxinas nocivas aos humanos. A exotoxina TSST-1 isolada em cerca de 25% das cepas é responsável pela síndrome do choque tóxico (PARSONNET et al,2005). Assim, *S. aureus* também apresenta a capacidade de produzir enterotoxinas responsáveis por gastroenterites, muitas vezes ocasionadas por alimentos contaminados pela toxina da bactéria (Azimirad, M., Dezfulian, A., Alebouyeh, M., Esfehiani, R. B., Shahrokh, S., & Zali, M. R. 2017.; Raineri, E. J., Maaß, S., Wang, M., Brushett, S., Palma Medina, L. M., Sampol Escandell, N., & van Dijn, J. M. 2022).

Devido sua alta prevalência e disseminação *S. aureus* acaba facilmente contaminando ferimentos, sítios cirúrgicos, e gerando infecções nosocomiais (Raineri, E. J., Maaß, S., Wang, M., Brushett, S., Palma Medina, L. M., Sampol Escandell, N., ... & van Dijn, J. M. 2022)). As infecções por essa espécie podem ainda ser de caráter agudo ou crônico a depender das características da cepa presente. Algumas dessas cepas apresentam a capacidade de formação de biofilme em superfícies como implantes de marcapasso o que contribui para a cronificação da infecção (Pendleton, J. N., Gorman, S. P., & Gilmore, B. F. 2013; Abdullah, N., Erdmann, O. S., & Borges, B. E. 2021).

O pigmento estafiloxantina que confere a coloração amarelada a essa espécie de bactéria é um carotenoide com capacidade de sequestrar espécies reativas liberadas por fagócitos do sistema imunológico, que um fator de virulência importante na resistência do patógeno frente ao sistema imune do hospedeiro (Xue, L., Chen, Y. Y., Yan, Z., Lu, W., Wan, D., & Zhu, H. 2019).

O primeiro relato de detecção e identificação de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) ocorreu em 1961. Atualmente devido ao uso de antimicrobianos que fazem pressão seletiva às cepas MRSA cada vez mais comuns, representando um problema global (De Oliveira, D. M., Forde, B. M.,

Kidd, T. J., Harris, P. N., Schembri, M. A., Beatson, S. A., ... & Walker, M. J. 2020).

### 3.3.3 *Klebsiella pneumoniae*

Pertencente à família *Enterobacteriaceae*, *K. pneumoniae* é um patógeno altamente disseminado, e apresentam altos índices de infecções hospitalares e comunitárias. São bactérias gram-negativas em forma de bastão, comumente isoladas em sítios infecciosos do trato urogenital, respiratório e em alguns casos em amostras de líquido céfalo-raquidiano (Bellich, B., Lagatolla, C., Rizzo, R., D'Andrea, M. M., Rossolini, G. M., & Cescutti, P. 2020)).

Uma infecção por *K. pneumoniae* apresenta maior prevalência em imunocomprometidos, jovens e idosos. Devido ao fato dessa bactéria possuir de forma intrínseca inúmeros fatores de virulência, sua instalação em um organismo é facilitada. Apresenta cápsula que atua como fator antifagocitário além de adesinas e fímbrias que facilitam o estabelecimento da infecção, por facilitarem a fixação do patógeno nos tecidos (Bellich, B., Lagatolla, C., Rizzo, R., D'Andrea, M. M., Rossolini, G. M., & Cescutti, P. 2020; Karampatakis, T., Tsergouli, K., & Behzadi, P. 2023).

Gradativamente, infecções por *K. pneumoniae* vem se tornando de mais difícil tratamento, uma vez que as resistências aos fármacos como aos carbapenêmicos vem se disseminando de forma alarmante em ambientes hospitalares e comunitários por via plasmidial. (Pendleton, J. N., Gorman, S. P., & Gilmore, B. F. 2013; Kot, B., Piechota, M., Szweda, P., Mitrus, J., Wicha, J., Grużewska, A., & Witeska, M., 2023)

A resistência aos fármacos antimicrobianos apresentados por essa espécie é um problema global. As enzimas  $\beta$ -lactamase de espectro estendido (ESBL) e as carbapenemases acabam esgotando as opções terapêuticas, o que eleva as altas taxas de mortalidade, observadas em infecções por *K. pneumoniae*. Fármacos eficazes como polimixinas além de apresentarem significativa toxicidade, não são de fácil acesso para todos, o que pode ser desfavorável ao tratamento (De Oliveira, D. M., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N., Schembri, M. A., Beatson, S. A., & Walker, M. J. 2020).

As diferentes carbapenemases oriundas das cepas de *K. pneumoniae* representam o principal mecanismo de resistência dessas bactérias. As cepas *K. pneumoniae carbapenemase* (KPC) apresentam extensos fenótipos para resistência aos antimicrobianos aliado a sua capacidade de ser transferidas para outras bactérias acaba contribuindo para o panorama das multirresistências (Bellich, B., Lagatolla, C., Rizzo, R., D'Andrea, M. M., Rossolini, G. M., & Cescutti, P., 2020).

Além da KPC outros genes podem ser transferidos entre bactérias gram-negativas, inclusive de espécies diferentes. O gene *blaOXA*, é responsável por codificar uma enzima denominada oxacilinase que apresenta amplo espectro de inativação frente a antimicrobianos. O gene *blaNDM*, codifica a enzima *New Delhi Metalobetalactamase*. Essas enzimas apresentam extensa ação neutralizantes de antimicrobianos contando com variações genéticas que aumentam a abrangência de ação. Todas podendo serem transmitidas via plasmidial (Blair, J. M., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J., 2015; Pourgholi, L., Farhadinia, H., Hosseindokht, M., Ziaee, S., Nosrati, R., Nosrati, M., & Boroumand, M., 2022).

### **3.3.4 *Acinetobacter baumannii***

Se trata de uma bactéria gram-negativa, com morfologia cocobacilar e inatividade fermentativa. Uma infecção por *A. baumannii* ocorre geralmente em pacientes que estão por algum tempo em ambientes nosocomiais. Desta forma, apresenta caráter oportunista infectando com frequências pacientes com lesões por queimaduras, em ventilação mecânica, além do trato urinário de pacientes com sondas. (Zhu, W., Chu, Y., Zhang, J., Xian, W., Xu, X., & Liu, H., 2020).

Esta espécie de bactéria apresenta alta capacidade de resistência em ambientes. Assim, pode permanecer por meses em ambientes com variações de PH, temperatura e restrições nutritivas. Dessa forma, é uma bactéria capaz de contaminar objetos se disseminado através de fômites em ambientes de saúde, como centros de terapia intensiva (CTI) (Vila, J., Martí, S., & Sanchez-Céspedes, J., 2007; Mea, H. J., Yong, P. V. C., & Wong, E. H., 2021). Essa espécie apresenta maior capacidade de sobreviver nas extremidades dos dedos, por apresentar espessamento do espaço periplasmático da sua parede celular, o

que promove a capacidade de resistir ao ressecamento possibilitando a contaminação cruzada entre pacientes por se manter viável (Houang, E. T., Sormunen, R. T., Lai, L., Chan, C. Y., & Leong, A. S., 1998; Simpson, B. W., Nieckarz, M., Pinedo, V., McLean, A. B., Cava, F., & Trent, M. S., 2021).

Em se tratando de mecanismos de resistências a antimicrobianos *A. baumannii* apresenta por si só resistência intrínseca a algumas classes de antimicrobianos, como bombas de efluxo para alguns dos principais fármacos antimicrobianos. A partir de 2011 a 2016 ocorreu um rápido crescimento na identificação de isolados de *A. baumannii* portadores de resistência a carbapenêmicos, se tornando uma das maiores ameaças à saúde pública global no âmbito da infectologia (De Oliveira, D. M., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N., Schembri, M. A., Beatson, S. A., & Walker, M. J., 2020).

De acordo com a OMS, o gênero *Acinetobacter* é considerado o mais relevante em termos de espécies com perfil de resistência em comparação com outros membros do painel ESKAPEE. Isso se deve a sua alta prevalência de isolados extensivamente resistentes aos antimicrobianos (XRA), representando um grande risco em ambientes hospitalares (Dehbanipour, R., & Ghalavand, Z., 2022).

### **3.3.5 *Pseudomonas aeruginosa***

Se trata de uma bactéria gram-negativa, com morfologia bacilar, que apresenta motilidade, graças à presença de um único flagelo, em relação a disposição de oxigênio é anaeróbica facultativa, podendo se replicar muito bem em ambientes de microaerofilia (Davies, J. C., 2002; Qin, S., Xiao, W., Zhou, C., Pu, Q., Deng, X., Lan, L., ... & Wu, M., 2022).

Patógeno amplamente disseminado em ambientes aquáticos, *P. aeruginosa* é um microrganismo patogênico para humanos. Embora raramente acometa indivíduos saudáveis, essa bactéria apresenta altos índices de contaminação de pacientes portadores de desordens imunológicas e de doenças respiratórias crônicas como a fibrose cística, sendo um patógeno oportunista (De Oliveira, D. M., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N., Schembri, M. A., Beatson, S. A., & Walker, M. J., 2020). Mundialmente é responsável por cerca de 10% das infecções em ambientes nosocomiais e gradativamente vem-se aumentando o

isolamento dessa bactéria em casos de infecções comunitárias (De Oliveira, D. M., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N., Schembri, M. A., Beatson, S. A., & Walker, M. J., 2020).

Metabolicamente tem a capacidade de extrair nutrientes de diversas fontes orgânicas, incluindo hidrocarbonetos como diesel e por isso essa bactéria tem capacidade de se estabelecer em ambientes extremos, o que facilita sua cadeia de infecção em ambientes hospitalares (Pendleton, J. N., Gorman, S. P., & Gilmore, B. F., 2013). Possui também notória capacidade de formação de biofilmes em superfícies, possibilitando sua instalação na superfície de dispositivos médicos (López-Jácome, L. E., Fernández-Rodríguez, D., Franco-Cendejas, R., Camacho-Ortiz, A., Morfin-Otero, M. D. R., Rodríguez-Noriega, E., ... & Garza-González, E., 2022; Qin, S., Xiao, W., Zhou, C., Pu, Q., Deng, X., Lan, L., ... & Wu, M., 2022).

Estes patógenos apresentam ampla gama de mecanismos de ação frente a agentes antimicrobianos. Uma característica comumente observada para *P. aeruginosa* são as alterações de permeabilidade da membrana que resultam em resistência ao farmaco Imipenem. Esta resistência ocorre através da perda ou alteração de uma porina externa denominada OprD que é o principal receptor para a internalização do fármaco (Poole, K, (2011).; Kiani, M., Astani, A., Eslami, G., Khaledi, M., Afkhami, H., Rostami, S., ... & Zandi, H. 2021).

Além disso, diferentes cepas dessa espécie podem apresentar até doze diferentes tipos de bombas de efluxo do tipo *Resistance Nodulation Division* que conferem resistência a uma ampla quantidade de antimicrobianos como  $\beta$ -lactâmicos (Hocquet, D., Plésiat, P., Dehecq, B., Mariotte, P., Talon, D., & Bertrand, X., 2010; Rahbar, M., Hamidi-Farahani, R., Asgari, A., Esmailkhani, A., & Soleiman-Meigooni, S., 2021).

