



**CENTRO ACADEMICO UNIVERSITARIO - UNIFTC
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA
UNIDADE DE ENSINO JEQUIÉ**

**ROMARIO SILVA OLIVEIRA
SIMONE SANTOS DA SILVA**

**KLEBSIELLA PNEUMONIAE CARBAPENEMASE (KPC)
COMO AMEAÇA DE SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL: UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Jequié – BA
2022

**CENTRO ACADEMICO UNIVERSITARIO - UNIFTCCURSO DE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA
UNIDADE DE ENSINO JEQUIÉ**

**ROMARIO SILVA OLIVEIRA
SIMONE SANTOS DA SILVA**

**KLEBSIELLA PNEUMONIAE CARBAPENEMASE (KPC)
COMO AMEAÇA DE SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL: UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentada ao Centro Universitário
UNIFTC - Campus Jequié, como
requisito para obtenção do título
Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof. Neidiana Braga da
Silva Souza

Jequié - BA

2022

**CENTRO ACADEMICO UNIVERSITARIO - UNIFTCCURSO DE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA
UNIDADE DE ENSINO JEQUIÉ**

FOLHA DE APROVAÇÃO

**ROMARIO SILVA OLIVEIRA
SIMONE SANTOS DA SILVA**

**KLEBSIELLA PNEUMONIAE CARBAPENEMASE (KPC) COMO
AMEAÇA DE SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado como requisito parcial
para obtenção do título de Bacharel
em Biomedicina, pelo Centro
Universitário UniFTC.

Aprovado em: 15 de junho de 2022.

Banca Examinadora

Neidiana Braga da Silva Souza
Prof. Ma. Neidiana Braga da Silva Souza

Paloma Andrade Pinheiro
Prof. Ma. Paloma Andrade Pinheiro

Saú da Silva Souza
Prof. Esp. Saú Souza

OLIVEIRA, Romario Silva; SILVA, Simone Santos da; **KLEBSIELLA PNEUMONIAE CARBAPENEMASE (KPC) COMO AMEAÇA DE SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**. 15 folhas, Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário UniFTC, 2022.

RESUMO

As bactérias multirresistentes são uma ameaça à saúde pública, sendo as *Enterobacterias* de grande prevalência e importância clínica, dentre elas temos a *Klebsiella pneumoniae* produtora da enzima KPC uma bactéria multirresistentes responsável por diversos casos de infecções hospitalares e de alta letalidade. Assim esse estudo apresenta-se como uma revisão bibliográfica integrativa, de natureza exploratória tendo uma abordagem qualitativa, que visa analisar o que a literatura científica discute sobre a KPC e quais seus mecanismos de resistência e a que torna ela uma ameaça à saúde pública no Brasil. Com a realização desse estudo pode-se concluir que a *Klebsiella pneumoniae* e a bactérias de maior prevalência nas infecções hospitalares, notando-se aumento contínuo da resistência a antibióticos, principalmente as produtoras da enzima carbapenemase (KPC) a qual confere resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos, limitando assim as opções de terapêuticas, e levando a necessidade da busca de novos fármacos.

Palavras –chaves: Resistência a antibióticos. *Klebsiella Pneumoniae*.
Enterobacteriáceas Resistentes a Carbapenêmicos.

SÚMARIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICO	8
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	9
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	12
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

1. INTRODUÇÃO

O aparecimento de bactérias super-resistente vem crescendo alarmantemente, segundo a OMS, atualmente elas são responsáveis pela morte de mais de 700 mil pessoas ao redor do mundo (O'NEILL, 2016). E com isso percebe-se grande movimentação científica na busca de novos antibióticos e formas de impedir o surgimento de novas superbactérias.

Resistência aos antibióticos é um mecanismo que ocorre devido alguns fatores como o uso excessivo de antibióticos, dosagens de medicamento que não estão compatíveis com a necessidade do paciente entre outros. (MAHFOUZ et al, 2017). Principais mecanismos de resistência bacteriana são: inativação enzimática, alterações do sítio de ligação, alterações no sistema de transporte e bomba de fluxo. Inativação enzimática ocorre quando bactérias emitem enzimas para inativar antimicrobianos, penicilinas e betalactamases são alguns exemplos. Já na alteração do sítio de ligação ocorre uma modificação do local de ação do antibiótico, como ocorre na alteração da proteína girase, por exemplo, o microrganismo se torna resistente. (ANVISA, 2007)