Além dos mecanismos físicos de resistência, cepas de *P. aeruginosa* contam com mecanismos genéticos enzimáticos para neutralizar a ação de antimicrobianos de amplo espectro. Cepas dessa espécie podem carregar consigo genes do tipo ESBL, *blaKPC*, entre outros, conferindo assim característica de multirresistente (Wolter, D. J., Kurpiel, P. M., Woodford, N., Palepou, M. F. I., Goering, R. V., & Hanson, N. D., 2009; Halat, D. H., & Moubareck, C. A., 2022).

### 3.3.6 *Enterobacter spp.*

Este gênero compreende um grupo de bactérias gram-negativas, móveis em formato de bastão. Muitas espécies deste gênero estão comumente relacionadas a infecções de trato respiratório e geniturinário. No entanto, os quadros mais graves e de maior mortalidade ocorrem quando a bactéria atinge as vias hematogênicas e se dissemina pelo corpo. Em ambientes nosocomiais onde o fluxo de indivíduos enfermos é aumentando, há favorecimento da disseminação dessas bactérias (Davin-Regli, A., Lavigne, J. P., & Pagès, J. M., 2019).

Cepas de espécies multirresistentes de *Enterobacter* são uma realidade global. Bactérias desse gênero podem apresentar a capacidade de carregar os principais genes: KPC, Oxacilinase (OXA) e ESBL o que confere resistência aos fármacos mais utilizados na prática clínica (Gomez-Simmonds, A., Annavajhala, M. K., Wang, Z., Macesic, N., Hu, Y., Giddins, M. J., ... & Uhlemann, A. C., 2018). Existem poucas opções terapêuticas eficazes, ficando restrito ao uso de colistina, tigeciclina e as polimixinas como última alternativa contra esses patógenos (Pendleton, J. N., Gorman, S. P., & Gilmore, B. F., 2013; Tompkins, K., & van Duin, D., 2021).

Até 2005, cerca de 99,9% das cepas de *Enterobacter* apresentavam sensibilidade aos carbapenêmicos. No entanto, atualmente essa realidade não é mais observada, uma vez que no contexto global já se é possível observar relatos de cepas resistentes em todos os órgãos da OMS (De Oliveira, D. M., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N., Schembri, M. A., Beatson, S. A., & Walker, M. J., 2020).

### 3.3.7 *Escherichia coli*

Esta espécie de bactéria vem sendo informalmente incorporada ao grupo de patógenos ESKAPE. Essa inclusão se justifica pela notável habilidade da bactéria em adquirir genes de resistência, e sua elevada ocorrência em infecções do trato urinário, além da sua capacidade de penetrar na corrente sanguínea e disseminar-se pelo organismo, desencadeando quadros sépticos.



Assim, este acrônimo passou a ser recentemente referido como ESKAPEE (Ruekit, S., Srijan, A., Serichantalergs, O., Margulieux, K. R., Mc Gann, P., Mills, E. G., ... & Swierczewski, B. E., 2022).

Nas últimas décadas, várias estirpes multirresistentes de *E. coli* vem sendo observadas pelo mundo. As cepas ST131 e ST95 são exemplos uropatogênicas multirresistentes (Li Petri, G., Holl, R., Spanò, V., Barreca, M., Sardo, I., & Raimondi, M. V., 2023).

Cepas resistentes apresentam capacidade de neutralizar a ação das principais classes de antimicrobianos incluindo as aminopenicilinas, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, cefalosporinas e os carbapenêmicos (De Oliveira, D. M., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N., Schembri, M. A., Beatson, S. A., & Walker, M. J., 2020).

O fato de *E. coli* conseguir receber e transferir genes de resistência a outros membros do grupo *Enterobacterales* faz com que este seja um ótimo vetor de genes de resistência (De Oliveira, D. M., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N., Schembri, M. A., Beatson, S. A., & Walker, M. J., 2020).

Existem várias cepas de *E. coli* que carregam genes de resistência, como o gene *mcr-1*, que confere resistência à colistina, um antibiótico da classe das polimixinas. Essa resistência é preocupante porque as polimixinas são muitas vezes consideradas uma das últimas opções de tratamento para infecções causadas por bactérias multirresistentes (Rodríguez-Santiago, J., Cornejo-Juárez, P., Silva-Sánchez, J., & Garza-Ramos, U., 2021).

Os genes de resistência, incluindo o *mcr-1*, podem ser transmitidos entre diferentes cepas de *E. coli* e até entre diferentes espécies bacterianas por meio de vetores plasmidiais, como os plasmídeos dos tipos IncI2 e IncX4. Esses plasmídeos podem carregar genes de resistência e serem transferidos horizontalmente entre as bactérias durante processos de conjugação bacteriana, permitindo a disseminação rápida e ampla da resistência a antibióticos (Migura-Garcia, L., González-López, J. J., Martinez-Urtaza, J., Aguirre Sánchez, J. R., Moreno-Mingorance, A., Höfle, U., & Gonzalez-Escalona, N., 2020).

A disseminação do gene *mcr-1* através desses vetores plasmidiais é preocupante, pois pode levar à propagação rápida da resistência à colistina em diferentes populações bacterianas, tornando infecções por *E. coli* ainda mais

difíceis de tratamento (Zhang, S., Huang, Y., Yang, G., Lei, T., Chen, M., Ye, Q., ... & Wu, Q., 2021).

### **3.4 O indol como esqueleto para a síntese de compostos farmacologicamente ativos**

Por meio da síntese de compostos orgânicos, é viável alcançar uma extensa variedade de moléculas com potencial terapêutico. Dentro desse campo, os compostos heterocíclicos emergem como uma valiosa fonte para a produção de novas moléculas bioativas, desempenhando um papel crucial no avanço e na criação de novos fármacos com propriedades terapêuticas (Zhang, S., Huang, Y., Yang, G., Lei, T., Chen, M., Ye, Q., ... & Wu, Q., 2021.; KALARIA, P. N., KARAD, S. C., & RAVAL, D. K., 2018; Kalaria, P. N., Karad, S. C., & Raval, D. K., 2018; Ebenezer, O., Jordaan, M. A., Carena, G., Bono, T., Shapi, M., & Tuszynski, J. A., 2022; Li Petri, G., Holl, R., Spanò, V., Barreca, M., Sardo, I., & Raimondi, M. V., 2023).

Em razão destes compostos heterocíclicos apresentarem algum heteroátomo, como oxigênio, nitrogênio e ou enxofre em suas moléculas, se tem a possibilidade da formação de ligações de hidrogênios. Tal constituição possibilita assim interações com biomoléculas como sítios ativos formando ligações estáveis. Além disso, contribui também na solubilidade do fármaco, regulando a lipossolubilidade e potencializando a solubilidade em meio aquoso, melhorando as propriedades farmacológicas para fármacos cujo sítio de ação sejam ambientes hidrofílicos. Com isso, as estruturas heterocíclicas são visadas pela indústria farmacêutica na produção de inúmeros insumos ativos para as mais variadas aplicações farmacológicas (Wan, Y., Li, Y., Yan, C., Yan, M., & Tang, Z., 2019).

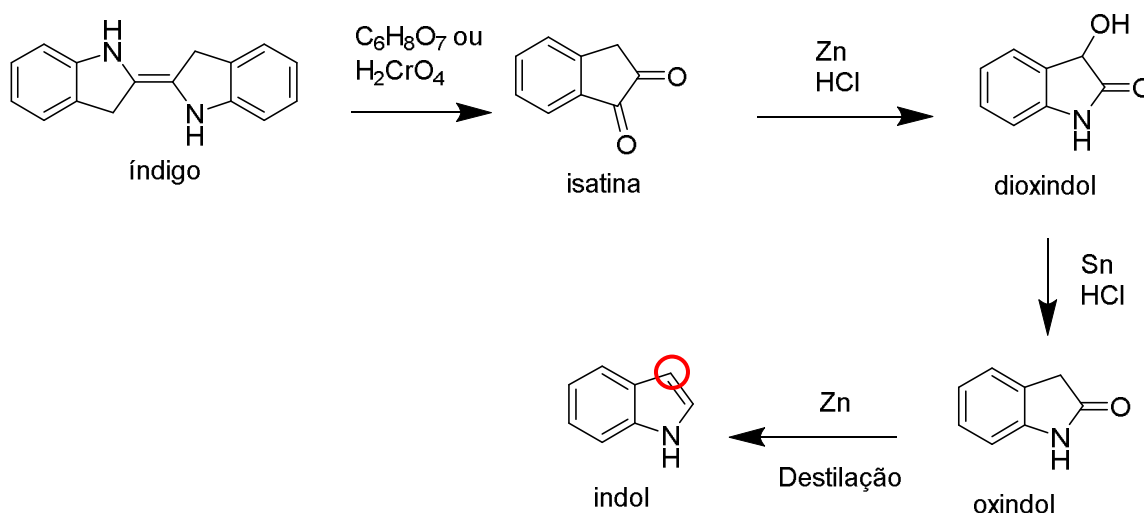
O indol se destaca como sendo interessante do ponto de vista farmacológico. Este fato é decorrente de sua estrutura privilegiada que apresenta esqueleto molecular com as características de atuar de diversas formas, como: cofator enzimático, mimese de biomoléculas e interagir com receptores celulares devido sua estrutura semelhante às encontradas em organismos biológicos.

Grupamentos funcionais podem ser sintetizados a partir do esqueleto indólico permitindo a construção de amplas bibliotecas de compostos com

extensas aplicações biotecnológicas (Vo, Q. V., Trenerry, C., Rochfort, S., Wadeson, J., Leyton, C., & Hughes, A. B., 2014).

O indol é uma molécula onde um anel pirrólico está fundido a um anel benzênico. O nitrogênio presente em sua estrutura apresenta conformação plana e seus elétrons participam do sistema aromático. Assim, de acordo com a regra de Hückel, o indol é considerado uma molécula aromática pois apresenta em sua composição um total de 10 elétrons pi, distribuídos em 8 ligações duplas e um par não ligantes no nitrogênio do anel pirrol (Chen, J., & Xie, S., 2018).

Os estudos com o Indol datam de meados do século XIX, a partir dos experimentos com o corante índigo Bayer e Knop inicialmente reduziram o índigo ao indol (**Figura 1**) (Nagendrappa, G., 2014).

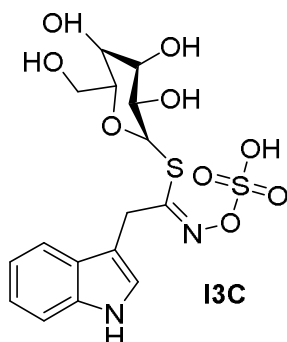


**Figura 1.** Rota sintética de preparação do indol (1) a partir do índigo.

O indol (1) apresenta a capacidade de sofrer substituição eletrofílica aromática na posição 3 do anel pirrol, através de mecanismos como a reação de Vilsmeier-Haack. A possibilidade de o indol sofrer substituição eletrofílica na posição 3 (destacada em vermelho) viabiliza a adição de grupos eletrofílicos à sua estrutura, originando diversos compostos derivados do indol (Xue, J., Zhang, Y. S., Huan, Z., Yang, J. D., & Cheng, J. P. 2022).

Moléculas derivadas do indol podem ser encontradas em alguns produtos naturais, atuando como metabólitos ativos em plantas. Moléculas como os glicosinolatos apresentam nas plantas inúmeras funções, podendo estar presentes em respostas de defesa imunológica vegetal. O indol-3-carbinol **I3C** é um glicosinolato originado da decomposição do indol-3-metil glicosinolato por

ação catalítica da enzima mirosinase (figura 2). Diversos estudos relatam o potencial do **I3C** como agente antitumoral, atuando frente às células de tumores de próstata, cólon e mama (Katz, E., Nisani, S., & Chamovitz, D. A., 2018). Um estudo *in vitro* buscou avaliar a ação do **I3C** frente a linhagens de células epiteliais tumorais (MCF10CA1a) e não tumorais (MCF10A). Foi relatado que o **I3C** foi nocivo à linhagem tumoral levando as células a um estado apoptótico, o que não foi observado na linhagem não tumoral (Rahman, K. W., Aranha, O. P., & Sarkar, F. H., 2003). Além disso, outros estudos descreveram que os mecanismos por trás da ação antitumoral do **I3C** (Figura 2), ainda não foram bem elucidados, mas suas propriedades de induzir autofagia de células tumorais de mamíferos é evidentemente uma dessas (Nakamura, Y., Yogosawa, S., Izutani, Y., Watanabe, H., Otsuji, E., & Sakai, T., 2009; Galluzzi, L., De Santi, M., Crinelli, R., De Marco, C., Zaffaroni, N., Duranti, A., ... & Magnani, M., 2012).

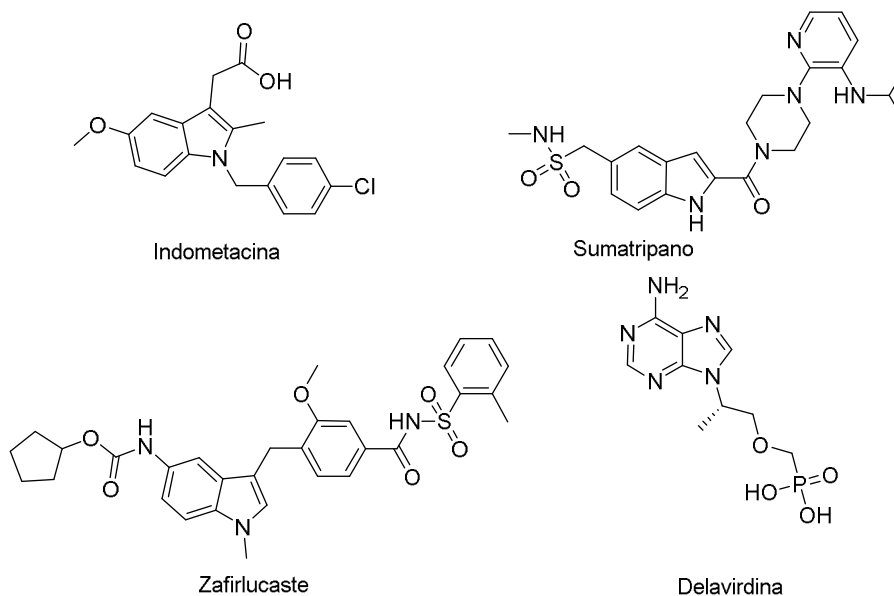


**Figura 2.** indol-3-metil glicosinolato I3C.

Outras propriedades atribuídas a derivados indólicos foram relatadas (Zhang, N., Turpoff, A., Zhang, X., Huang, S., Liu, Y., Almstead, N., ... & Karp, G. M., 2016; Silveira, C. C., Mendes, S. R., Soares, J. R., Victoria, F. N., Martinez, D. M., & Savegnago, L., 013).

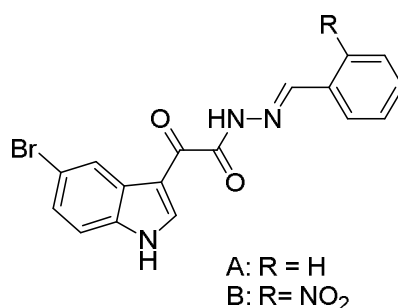
Fármacos indólicos estão na lista dos mais comercializados do mundo (Naim, M. J., Alam, O., Alam, J., Bano, F., Alam, P., & Shrivastava, N., 2016). Por exemplo, sumatriptano: utilizada no tratamento de quadros de enxaqueca; delavirdina: antiviral empregado como inibidor de transcriptase reversa do vírus imunodeficiência humana (HIV); indometacina: anti-inflamatório não esteroideal indicado para o tratamento de artrites e outros processos inflamatórios; zafirlucaste: antagonista de receptores dos leucotrienos que inibe o processo de

bronco constipação sendo utilizado para o tratamento de asma brônquica (**Figura 3**) (Naim, M. J., Alam, O., Alam, J., Bano, F., Alam, P., & Shrivastava, N., 2016).



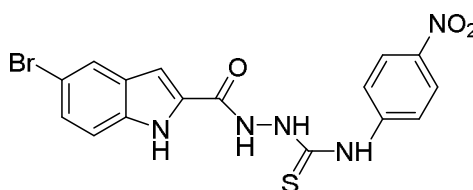
**Figura 3.** Exemplos de derivados indólicos comercialmente disponíveis como fármacos.

Compostos derivados do 5-bromoindol são descritos como promissores na síntese de moléculas bioativas. Rudavath et al. (2018) avaliaram a ação antitumoral de compostos derivados do 5-bromoindolil **A** e **B** (**Figura 4**), através de ensaio de citotoxicidade em células de linhagem tumoral. Os compostos exibiram uma atividade antitumoral potente nas linhagens celulares de câncer HL60 e A549, demonstrando valores de IC<sub>50</sub> de 3.913  $\mu\text{M}$  e 4.838  $\mu\text{M}$ , respectivamente. Esses valores foram comparados com os da cisplatina, um fármaco padrão, que apresentou valores de IC<sub>50</sub> de 27  $\mu\text{M}$  e 3  $\mu\text{M}$ , respectivamente.



**Figura 4.** 5-Bromoindolil arilceto hidrazida **A** e **B**.

Por outro lado, Hassan et al. (2023) investigaram a atividade anticâncer dos derivados do 5-bromoindol-2-hidrazina (**Figura 5**), os quais demonstraram capacidade de bloquear a tirosina quinase (TKI) nos receptores do fator de crescimento epidérmico EGFR (*epidermic growth factor receptor*). Esses receptores são proteínas de transmembrana com atividade de quinase citoplasmática, desempenhando um papel crucial na transdução de sinais de crescimento do meio extracelular para o meio intracelular. Esse bloqueio resultou na interrupção do ciclo celular das células cancerosas e na indução da apoptose, sem afetar as células normais.



**Figura 5.** 5-Bromoindol-2-nitrofenil-hidrazina.

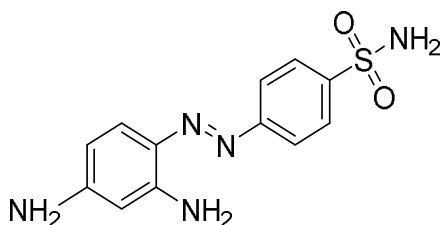
### 3.5 Sulfonamidas

Entre os antimicrobianos disponíveis estão as sulfonamidas, que são fármacos antimicrobianos sintéticos com atividade bacteriostática e bactericida (Wilden, J. D., 2010). As drogas sulfa, desde a sua introdução no mercado no século 20, vem sendo utilizadas não apenas no tratamento de infecções bacterianas, mas para inúmeras outras infecções e disfunções humanas, tais como, infecções fúngicas, virais, parasitárias, atividade anti-inflamatória, antagonista não seletivo de receptor de vasopressina, entre outras atividades (Kołaczek, A., Fusiarz, I., Ławecka, J., & Branowska, D., 2014).

O emprego das sulfonamidas para o tratamento de infecções bacterianas é amplamente difundido no mundo, sendo, também muito utilizado frente a infecções veterinárias (Chen, J., & Xie, S., 2018). Historicamente chamadas de “sulfas” foi a primeira classe de antimicrobiano quimioterápico de êxito na prática médica para o tratamento de bactérias, fungos e protozoários (Ibrahim, H. S., Eldehna, W. M., Abdel-Aziz, H. A., Elaasser, M. M., & Abdel-Aziz, M. M., 2014).

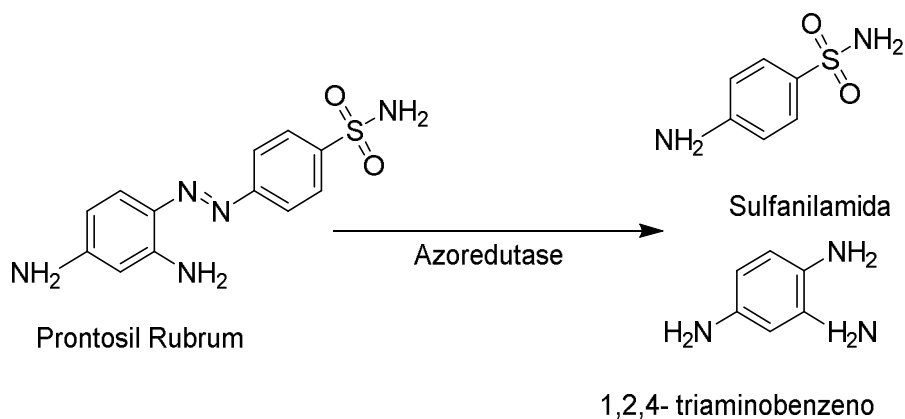
Em 1935 Gerhard Domagk publicou o artigo com o título “*A contribution to chemotherapy for bacterial infections*”, onde relata a atividade antibacteriana

do *Prontosil rubrum*, nome dado ao composto 4-[(2,4-diaminofenol) azo] benzeno sulfonamida (**Figura 6**), cujo nome comercial rubrum vem de sua cor avermelhada e seu emprego inicial destinado à coloração de bactérias. A síntese do composto foi inicialmente descrita por Mietzsch e Klarer em 1932 (Azevedo-Barbosa, H., Dias, D. F., Franco, L. L., Hawkes, J. A., & Carvalho, D. T., 2020).