Há várias formas de uma bactéria adquirir resistência a um determinado antibiótico, assim levando à uma infecção com cepas multirresistentes. De modo geral, temos os seguintes mecanismos: Mutações espontâneas, transformações, transdução, conjugação e transposição. As mutações espontâneas ocorrem de forma aleatória e as bactérias, por meio de pressão seletiva, conseguem se proliferar. Já a transformação acontece quando uma bactéria engloba parte do DNA de outra que possui genes associados a resistência e os incorpora. A transdução é a transferência de material genético mediada por bacteriófagos. Enquanto isso, a conjugação é a transferência plasmidial após contato entre as células ou por fímbrias sexuais. Por fim, a transposição ocorre por meio de transposons, com a transferência de pequenos fragmentos de DNA (ANVISA, 2007).

A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria Gram negativo, membro da família *Enterobacteriaceae* considerada como um patógeno oportunista responsável por diversas infecções, principalmente infecções nosocomiais (PASCOAL, 2014). A contaminação em seres humanos provavelmente ocorre por contato com as diversas fontes ambientais e pode ser encontrada colonizando a orofaringe e o intestino de

peessoas sadias; já no organismo de pessoas imunocomprometidas esta bactéria encontra um ambiente propício para seu crescimento, levando aos quadros de infecção (PRADO, 2012). Sendo ela sensível à maioria dos antimicrobianos β -lactâmicos, apresentando resistência intrínseca apenas às aminopenicilinas (ampicilina e amoxicilina). Ultimamente, vem sendo relatado frequentemente resistência aos antibióticos β -lactâmicos, através da produção de enzimas capazes de hidrolisar o anel β -lactâmico desses antimicrobianos, as β -lactamases (PITOUT et al., 2005).

Dentre as enzimas β -lactamases de maior interesse na vivencia clínica atualmente estão as: β -lactamases de espectro estendido (ESBL), *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), metalobetalactamase (MBL) e betalactamase classe C (AmpC). (FIGUEIREDO et al 2007).

Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) é uma enzima produzida por bactérias Gram-negativas, embora receba o nome da *Klebsiella pneumoniae*, a enzima KPC pode ser produzida por diversos tipos de *Enterobacteriaceae* multirresistente, entre elas a *Salmonella* entérica, *Enterobacter* sp, *Enterobacter cloacae* e a sua detecção em isolado bacteriano confere resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos, além de inativar penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos (PRADO, 2012).

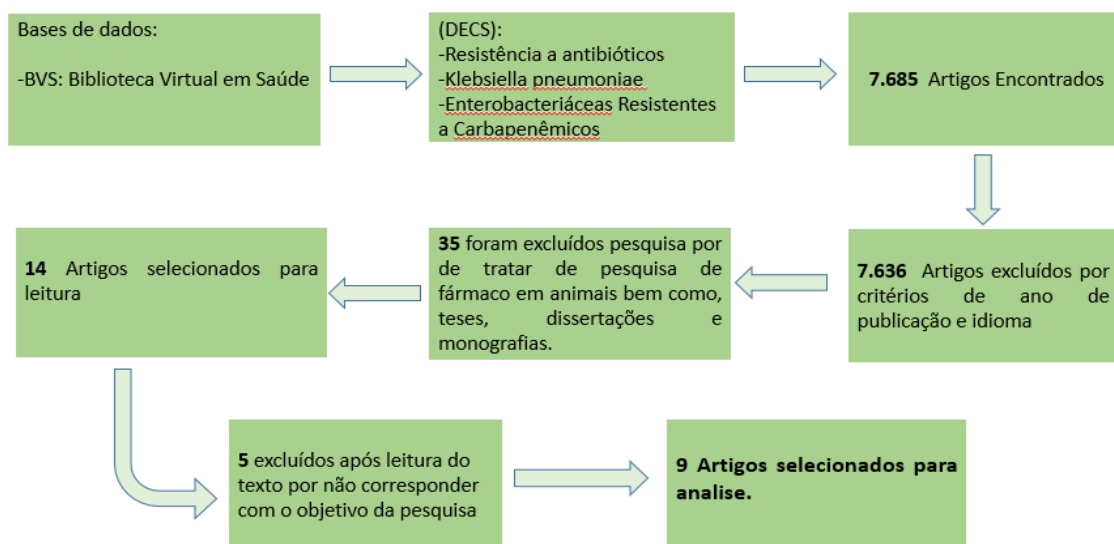
Os carbapenêmicos são agentes antimicrobianos utilizados em ambiente hospitalar, sendo muitas vezes, o último recurso para o tratamento de infecções, sendo o fármaco de escolha para o tratamento de infecções sérias causadas por enterobactérias produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL), (Paterson, 2006). Entretanto, nos últimos anos a incidência de KPC vem aumentando consideravelmente, sendo principalmente alta em pacientes com patologias crônicas, em pacientes de terapia intensiva, pacientes imunossupressos e em pacientes cirúrgicos (ALVES, 2013). Limitando assim a ação dos carbapenêmicos, levando a necessidade da descoberta de novas opções terapêuticas. Sendo assim o objetivo desse trabalho analisar o que a literatura científica discute sobre a KPC e quais seus mecanismos de resistência e o que torna ela uma ameaça à saúde pública no Brasil.

2. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Esse estudo apresenta-se como uma revisão integrativa, sendo uma pesquisa exploratória tendo uma abordagem qualitativa. Quer constitui-se de um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais, para uma compreensão completa do fenômeno analisado (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A busca dos artigos ocorreu de modo a atender os seguintes critérios de inclusão: artigos completos em português, publicados entre janeiro de 2011 a janeiro de 2022, disponíveis nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, que aborde "Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase (KPC) e os mecanismos de resistência bacteriana". Adotando-se como critérios de exclusão abordagens pesquisas científicas envolvendo pesquisa de fármaco em animais bem como, teses, dissertações e monografias.

Figura1 - Fluxograma



Fonte: Dados da pesquisa. Elaborado pelos autores.

A coleta dos dados ocorreu entre os meses de março a maio do ano 2022 utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DECS): Resistência a antibióticos, Klebsiella pneumoniae e Enterobacteriáceas Resistentes a Carbapenêmicos com interrelação do operador booleano "and". Por meio da Biblioteca Virtual em Saúde, onde foi feita a busca de e selecionados após adoção dos critérios de inclusão e exclusão 9 artigos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 1 é composto pelos nove artigos selecionados incluindo as características gerais dos artigos, tais como título, autor e o ano.

Quadro 1- Características gerais dos artigos selecionados

Título	Autor (a)	Revista	Ano
Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis	Geisiany Maria de Queiroz; Lucélia Magalhães da Silva; Rosemeire Cristina Linhari Rodrigues Pietro; Hérica Regina Nunes Salgado.	Revista Brasileira de Clínica Médica	2011 ¹
Evolução da resistência de <i>Klebsiella pneumoniae</i> no Hospital Universitário de Londrina no período de 2000 a 2011	Diogo Jorge Rossi; et al.	Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina	2015
Prevalência e perfil de sensibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de hemoculturas realizadas em hospitais particulares	Teline Scheffer Dallacorte; Denise Michelle Indras; Jorge Juarez Vieira Teixeira; Leyde Daiane de Peder; Claudinei Mesquita da Silva.	R. Inst. Adolfo Lutz	2016
Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva	Fernanda Soares Mota; Heloísa Aquino de Oliveira; Renata Carneiro Ferreira Souto.	Rev. bras. Análise Clínica	2018
Perfil epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por Enterobactérias produtoras de Carbapenemase	André Luiz Silva Alvim; Bráulio Roberto Gonçalves; Marinho Couto; Andrea Gazzinelli.	Revista da Escola de Enfermagem da USP	2019
Etiologia e perfil de resistência bacteriana em uroculturas de pacientes atendidos em um hospital público de Macapá-Amapá, Brasil. Um estudo transversal	Maria José Amador dos Santos; Claude Porcy; Rubens Alex de Oliveira Menezes.	Diagn. Tratamento	2019
Perfil de susceptibilidade aos carbapenêmicos de bacilos Gram-negativos fermentadores da glicose isolados de hemoculturas	Alessandra Lages Oliveira de Azevedo; Kelly Maria Rêgo da Silva; Iluska Martins Pinheiro; Pedro Vinicius Martins Pimentel; Tiago Marques Braga	Rev. bras. Análise Clínica	2020
Alerta Epidemiológico: Surgimento e aumento de novas combinações de carbapenemases em Enterobacterales na América Latina e no Caribe	Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS)	Alertas e atualizações epidemiológicas - OPAS/OMS	2021
Fatores relacionados a infecção por <i>Klebsiella Pneumoniae</i> em um hospital privado	Rosane da Silva Santana; Naiana Maria Diogo da Silva; Teresa Raquel de Carvalho Castro Sousa; Samya; Raquel Soares Dias; Igor Almeida Silva; Aline dos Santos Silva.	Rev. Pesquisa (Univ. Fed. Estado Rio J.)	2021

Fonte: Dados da pesquisa. Elaborado pelos autores.