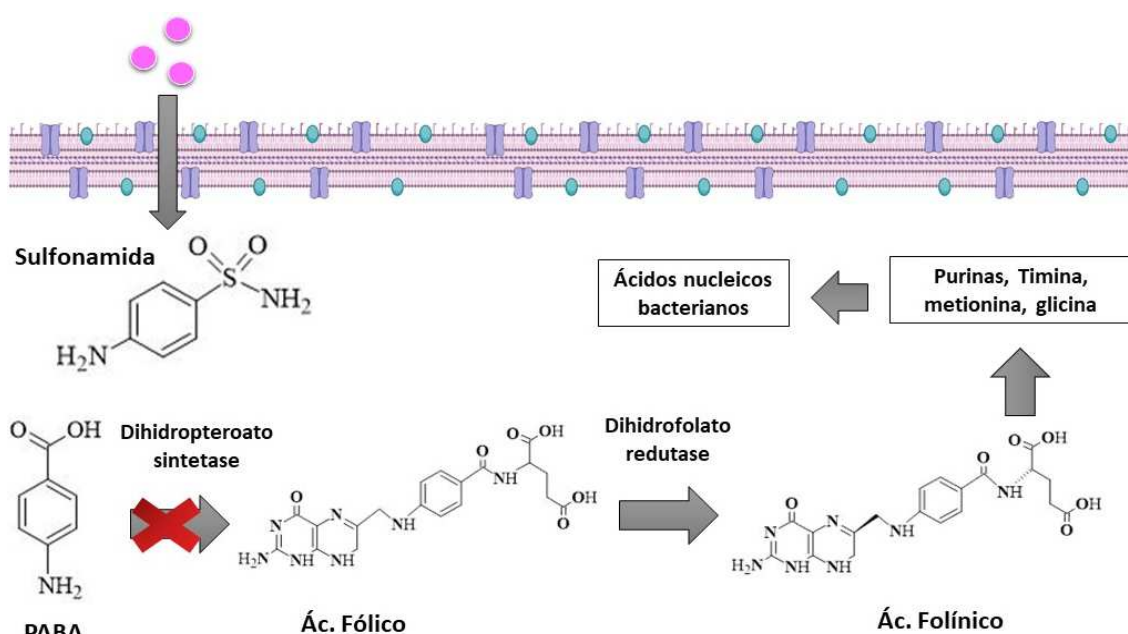
**Figura 6.** Prontosil rubrum, antibacteriano utilizado inicialmente para coloração de bactérias.

O prontosil rubrum é um composto contendo grupo azo ( $-N=N-$ ). A compreensão que as sulfonamidas são compostos ativos contra bactérias veio inicialmente do estudo de Tréfouël *et al.* 1935 (Gillette, J. R., 1971) onde observou *in vitro* que a enzima azoredutase realiza redução do grupo azo do *Prontosil Rubrum* em um grupamento amina ( $-NH_2$ ). Dessa forma, produzindo um metabólito ativo a sulfanilamida, uma sulfonamida e 1,2,4 -triaminobenzeno como produto secundário (**Figura 7**) (Stork, W., 2005).



**Figura 7.** Biotransformação do Prontosil Rubrum.

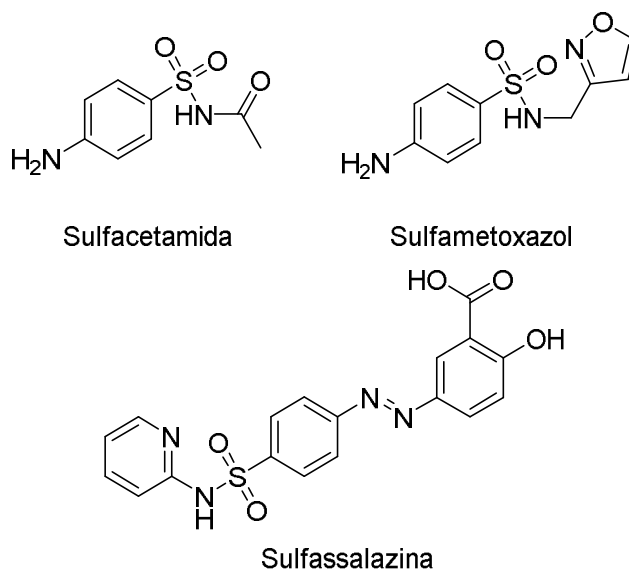
A atividade bacteriostática das sulfonamidas de primeira geração, como a 4-aminobenzenosulfonamida, ocorre por competição com o ácido para-amino benzoico (PABA). Devido à semelhança molecular entre o fármaco e o PABA ocorre interferência na via de síntese de ácidos nucleicos, pois o ácido fólico é essencial para a síntese das purinas, timina e metionina em bactérias. Tal mecanismo se dá através da interrupção da atividade da enzima dihidro-pteroato sintetase que origina o 7,8-diidropteroato e conseqüentemente a ação catalítica da enzima dihidrofolato sintetase resulta no ácido tetrahidrofólico, como demonstrado no **(Figura 8)** (Richey, D. P., & Brown, G. M., 1969).



**Figura 8.** Ação da 4-aminobenzenosulfonamida.

Perturbações na síntese dos ácidos nucleicos acabam impedindo a multiplicação da célula até sua apoptose, além disso possibilita a inativação do patógeno pela ação do sistema imunológico do hospedeiro (Ait Lahcen, A., & Amine, A., 2018). Inúmeros fármacos antimicrobianos contendo o grupo sulfonamida são descritos. Entre estes, os mais utilizados são a Sulfacetamida, Sulfametoxazol e Sulfassalazina, **(figura 9)** (Baran, W., Adamek, E., Ziemiańska, J., & Sobczak, A., 2011).





**Figura 9.** Sulfonamidas como fármacos antimicrobianos.

Devido ao surgimento de cepas resistentes, as sulfonamidas raramente são utilizadas de forma isolada para o tratamento de infecções bacterianas. A sua associação de trimetoprim-sulfametoxazol possibilitou que o fármaco apresentasse novamente atividade antibacteriana (Tenorio, G., & Carranza, R. R., 1976).

Com a descoberta da atividade biológica das sulfonamidas diversas variações químicas foram sintetizadas, para as mais variadas funções, incluindo entre essas a atividade anticâncer (Rakesh, K. P., Wang, S. M., Leng, J., Ravindar, L., Asiri, A. M., Marwani, H. M., & Qin, H. L., 2018).

### 3.5.1 Farmacocinética, farmacodinâmica das sulfonamidas

No geral as sulfas apresentam uma boa absorção via oral, cerca de 70 a 100% do fármaco é absorvido por via gastrointestinal (Korolkovas, A., & França, F. F. D. A. C. D. F., 2006). Além disso, as sulfonamidas também podem ser administradas via intravenosa em pacientes que apresentam restrições quanto ao uso via oral. Por via tópica seu uso é muito restrito a casos de queimados onde é usado a sulfadiazina de prata a qual previne a sepse causada por colonização de patógenos bacterianos nos ferimentos de queimaduras (Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., & Champe, P. C., 2006).

A distribuição das sulfonamidas é feita a partir da via hematogênica no qual as moléculas do fármaco se ligam à albumina sérica. A sua forma conjugada a proteínas plasmáticas pode ser evidenciada a uma proporção de 15% a 90. Assim, obtém-se um fenômeno de aumento do tempo de meia-vida do fármaco (Prescott, J. F., 2013).

A força da ligação depende da constante de ionização ( $pK_a$ ) do fármaco. Quando o  $pK_a$  do fármaco é baixo ela se liga mais fortemente à albumina. As sulfonamidas têm uma boa distribuição através dos líquidos corpóreos, tendo uma boa difusão em água (Prescott, J. F., 2013). Dessa forma, apresenta a capacidade de atingir espaços como as meninges e a placenta, importantes sítios se tratando de infecções bacterianas de difícil tratamento (Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., & Champe, P. C., 2006).

No fígado as sulfonamidas sofrem processo de oxidação de fase I, além de acetilação de fase II e conjugação ao ácido glicuronídeo seguido de hidroxilação aromática. Seus produtos de biotransformação são inertes contra bactérias. No entanto, apresentam um potencial toxigênico significativo, tendo seu uso empregado com cautela principalmente em pacientes com desordens renais (García-Galán, M. J., Díaz-Cruz, M. S., & Barceló, D., 2008).

Nos rins podem levar à formação de cristais por precipitação em determinadas faixas de pH. Esses cristais podem ser fisicamente nocivos ao trato urinário. De forma geral, a excreção das sulfas ocorre por via renal através da filtração glomerular (Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., & Champe, P. C., 2006). Resíduos de sulfonamida ainda podem ser encontrados no leite, pois esses fármacos também são excretados através das glândulas mamárias e se concentram no leite (Raviolo, M. A., Rambla-Alegre, M., Clausell-Tormos, J., Capella-Peiró, M. E., Carda-Broch, S., & Esteve-Romero, J., 2007).

As sulfonamidas se apresentam como um pó branco de aspecto cristalino, com reduzida hidrossolubilidade em solventes aquosos. Apresentam comportamento anfotérico devido ao fato de possuírem grupamentos funcionais mistos, ou seja, ácidos e básicos (Korolkovas, A., & Burckhalter, J. H., 1988). Dessa forma as sulfonamidas se comportam como zwitterions em algumas faixas de pH. O comportamento zwitterions é caracterizado por uma molécula híbrida dipolar. Característica à qual desempenha importância nas propriedades antibacterianas das sulfonamidas (Korolkovas, A., & Burckhalter, J. H., 1988).

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Microrganismos Modelo

Para o estudo, foram empregadas cepas do grupo ESKAPE provenientes da American Type Culture Collection (ATCC), nomeadamente *E. faecalis* (ATCC 29212), *S. aureus* (ATCC 25923), *K. pneumoniae* (ATCC 700603), *P. aeruginosa* (ATCC 27853), *A. baumannii* (ATCC 19606) e *E. aerogenes* (ATCC 13048), conforme descrito por Dala Lana et al., (2019). Além disso, devido a sua importância epidemiológica, *E. coli* (ATCC 25922) também foi incluída na pesquisa.

### 4.2 Síntese dos derivados indólicos

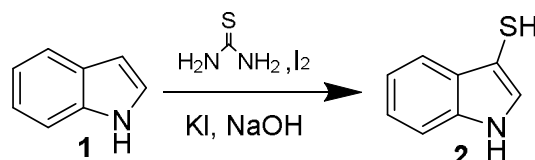
#### Síntese dos compostos derivados do indol (1)

Os compostos foram sintetizados e purificados mediante o uso de reagentes e solventes adquiridos comercialmente. Após a conclusão dos procedimentos de síntese, os compostos foram purificados e avaliados por meio de cromatografia em camada delgada (CCD) em placas de sílica gel 60G F-254. A visualização foi realizada sob luz UV (256 nm). Em seguida, procedeu-se à cromatografia flash, utilizando colunas de sílica gel 60 (230-400 mesh) e um sistema de eluentes apropriados.

Os espectros de RMN-<sup>1</sup>H foram adquiridos em um equipamento Bruker Avance III 400 MHz, empregando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno e CDCl<sub>3</sub> como solvente.

#### Síntese do 1*H*-indol-3-tiol (2)

Inicialmente, a reação ocorreu entre 5,12mmol de indol (1) e 5,12mmol de tiourea em 12mL de metanol, sendo essa solução tratada com uma mistura de 5,12 mmol de iodo e 5,12 mmol de iodeto de potássio em 12 mL de água, adicionada gota a gota (**Figura 10**) adaptado de Rocha, A., Marques, M. M. B., & Lodeiro, C., 2009.



**Figura 10.** Síntese do 3-tio-indol (2).

A solução foi submetida à agitação constante, utilizando-se um agitador magnético à temperatura ambiente por um período de 4 horas e 30 minutos. Posteriormente, foram adicionados 8 mL de uma solução de NaOH 2M ao meio líquido, e o balão foi colocado em um sistema de refluxo a  $78 \pm 5$  °C, sendo mantido nessa condição por 40 minutos para eliminar o metanol, seguido de rotaevaporação.

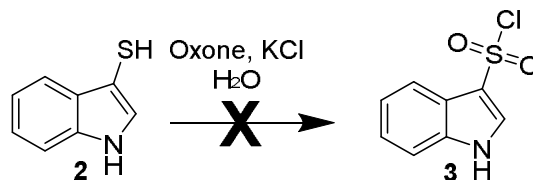
Ao final desse período, foram adicionados 10 mL de HCl 6M. Após, foi realizada a adição de uma porção suficiente de sulfato de sódio anidro para formação de um corpo de fundo de sulfato de sódio anidro. Em seguida, o produto foi filtrado e seco em bomba, resultando em um sólido de coloração amarelada com odor característico devido ao grupamento tio, corroborando as descrições de Rocha, Marques & Lodeiro (2009). O rendimento variou entre 78% e 89%. Um teste de ponto de fusão (PF) foi conduzido no sólido, situando-se entre 99 e 100 °C.

O produto final foi avaliado inicialmente utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (EtOAc) na proporção de 1:1, acrescida de uma gota de isopropanol e revelada em placas de sílica gel 60G F-254. Como controles, foram utilizados indol, tioureia e tioindol (obtidos da biblioteca do grupo). Para a visualização, foi empregada luz UV (com comprimento de onda de 256 nm), sendo observado o consumo do reagente de partida através da fraca marcação referente ao indol, e surgimento de uma marcação na posição referente ao tioindol.

### **Síntese do cloreto de 1H-indol-3-sulfonila (3)**

A reação, seguindo a metodologia proposta por Madabhushi e colaboradores (2014), foi iniciada adicionando 0,15 g, (1,0 mmol) de tioindol **2** a um balão reacional contendo 3 mL de água, adjunto à 0,07 g (1,0 mmol) de KCl. Em seguida, foram adicionados 1,9 g (2,5 mmol) de oxone. A reação foi

acompanhada a cada 5 minutos por CCD, até que se tivesse o consumo total do reagente de partida em 20 minutos, tendo como padrão de cromatografia o tioindol, utilizando como solvente Hexano/EtOAc 7:3 acrescido de uma gota de EtOH isopropílico (**Figura 11**).



**Figura 11.** Proposta de síntese dos cloro-sulfonil-indol (3).

### 4.3 Aspectos éticos

Este estudo dispensa a apreciação de comitês de ética, uma vez que, apenas serão utilizadas cepas ATCC no processo.

### 4.4 Análise estatística

O presente projeto dispensa a realização de testes estatísticos uma vez que a metodologia adotada não utiliza essa ferramenta para análise dos dados gerados.

### 4.5 Avaliação da Concentração inibitória mínima (MIC)

Para a determinação da MIC foi empregada a técnica de avaliação adaptada da metodologia descrita no manual do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) m100(2020). O inóculo de trabalho foi preparado em caldo Mueller-Hinton (MH) em tubos cônicos altamente transparentes. Estes tubos foram então incubados em movimento constante a  $36 \pm 1^\circ\text{C}$  por um período de 4 horas, até que ocorresse turvação.

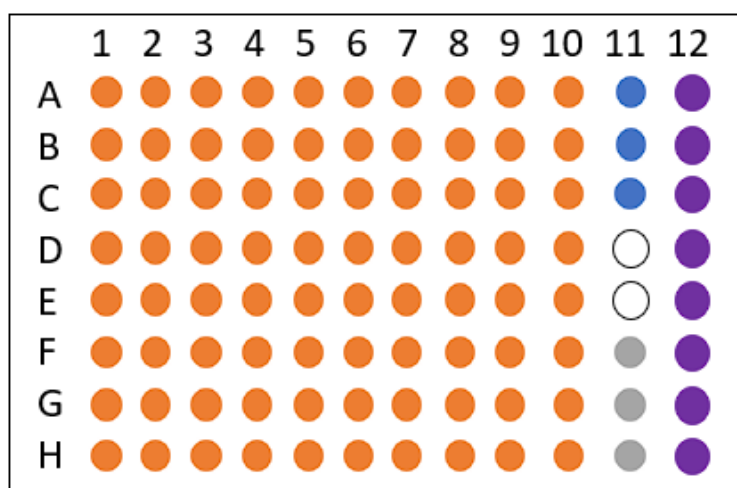
A partir dessa amostra, foi preparado um inóculo de trabalho. Com o objetivo de obter um caldo com cerca de  $10^4$  unidades formadoras de colônia (UFC)/mL  $\pm 1$  log, o inóculo foi ajustado pela adição de caldo MH estéril até a observação de uma absorbância entre 0,08 e 0,13 a 625 nm.

O ensaio para determinar a MIC foi realizado em uma placa de 96 poços de fundo redondo, organizada em 12 colunas e 8 linhas. As colunas foram

numeradas de 1 a 12, e as linhas foram marcadas com letras de A até H. O ensaio foi dividido em três grupos principais: nas colunas de 1 a 10, foi realizado o teste (T); na coluna 11, foram posicionados os controles positivos (CP) nas posições A, B e C, e os controles negativos (CN) nas posições F, G e H; na coluna 12, foi colocado o grupo de antimicrobianos referências (ARF).

O teste foi padronizado para que, ao final da adição dos reagentes, o volume total fosse de 100  $\mu\text{L}$  em cada poço. Na linha A, foi pipetado o primeiro ponto das diluições seriadas, sendo transferidos 95  $\mu\text{L}$  de solução inóculo + 5  $\mu\text{L}$  das moléculas teste nos poços correspondentes ao grupo T e 5  $\mu\text{L}$  de antimicrobianos padrões ampilina (AMP) no grupo AFR. Nos demais poços (linhas B até H) dos grupos T e GAP, foram pipetados 50  $\mu\text{L}$  de solução inóculo. Posteriormente, utilizando uma pipeta multicanal, foram feitas diluições seriadas, transferindo 50  $\mu\text{L}$  da linha A para a linha B, homogeneizando sete vezes, e repetindo esse procedimento até a linha H.

Por fim, as placas foram incubadas por 24 horas a 37 °C. Após esse período, foi realizada a avaliação e determinação da MIC, considerando como a última diluição seriada onde não foi possível observar turvação a olho nu conforme (**Figura 12**).



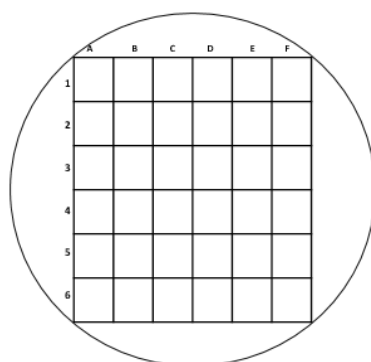
**Figura 12.** Ensaio de MIC conforme os grupos do experimento.

**Legenda:** Laranja: grupo Teste (T); Azul: grupo controle positivo (CP); Cinza: grupo controle negativo (CN) e Roxo: grupo antimicrobiano referência (ARF).

#### 4.6 Avaliação da Concentração bactericida mínima (MBC)

Após o período de incubação para determinar a MIC, foram identificados os poços nos quais não houve crescimento na presença das moléculas em teste. Esses poços foram inoculados em ágar MH, utilizando uma referência de posição conforme (**Figura 13**). As placas foram então incubadas por 24 horas a 37 °C, e posteriormente, foi observada a presença ou ausência de formação de colônias no meio.

A MBC foi então determinada como o ponto no qual não houve formação de colônias quando incubadas em uma subcultura em meio sólido, conforme descrito por (Yamaguchi, N., Satoh-Yamaguchi, K., & Ono, M., 2009).



**Figura 13.** Mapa referência MBC.

#### 4.7 Teste de *Checkerboard* (CK)

Para conduzir o ensaio, foram utilizadas cepas padrões de acordo com os resultados prévios de MIC obtidos. Os antimicrobianos ARF, foram preparados de acordo com as MICs recomendadas pela CLSI, (2020), específicas para a cepa ATCC em estudo.

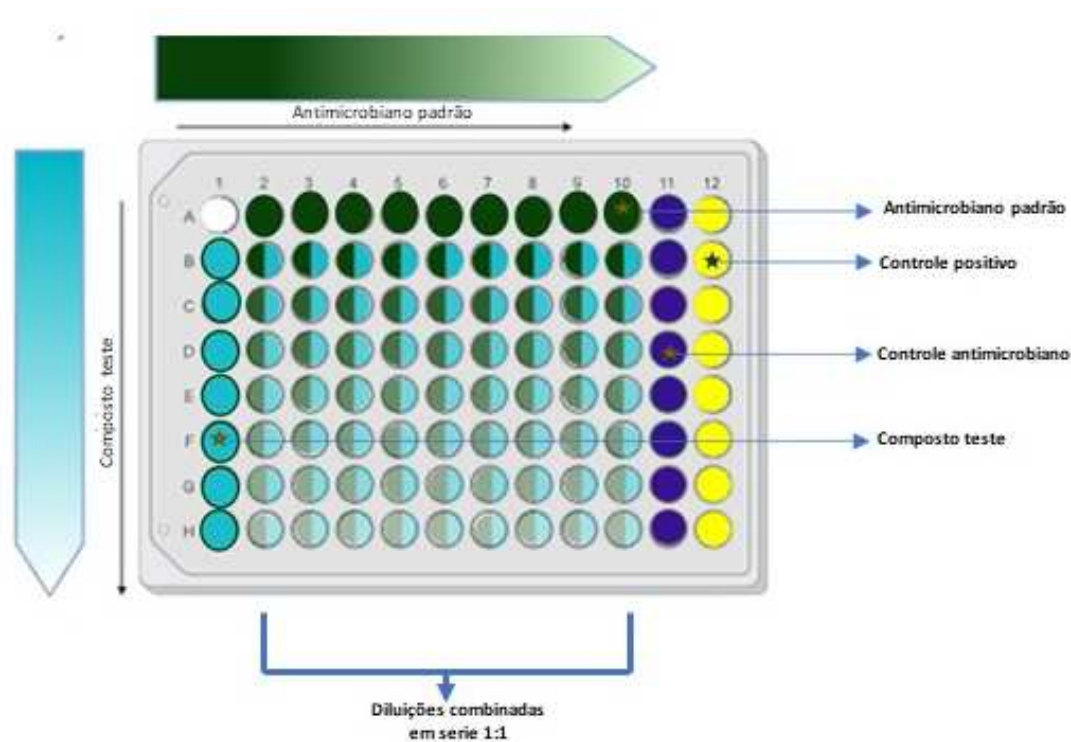
Os antimicrobianos e moléculas sintéticas da biblioteca foram combinados de acordo com a cepa testada: vancomicina (vanco) para bactérias gram-positivas e ampicilina para bactérias gram-negativas.