¹ Salienta-se que apesar do artigo ter sido publicado no ano de 2011, os dados apresentados no manuscrito são referentes ao ano de 2010.

Em alerta da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS), destaca que em monitoramento de países da América Latina, foi detectada resistência aos carbapenêmicos em *Klebsiella pneumoniae*, a partir de 2006. Sendo que entre 2010 e 2019, os países dessa rede relataram aumento contínuo, da resistência, com grande heterogeneidade em magnitude, atingindo em alguns países uma prevalência superior a 60% das infecções por bactérias multirresistentes, notadamente tendo maior relevância as que produzem carbapenemases do tipo KPC, que se tornaram endêmicas em alguns países. Também foi descrita a presença de outras carbapenemases, porém em menor extensão como NDM, IMP e VIM. (OPAS, 2021). Assim, indo ao encontro com o relatado em um estudo realizado no Hospital Universitário de Londrina, o qual, demonstrou o crescente aumento na incidência de *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemase, onde antes se observava como principal mecanismo de resistência aos antimicrobianos β -lactâmicos, a produção de β -lactamases do tipo ESBL (β -lactamase de espectro ampliado), no entanto, a partir de 2009 apareceram as primeiras cepas de KPC (*K. pneumoniae* produtoras de carbapenemase). O que levou a grande aumento no índice de resistência a antimicrobianos, tendo em 2009, aproximadamente 14,3% dos isolados de *K. pneumoniae* apresentavam resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos, aumentando significativamente no período de dois anos alcançando índices 33,3% em 2011, o que segundo os autores estão em linha com o que tem sido verificado por outros trabalhos ao redor do mundo. Eles destacam ainda, o uso indiscriminado de antibióticos, seja na comunidade ou nos hospitais como fator facilitador para o surgimento dessas bactérias (ROSSI, 2015).

Sendo a *Klebsiella pneumoniae* e *Klebsiella* sp. os microrganismos mais prevalentes em infecções humanas, como mostra estudo realizado em amostras de hemocultura em hospital no Piauí, essas, sendo responsáveis por 63,5% das amostras positivas, verificando-se que cerca de 5% delas apresentavam algum tipo de resistência a carbapenêmicos. Assim o estudo mostra resistência a três antibióticos (ertapenem, meropenem e imipenem), sendo resistente a ertapenem e meropenem 5,6%; já a resistência ao imipenem foi de 4,7%. (AZEVEDO, 2020). Outro estudo realizado em amostras de pacientes internado na unidade de terapia intensiva do Hospital Santa Casa da Misericórdia em Goiânia, no ano de 2016, seguiu a mesma linha, sendo a *Klebsiella pneumoniae* o principal agente de infecções, representando 35,5% dos casos, esse estudo também indicou que a *Klebsiella pneumoniae* como

principal agente multirresistente, que foram resistentes a mais de três classes de medicamentos testados, apresentando também alto índice de resistência aos carbapenêmicos de 46,6% (MOTA; OLIVEIRA; SOUTO 2018) .

Já Dalacorte (2016), relatou a *Klebsiella pneumoniae* como sendo o terceiro microrganismo de maior prevalência, em estudo realizado em pacientes internados em hospitais privados de Cascavel/PR, representando 14,52% dos resultados positivos. Embora se observou baixa realização do Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos (TSA) para definir o perfil de sensibilidade das cepas aos antibióticos, o que segundo o autor comprometeu a precisão no resultado, foi possível destacar que as amostras de *Klebsiella pneumoniae* apresentou sensibilidade bastante diversa aos antimicrobianos, sendo o que apresenta menor sensibilidade verificada foi o ceftazidima com apenas 21 % (DALLACORTE, 2016). Outro estudo que apresentou resultados semelhantes foi realizado em pacientes internados em um hospital público do Município de Macapá. Esse tendo analisado resistência antimicrobiana de bactérias isoladas em uroculturas durante o período de junho de 2016 a junho de 2018. O que demonstrou a *Klebsiella pneumoniae* como segunda maior causa de infecções, representando 21% das infecções do trato urinário (ITU). Embora esse estudo não trace o perfil de resistência aos carbapenêmicos, ele descreve que foi identificado elevada resistência a diversos antibióticos de amplo uso em ITU (SANTOS, PORCY, MENEZES, 2019). O que causa aumento na administração de antibióticos considerados as últimas linhas de defesa contra infecções por micro-organismos multirresistentes, como os carbapenêmicos, assim, consequentemente aumentando o surgimento de cepas resistentes a esse antibiótico.