O presente teste foi adaptado seguindo o ensaio proposto por Kuper et al. (2009). Para o experimento, foram utilizados inóculos corrigidos para atingir uma proporção de  $10^5$  UFC/mL, a partir de um inóculo inicial padronizado com base na escala de McFarlan de 0,5 (equivalente a 0,08 a 0,13 de absorvância em 625 nm), correspondendo a  $10^8$  UFC/mL. Em seguida, foi realizada uma diluição em caldo Mueller-Hinton (MH), conforme descrito por (Kuper, K. M.,

Boles, D. M., Mohr, J. F., & Wanger, A., 2009).

O ensaio foi realizado em uma placa de 96 poços de fundo redondo. Inicialmente, foram pipetados 95  $\mu\text{L}$  do inóculo padrão em cada um dos poços. Em seguida, foram adicionados nos poços de teste e padrões 5  $\mu\text{L}$  da solução contendo os compostos de teste e os antimicrobianos padrões (**Figura 14**).

A concentração foi ajustada de forma que o primeiro poço contivesse uma concentração de 60  $\mu\text{g/mL}$  do antimicrobiano padrão e 250  $\mu\text{g/mL}$  das moléculas em teste. Posteriormente, foi realizada uma diluição seriada, transferindo 50  $\mu\text{L}$  de um poço para o seguinte, repetindo esse procedimento para obtenção das diluições binárias, conforme descrito por (Lorian, V., 2005).



**Figura 14.** Exemplo de placa do teste de CK.

Os resultados obtidos após o período de incubação foram avaliados por meio do cálculo do Índice de Concentração Inibitória Fracionada (ICIF), utilizando o valor da Concentração Inibitória Fracionada (FIC), conforme ilustrado nas (**Figuras 15 e 16**) (Kumar, S. N., Siji, J. V., Nambisan, B., & Mohandas, C., 2012).



Calculo:

$$FIC = \frac{A}{MIC_A}$$

Ex.

$$FIC = 0.05/0.1 = 0.5.$$

**Onde:**

A = MIC do composto combinada.

MIC<sub>A</sub> = MIC do composto isolada.

**Figura 15.** Determinação da FIC.

$$ICIF = FIC_A + FIC_B$$

Ex.

$$ICIF = 0.5 + 0.5 = 1$$

**Onde :**

FIC<sub>A</sub> é a FIC do composto 1.

FIC<sub>B</sub> é a FIC do composto 2.

**Figura 16.** Determinação da ICIF.

Os valores de ICIF foram analisados de acordo com a classificação descrita por Kumar *et al*, 2012, conforme a (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Interações de ICIF de acordo com os valores de CIF.

Interação	ICIF
Sinergismo	ICIF ≤ 0,5
Aditivo	0,5 > ICIF ≤ 1
Indiferente	1 > ICIF ≤ 2
Antagonismo	ICIF > 2

**IFIC:** índice de concentração inibitória fracionada.

## REFERÊNCIAS

ABDULLAH, Nicole; ERDMANN, Oona Salomão; BORGES, Beatriz Essenfelder. The impact of biofilm formation on implantable cardiac devices. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 16, p. e127101623415-e127101623415, 2021.

AIT L, Ab; AMINE, A. Mini-review: recent advances in electrochemical determination of sulfonamides. **Analytical Letters**, v. 51, n. 3, p. 424-441, 2018.

AKOVA, M. Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. **Virulence**, v. 7, n. 3, p. 252-266, 2016.

ALMUTAWIF, Yahya A.; EID, Hamza MA. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of bacterial uropathogens among adult patients in Madinah, Saudi Arabia. **BMC Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, p. 582, 2023.

AL-QAWASMEH, Raed A. et al. Potent antimicrobial activity of 3-(4, 5-diaryl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indole derivatives against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 20, n. 12, p. 3518-3520, 2010.

AL-WABLI, Reem I. et al. Design, synthesis, and antimicrobial activity of certain new Indole-1, 2, 4 Triazole conjugates. **Molecules**, v. 26, n. 8, p. 2292, 2021.

ASHRAF, Kerolos et al. Novel Effective Small-Molecule Antibacterials against *Enterococcus* Strains. **Molecules**, v. 22, n. 12, p. 2193, 2017.

ATES-ALAGOZ, Zeynep et al. Synthesis, Molecular Docking Studies and Antibacterial Activities of Novel Monocationic Indole-benzimidazole Derivatives. **Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 7, p. 699-706, 2021.

AZEVEDO-BARBOSA, Helloana et al. From antibacterial to antitumour agents: a brief review on the chemical and medicinal aspects of sulfonamides. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 19, p. 2052-2066, 2020.

BAHRAMI, Kiumars; KHODAEI, Mohammad M.; SOHEILIZAD, Mehdi. Direct conversion of thiols and disulfides into sulfonamides. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 37, p. 4843-4846, 2010.

BARAN, W., ADAMEK, E., ZIEMIAŃSKA, J., & SOBCZAK, A. Effects of the presence of sulfonamides in the environment and their influence on human health. **Journal of hazardous materials**, v. 196, p. 1-15, 2011.

BARBOUR, P. Michael et al. Discovery and initial structure–activity relationships of N-benzyl tricyclic indolines as antibacterials for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 24, n. 24, p. 5602-5605, 2014.

BBOSA, G. S., MWEBAZA, N., ODDA, J., KYEGOMBE, D. B., & NTALE, M. Antibiotics/antibacterial drug use, their marketing and promotion during the post-antibiotic golden age and their role in emergence of bacterial resistance. **Health**, v. 2014, 2014.

BELLICH, Barbara et al. Determination of the capsular polysaccharide structure of the *Klebsiella pneumoniae* ST512 representative strain KPB-1 and assignments of the glycosyltransferases functions. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 155, p. 315-323, 2020.

BELLIO, Pierangelo et al. New and simplified method for drug combination studies by checkerboard assay. **MethodsX**, v. 8, p. 101543, 2021.

BLAIR, Jessica et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature reviews microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42-51, 2015.

BRIGG, Siobhan et al. Novel indole sulfides as potent HIV-1 NNRTIs. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 26, n. 6, p. 1580-1584, 2016.

BRINKAC, L., VOORHIES, A., GOMEZ, A., & NELSON, K. E. The threat of antimicrobial resistance on the human microbiome. **Microbial ecology**, v. 74, n. 4, p. 1001-1008, 2017.

BROWN, Derek FJ et al. Non-susceptibility trends among enterococci and non-pneumococcal streptococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001–06. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 62, n. suppl\_2, p. ii75-ii85, 2008.

CARVALHO, M. Fernanda NN et al. Ag (I) camphor complexes: Antimicrobial activity by design. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 199, p. 110791, 2019.

CERNICCHI, Giada; FELICETTI, Tommaso; SABATINI, Stefano. Microbial efflux pump inhibitors: a journey around quinoline and indole derivatives. **Molecules**, v. 26, n. 22, p. 6996, 2021.

CHANDAL, Nishtha et al. Efflux pump inhibitory potential of indole derivatives as an arsenal against norA over-expressing *Staphylococcus aureus*. *Microbiology Spectrum*, v. 11, n. 5, p. e04876-22, 2023.

CHEN, Jianfei; XIE, Shuguang. Overview of sulfonamide biodegradation and the relevant pathways and microorganisms. **Science of the Total Environment**, v. 640, p. 1465-1477, 2018.

CHEUNG, Gordon YC; BAE, Justin S.; OTTO, Michael. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 547-569, 2021.

CLSI. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing**. 30<sup>th</sup> ed. CLSI. Supplemente M100. WAYNE, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute;2020.

DALLA LANA, D. F., BATISTA, B. G., DA ROSA MACHADO, G., TEIXEIRA, M. L., DE OLIVEIRA, L. F. S., MACHADO, M. M., & PANDOLFI, E. Design, synthesis, and evaluation of novel 2-substituted 1, 4-benzenediol library as antimicrobial agents against clinically relevant pathogens. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 27, n. 8, p. 1064-1074, 2019.

DAVIES, Jane C. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: pathogenesis and persistence. **Paediatric respiratory reviews**, v. 3, n. 2, p. 128-134, 2002.

DAVIN-REGLI, Anne; LAVIGNE, Jean-Philippe; PAGÈS, Jean-Marie. Enterobacter spp.: update on taxonomy, clinical aspects, and emerging antimicrobial resistance. **Clinical microbiology reviews**, v. 32, n. 4, p. e00002-19, 2019.

DE OLIVEIRA, D. M., FORDE, B. M., KIDD, T. J., HARRIS, P. N., SCHEMBRI, M. A., BEATSON, S. A., WALKER, M. J. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. **Clinical microbiology reviews**, v. 33, n. 3, p. e00181-19, 2020.

DEHBANIPOUR, Razieh; GHALAVAND, Zohreh. Acinetobacter baumannii: Pathogenesis, virulence factors, novel therapeutic options and mechanisms of resistance to antimicrobial agents with emphasis on tigecycline. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 47, n. 11, p. 1875-1884, 2022.

DENISSEN, Julia et al. Prevalence of ESKAPE pathogens in the environment: Antibiotic resistance status, community-acquired infection and risk to human health. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 244, p. 114006, 2022.

DUA, R., SHRIVASTAVA, S., SONWANE, S. K., & SRIVASTAVA, S. K. Pharmacological significance of synthetic heterocycles scaffold: a review. **Advances in Biological Research**, v. 5, n. 3, p. 120-144, 2011.

DUAN, Xinying et al. Synthesis, Antifungal Activity, Cytotoxicity and QSAR Study of Camphor Derivatives. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 8, p. 762, 2022.

EBENEZER, Oluwakemi et al. An overview of the biological evaluation of selected nitrogen-containing heterocycle medicinal chemistry compounds. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 15, p. 8117, 2022.

EJERSSA, Alemseged Workneh; GADISA, Diriba Alemayehu; ORJINO, Teferra Abula. Prevalence of bacterial uropathogens and their antimicrobial susceptibility patterns among pregnant women in Eastern Ethiopia: hospital-based cross-sectional study. **BMC Women's Health**, v. 21, n. 1, p. 291, 2021.

ELSNER, H. A., SOBOTTKA, I., MACK, D., LAUFS, R., CLAUSSEN, M., & WIRTH, R. Virulence factors of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium blood culture isolates. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 39-42, 2000.

FERREIRA, Laisa Borges et al. Anti-Staphylococcus aureus Methicillin-Resistant (MRSA) Activity of a Novel 3-Chalcogenyl Indole. **Scientia Medica**, v. 31, n. 1, p. 4, 2021.

FRIERI, M; KUMAR, K; BOUTIN, A. Antibiotic resistance. **Journal of infection and public health**, v. 10, n. 4, p. 369-378, 2017.

GALLUZZI, Luca et al. Induction of endoplasmic reticulum stress response by the indole-3-carbinol cyclic tetrameric derivative CTet in human breast cancer cell lines. 2012.

GAO, Wei; HOWDEN, Benjamin P.; STINEAR, Timothy P. Evolution of virulence in Enterococcus faecium, a hospital-adapted opportunistic pathogen. **Current opinion in microbiology**, v. 41, p. 76-82, 2018.

GARCÍA-GALÁN, M<sup>a</sup> Jesús; DÍAZ-CRUZ, M. Silvia; BARCELÓ, Damià. Identification and determination of metabolites and degradation products of sulfonamide antibiotics. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 27, n. 11, p. 1008-1022, 2008.

GILLETTE, James R. Reductive enzymes. In: **Concepts in biochemical pharmacology**. Springer, Berlin, Heidelberg, 1971. p. 349-361.

GNANAMANI, Arumugam; HARIHARAN, Periasamy; PAUL-SATYASEELA, Maneesh. Staphylococcus aureus: Overview of bacteriology, clinical diseases, epidemiology, antibiotic resistance and therapeutic approach. **Frontiers in Staphylococcus aureus**, v. 4, p. 28, 2017.

GOMEZ-SIMMONDS, Angela et al. Genomic and geographic context for the evolution of high-risk carbapenem-resistant Enterobacter cloacae complex clones ST171 and ST78. **MBio**, v. 9, n. 3, p. e00542-18, 2018.

HADDAD, Jorge Milhem; FERNANDES, Débora Amorim Oriá. Infecção do trato urinário. **Femina**, v. 47, n. 4, p. 241-244, 2019.

HAILEMARIAM, Mengistu et al. Major bacterial isolate and antibiotic resistance from routine clinical samples in Southern Ethiopia. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-9, 2021.

HALAT, Dalal Hammoudi; MOUBARECK, Carole Ayoub. The Intriguing Carbapenemases of Pseudomonas aeruginosa: Current Status, Genetic Profile, and Global Epidemiology. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 95, n. 4, p. 507, 2022.

HAN, Renru et al. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolated from adult and children patients in China. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 10, p. 314, 2020.

HAN, Yu et al. Application of sulfoximines in medicinal chemistry from 2013 to 2020. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 209, p. 112885, 2021.

HARVEY, Richard A. et al. **Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology**. Philadelphia, 2016.

HASSAN, Omeed M.; KUBBA, Ammar; TAHTAMOUNI, Lubna H. Novel 5-bromoindole-2-carboxylic Acid Derivatives as EGFR Inhibitors: Synthesis, Docking Study, and Structure Activity Relationship. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)**, v. 23, n. 11, p. 1336-1348, 2023.

HOCQUET, Didier et al. Nationwide investigation of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, metallo- $\beta$ -lactamases, and extended-spectrum oxacillinases produced by ceftazidime-resistant Pseudomonas aeruginosa strains in France. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 54, n. 8, p. 3512-3515, 2010.

HOUANG, E. T. et al. Effect of desiccation on the ultrastructural appearances of *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter lwoffii*. **Journal of clinical pathology**, v. 51, n. 10, p. 786-788, 1998.

IBRAHIM, Hany S. et al. Improvement of antibacterial activity of some sulfa drugs through linkage to certain phthalazin-1 (2H)-one scaffolds. **European journal of medicinal chemistry**, v. 85, p. 480-486, 2014.

INMAN, M; MOODY, C. J. Indole synthesis—something old, something new. **Chemical Science**, v. 4, n. 1, p. 29-41, 2013.

IVANOV, Marija et al. Camphor and eucalyptol—Anticandidal spectrum, antivirulence effect, efflux pumps interference and cytotoxicity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 2, p. 483, 2021.

JAIN, Palak; UTREJA, Divya; SHARMA, Poonam. An efficacious synthesis of N-1-, C-3-substituted indole derivatives and their antimicrobial studies. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 57, n. 1, p. 428-435, 2020.

JONES, Barry C. et al. CYP-mediated sulfoximine deimination of AZD6738. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 45, n. 11, p. 1133-1138, 2017.

KALARIA, P. N.; KARAD, S. C.; RAVAL, D. K. A review on diverse heterocyclic compounds as the privileged scaffolds in antimalarial drug discovery. **European journal of medicinal chemistry**, v. 158, p. 917-936, 2018.

KARAMPATAKIS, Theodoros; TSENGOULI, Katerina; BEHZADI, Payam. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Virulence factors, molecular epidemiology and latest updates in treatment options. **Antibiotics**, v. 12, n. 2, p. 234, 2023.

KATZ, Ella; NISANI, Sophia; CHAMOVITZ, Daniel A. Indole-3-carbinol: a plant hormone combatting cancer. **F1000Research**, v. 7, 2018.

KAUR, Jaskirat et al. Recent developments in the synthesis and antimicrobial activity of indole and its derivatives. **Current Organic Synthesis**, v. 16, n. 1, p. 17-37, 2019.

KIANI, Masoumeh et al. Upstream region of OprD mutations in imipenem-resistant and imipenem-sensitive *Pseudomonas* isolates. **Amb Express**, v. 11, n. 1, p. 1-7, 2021.

KOŁACZEK, A., FUSIARZ, I., ŁAWECKA, J., & BRANOWSKA, D. Biological activity and synthesis of sulfonamide derivatives: a brief review. **Chemik**, v. 68, n. 7, p. 620-628, 2014.

KOROLKOVAS, Andrejus; BURCKHALTER, Joseph H. Química farmacêutica. In: **Química farmacêutica**. 1988. p. 783-783.

KOROLKOVAS, Andrejus; FRANÇA, Francisco Faustino de Albuquerque Carneiro de França. Dicionário terapêutico Guanabara. In: **Dicionário terapêutico guanabara**. 2006. p. [300]-[300].

KOT, Barbara et al. Virulence analysis and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolates from hospitalised patients in Poland. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 4448, 2023.

KUMAR, S. Nishanth et al. Activity and synergistic interactions of stilbenes and antibiotic combinations against bacteria in vitro. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 28, n. 11, p. 3143-3150, 2012.

KUPER, Kristi M. et al. Antimicrobial susceptibility testing: a primer for clinicians. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 29, n. 11, p. 1326-1343, 2009.

LACZKOWSKI, Krzysztof et al. Synthesis, in vitro biological screening and molecular docking studies of novel camphor-based thiazoles. **Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 6, p. 600-608, 2014.

LAM, John C.; STOKES, William. The golden grapes of wrath—Staphylococcus aureus bacteremia: a clinical review. **The American Journal of Medicine**, v. 136, n. 1, p. 19-26, 2023.

LEE, Dong Sup; LEE, Seung-Ju; CHOE, Hyun-Sop. Community-acquired urinary tract infection by Escherichia coli in the era of antibiotic resistance. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

LEITÃO, Jorge H. et al. Silver camphor imine complexes: novel antibacterial compounds from old medicines. **Antibiotics**, v. 7, n. 3, p. 65, 2018.

LI PETRI, Giovanna et al. Emerging heterocycles as bioactive compounds. **Frontiers in Chemistry**, v. 11, p. 1202192, 2023.

LI, Dmitriy et al. Dominance of Escherichia coli sequence types ST73, ST95, ST127 and ST131 in Australian urine isolates: a genomic analysis of antimicrobial resistance and virulence linked to F plasmids. **Microbial Genomics**, v. 9, n. 7, p. 001068, 2023.

LI, Zhen-Zhen et al. Indole-nitroimidazole conjugates as efficient manipulators to decrease the genes expression of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 179, p. 723-735, 2019.

LIU, Yi-Yun et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. **The Lancet infectious diseases**, v. 16, n. 2, p. 161-168, 2016.

LLACA-DÍAZ, Jorge Martín et al. One-year surveillance of ESKAPE pathogens in an intensive care unit of Monterrey, Mexico. **Chemotherapy**, v. 58, n. 6, p. 475-481, 2012.

LOPES, Mayara; CECHINEL-ZANCHETT, Camile Cecconi. Infecções do trato urinário: uma revisão sobre as evidências científicas das principais plantas medicinais utilizadas na prática clínica. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 33, n. 1, p. 18-30, 2021.

LÓPEZ-JÁCOME, Luis Esaú et al. Increment antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic: results from the Invifar Network. **Microbial Drug Resistance**, v. 28, n. 3, p. 338-345, 2022.

LORIAN, Victor (Ed.). **Antibiotics in laboratory medicine**. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

MADABHUSHI, Sridhar et al. Oxyhalogenation of thiols and disulfides into sulfonyl chlorides/bromides using oxone-KX (X= Cl or Br) in water. **Green Chemistry**, v. 16, n. 6, p. 3125-3131, 2014.

MCLELLAN, Lisa K.; HUNSTAD, David A. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. **Trends in molecular medicine**, v. 22, n. 11, p. 946-957, 2016.

MEA, Hing Jian; YONG, Phelim Voon Chen; WONG, Eng Hwa. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: Motility, adherence and biofilm formation. **Microbiological research**, v. 247, p. 126722, 2021.

MENG, Tingting et al. Recent advances in indole dimers and hybrids with antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Archiv der Pharmazie**, v. 354, n. 2, p. 2000266, 2021.

MESCHIARI, Marianna et al. Vancomycin resistant enterococcus risk factors for hospital colonization in hematological patients: a matched case-control study. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 12, n. 1, p. 126, 2023.

MIGURA-GARCIA, Lourdes et al. mcr-colistin resistance genes mobilized by IncX4, IncHI2, and IncI2 plasmids in *Escherichia coli* of pigs and White Stork in Spain. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 3072, 2020.

MULANI, M. S., KAMBLE, E. E., KUMKAR, S. N., TAWRE, M. S., & PARDESI, K. R. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 539, 2019.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. **Medical microbiology E-book**. Elsevier Health Sciences, 2017.

NAGENDRAPPA, Gopalpur. Johann Friedrich Wilhelm Adolf von Baeyer: A pioneer of synthetic organic chemistry. **Resonance**, v. 19, p. 489-522, 2014.

NAIM, Mohd Javed et al. Recent review on indole: a privileged structure scaffold. **Int J Pharm Sci Res**, v. 7, p. 51-62, 2016.

NAKAMURA, Yoshitaka et al. A combination of indole-3-carbinol and genistein synergistically induces apoptosis in human colon cancer HT-29 cells by inhibiting Akt phosphorylation and progression of autophagy. **Molecular cancer**, v. 8, n. 1, p. 1-15, 2009.

NIETO, Marcelo J.; LUPTON, Hannah K. Indole and indoline scaffolds in antimicrobials: Overview, synthesis and recent advances in antimicrobial research. **Current Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 24, p. 4828-4844, 2021.

OLIPHANT, Kaitlyn; ALLEN-VERCOE, Emma. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. **Microbiome**, v. 7, n. 1, p. 1-15, 2019.

OVUNG, Aben; BHATTACHARYYA, JhimLi. Sulfonamide drugs: Structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. **Biophysical reviews**, v. 13, n. 2, p. 259-272, 2021.



PALEGO, L., BETTI, L., ROSSI, A., & GIANNACCINI, G. Tryptophan biochemistry: structural, nutritional, metabolic, and medical aspects in humans. **Journal of Amino Acids**, v. 2016, 2016.

PARSONNET, Jeffrey et al. Prevalence of toxic shock syndrome toxin 1-producing *Staphylococcus aureus* and the presence of antibodies to this superantigen in menstruating women. **Journal of clinical microbiology**, v. 43, n. 9, p. 4628-4634, 2005.

PENDLETON, Jack N.; GORMAN, Sean P.; GILMORE, Brendan F. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 11, n. 3, p. 297-308, 2013.

POOLE, Keith. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max. **Frontiers in microbiology**, v. 2, p. 65, 2011.

POURGHOLI, Leyla et al. Analysis of carbapenemases genes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from Tehran heart center. **Iranian Journal of Microbiology**, v. 14, n. 1, p. 38, 2022.

PRESCOTT, John F. Sulfonamides, diaminopyrimidines, and their combinations. **Antimicrobial therapy in veterinary medicine**, p. 279-294, 2013.

QIN, Hua-Li et al. Indole-based derivatives as potential antibacterial activity against methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA). **European journal of medicinal chemistry**, v. 194, p. 112245, 2020.

QIN, Shugang et al. *Pseudomonas aeruginosa*: Pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 7, n. 1, p. 199, 2022.

QUATRIN, Priscilla Maciel et al. 3-Selenocyanate-indoles as new agents for the treatment of superficial and mucocutaneous infections. **New Journal of Chemistry**, v. 43, n. 2, p. 926-933, 2019.

RAHBAR, Mohammad et al. Expression of RND efflux pumps mediated antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. **Microbial Pathogenesis**, v. 153, p. 104789, 2021.

RAHMAN, KM Wahidur; ARANHA, Olivia P.; SARKAR, Fazlul H. Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells. **Nutrition and cancer**, v. 45, n. 1, p. 101-112, 2003.

RAINERI, Elisa JM et al. *Staphylococcus aureus* populations from the gut and the blood are not distinguished by virulence traits—a critical role of host barrier integrity. **Microbiome**, v. 10, n. 1, p. 239, 2022.

RAKESH, K. P., WANG, S. M., LENG, J., RAVINDAR, L., ASIRI, A. M., MARWANI, H. M., & QIN, H. L. Recent development of sulfonyl or sulfonamide hybrids as potential anticancer agents: a key review. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)**, v. 18, n. 4, p. 488-505, 2018.

RAMOS, Sónia et al. Enterococci, from harmless bacteria to a pathogen. **Microorganisms**, v. 8, n. 8, p. 1118, 2020.

RAVIOLO, Mónica Ana et al. Determination of sulfonamides in milk after precolumn derivatisation by micellar liquid chromatography. **Analytica chimica acta**, v. 593, n. 2, p. 152-156, 2007.

RENDUELES, Olaya; GHIGO, Jean-Marc. Mechanisms of competition in biofilm communities. **Microbial biofilms**, p. 319-342, 2015.

RICHEY, David P.; BROWN, Gene M. The Biosynthesis of Folic Acid: IX. Purification and properties of the enzymes required for the formation of dihydropteroic acid. **Journal of Biological Chemistry**, v. 244, n. 6, p. 1582-1592, 1969.

RIMPILÄINEN, Tatu et al. Increased antibacterial properties of indoline-derived phenolic Mannich bases. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 220, p. 113459, 2021.

ROCHA, Angelo; MARQUES, M. Manuel B.; LODEIRO, Carlos. Synthesis and characterization of novel indole-containing half-crowns as new emissive metal probes. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 34, p. 4930-4933, 2009.

RODRÍGUEZ-SANTIAGO, J. et al. Polymyxin resistance in Enterobacterales: overview and epidemiology in the Americas. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 58, n. 5, p. 106426, 2021.

RUDAVATH, Durgesh et al. Synthesis and anti-tumor evaluation of novel 5-bromo indole-aryl ketohydrazide-hydrazone analogues. **Asian Journal of Chemistry**, v. 30, n. 6, p. 1201-1204, 2018.

RUEKIT, Sirigade et al. Molecular characterization of multidrug-resistant ESKAPEE pathogens from clinical samples in Chonburi, Thailand (2017–2018). **BMC infectious diseases**, v. 22, n. 1, p. 1-12, 2022.

SALAM, Md Abdus et al. Antimicrobial resistance: a growing serious threat for global public health. In: **Healthcare**. MDPI, 2023.

SALEEM, Faiza; KHAN, Khalid Mohammed. Indole Derivatives: Unveiling New Frontiers in Medicinal and Synthetic **Organic Chemistry**. **Molecules**, v. 28, n. 14, p. 5477, 2023.

SASTRY, Apurba Sankar; BHAT, Sandhya. **Essentials of medical microbiology**. JP Medical Ltd, 2018.

SHAFKAT Ali, N. A., AHMAD DAR, B., PRADHAN, V., & FAROOQUI, M. Chemistry and biology of indoles and indazoles: a mini-review. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 13, n. 12, p. 1792-1800, 2013.

SHANKAR, Nathan; BAGHDAYAN, Arto S.; GILMORE, Michael S. Modulation of virulence within a pathogenicity island in vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. **Nature**, v. 417, n. 6890, p. 746-750, 2002.

SHIRINZADEH, Hanif et al. Antimicrobial activities of new indole derivatives containing 1, 2, 4-triazole, 1, 3, 4-thiadiazole and carbothioamide. **Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 15, n. 3, p. 291, 2018.

SILVEIRA, Claudio C. et al. Synthesis and antioxidant activity of new C-3 sulfenyl indoles. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 36, p. 4926-4929, 2013.

SIMPSON, Brent W. et al. *Acinetobacter baumannii* can survive with an outer membrane lacking lipooligosaccharide due to structural support from elongasome peptidoglycan synthesis. **Mbio**, v. 12, n. 6, p. e03099-21, 2021.

SKÖLD, O. E.; SWEDBERG, G. Sulfonamides and trimethoprim. In: **Antimicrobial drug resistance**. Springer, Cham, 2017. p. 345-358.

SRAVANTHI, T. V.; MANJU, S. L. Indoles—a promising scaffold for drug development. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, p. 1-10, 2016.

STORK, William. Prontosil. **Chemical & engineering news**, v. 83, n. 25, p. 102-102, 2005.

SUE, Kenneth et al. Indole-3-Acetamido-Polyamines as Antimicrobial Agents and Antibiotic Adjuvants. **Biomolecules**, v. 13, n. 8, p. 1226, 2023.

SUNG, Woo Sang; LEE, Dong Gun. In vitro antimicrobial activity and the mode of action of indole-3-carbinol against human pathogenic microorganisms. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 30, n. 10, p. 1865-1869, 2007..

TENNOUNE, Naouel; ANDRIAMIHAJA, Mireille; BLACHIER, François. Production of indole and indole-related compounds by the intestinal microbiota and consequences for the host: the good, the bad, and the ugly. **Microorganisms**, v. 10, n. 5, p. 930, 2022.

TENORIO, Guadalupe; RODRÍGUEZ CARRANZA, Rodolfo. Trimetoprim-Sulfametoxazol. **Revista de la Facultad de Medicina**, v. 8, n. 8, 1976.

TOMPKINS, Kathleen; VAN DUIN, David. Treatment for carbapenem-resistant Enterobacterales infections: recent advances and future directions. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 40, n. 10, p. 2053-2068, 2021.

TORDJMAN, S., CHOKRON, S., DELORME, R., CHARRIER, A., BELLISSANT, E., JAAFARI, N., & FOUGEROU, C. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. **Current neuropharmacology**, v. 15, n. 3, p. 434-443, 2017.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiology: an introduction**. Pearson, 2018.

VEISI, Hojat et al. Trichloroisocyanuric acid (TCCA) and N-chlorosuccinimide (NCS) as efficient reagents for the direct oxidative conversion of thiols and disulfides to sulfonyl chlorides. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 187, n. 6, p. 769-775, 2012.

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

VILA, Jordi; MARTÍ, Sara; SANCHEZ-CÉSPEDES, Javier. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 59, n. 6, p. 1210-1215, 2007.

VO, Quan V. et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of indole glucosinolates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 2, p. 856-864, 2014.

WAN, Yichao et al. Indole: A privileged scaffold for the design of anti-cancer agents. **European journal of medicinal chemistry**, v. 183, p. 111691, 2019.

WANG, Gang et al. Bridging intestinal immunity and gut microbiota by metabolites. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, p. 3917-3937, 2019.

WILDEN, J. D. The sulfonamide motif as a synthetic tool. **Journal of Chemical Research**, v. 34, n. 10, p. 541-548, 2010.

WOLTER, Daniel J. et al. Phenotypic and enzymatic comparative analysis of the novel KPC variant KPC-5 and its evolutionary variants, KPC-2 and KPC-4. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 53, n. 2, p. 557-562, 2009.

XUE, Jing et al. Catalytic Vilsmeier–Haack Reactions for C1-Deuterated Formylation of Indoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 87, n. 22, p. 15539-15546, 2022.

XUE, Lijun et al. Staphyloxanthin: a potential target for antivirulence therapy. **Infection and Drug Resistance**, v. 12, p. 2151, 2019.

XUEAZIMIRAD, Masoumeh et al. Infection with enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* as a concern in patients with gastroenteritis. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 9, p. 111-114, 2017.

YAMAGUCHI, Naoto; SATOH-YAMAGUCHI, Keiko; ONO, Mitsunori. In vitro evaluation of antibacterial, anticollagenase, and antioxidant activities of hop components (*Humulus lupulus*) addressing *acne vulgaris*. **Phytomedicine**, v. 16, n. 4, p. 369-376, 2009.

YANG, Jingyun et al. Biphasic chemotaxis of *Escherichia coli* to the microbiota metabolite indole. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 11, p. 6114-6120, 2020.

YUAN, Wenchang et al. Indole-core-based novel antibacterial agent targeting FtsZ. **Infection and drug resistance**, p. 2283-2296, 2019.

ZARKAN, Ashraf et al. Local and universal action: the paradoxes of indole signalling in bacteria. **Trends in microbiology**, v. 28, n. 7, p. 566-577, 2020.

ZHANG, N., TURPOFF, A., ZHANG, X., HUANG, S., LIU, Y., ALMSTEAD, N.,... & PICHARDO, J. Discovery of 2-(4-sulfonamidophenyl)-indole 3-carboxamides as potent and selective inhibitors with broad hepatitis C virus genotype activity

targeting HCV NS4B. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 26, n. 2, p. 594-601, 2016.

ZHANG, Shuhong et al. High prevalence of multidrug-resistant Escherichia coli and first detection of IncHI2/IncX4-plasmid carrying mcr-1 E. coli in retail ready-to-eat foods in China. **International Journal of Food Microbiology**, v. 355, p. 109349, 2021.

ZHAO, Min et al. Structure–activity relationship of indoloquinoline analogs anti-MRSA. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 23, p. 5551-5554, 2015.

ZHU, Wan et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiling of four antimicrobials against Acinetobacter baumannii infection. **MicrZHUobial Pathogenesis**, v. 138, p. 103809, 2020.