Dois estudos realizados entre 2017 a 2019, destacam a importância das enterobactérias produtoras de carbapenemase, no contexto epidemiológico atual, inclusive como fator determinante número de letalidade. O primeiro, realizado em hospital privado geral de Belo Horizonte, relatou que a maioria das Infecções relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), causadas por Enterobactérias produtoras de Carbapenemase, ocorreu por *Klebsiella pneumoniae* (68%), a qual apresentou alta taxa de letalidade, chegando 62% dos pacientes (ALVIM, 2019). Já o outro foi realizado em um hospital privado no ano de 2017 em Teresina-PI, destacando a *Klebsiella pneumoniae* como importante agente de infecções. Sendo o trato urinário o sítio de maior prevalência, apresentando 56,7% do número de casos, e tendo como fator de risco principalmente pacientes que faz uso de ventilação mecânica,

destacando assim a condição de infecção oportunista dessa bactéria. O estudo destacou que devido o alto nível de resistência dessas cepas a vários antibióticos, faz-se necessário utilizar antimicrobianos carbapenêmicos como última opção terapêutica, o que contribuiu para o aumento da prevalência de KPC. No estudo foram registrados óbitos em decorrência da infecção por KPC, contudo destacou-se que são poucos as instituições que utilizam técnicas para identificar KPC em sua rotina (SANTANA, 2021).

Diante do grande problema à saúde causado pelo avanço do aparecimento de bactérias multirresistentes, principalmente das produtoras da enzima KPC, percebe-se a necessidade da descoberta de novos meios de tratamento. Mesmo diante do complexo processo, que é o desenvolvimento de um novo antibiótico, observa-se nos últimos anos o surgimento de algumas novas opções terapêuticas. Como destacado no trabalho de Queiroz (2012), que indica o surgimento do Ertapenem, um novo carbapenêmico, que vem tendo boa eficiência no tratamento de infecções e eficiente atividade frente aos micro-organismos Gram-negativos, dentre eles enterobactérias produtoras de carbopenases. Sendo administrado por via parenteral em dose única diária, apresenta ação bactericida e aplica-se ao tratamento de infecções intra-abdominais, infecções complicadas de pele, trato urinário e infecções de pé diabético (QUEIROZ, et al. 2012).

Diante do exposto fica evidente as bactérias multirresistentes como ameaça à saúde pública, sendo a *Klebsiella pneumoniae* um dos principais agentes causador de infecções, tendo como principal mecanismo de ação a produção da enzima KPC, que lhe confere resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos, que são uma das últimas opções no tratamento de infecções multirresistentes.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a realização desse trabalho conclui-se que a *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria de ampla importância clínica, estando entre as que mais causa infecções a nível hospitalar, sendo em muitos casos o microrganismo de maior prevalência. Destacando, que as Enterobactérias produtoras da enzima KPC, vêm crescendo alarmantemente nas infecções de microrganismos multirresistentes, sendo a *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC, uma das principais causas de complicações

hospitalares inclusive tendo alta taxa de letalidade. Com isso, esse trabalho demonstra a necessidade da realização dos exames laboratoriais no diagnóstico de patologias, assim utilizando o antibiótico mais específico para cada caso, ressaltando o risco do uso inadequado dos antibióticos, como mecanismo relevante no aumento de bactérias multirresistentes. Esse trabalho também deixa claro a necessidade da realização de mais estudos e descoberta de novos fármacos antibióticos e opções terapêuticas.

Diante do crescente surgimento de bactérias multirresistentes, faz-se necessário a adoção de medidas de prevenção, com isso, a mensuração periódica do padrão de sensibilidade dos agentes etiológicos e de seu perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos é importante para diminuir o uso empírico de antibióticos, e promover um tratamento específico para cada infecção, promovendo o uso racional de antimicrobiano pelos médicos (SANTOS, et al 2019). Ressaltando que são, na maioria das vezes, Infecção Relacionada à Assistência em Saúde (IRAS), assim, é possível concluir que uma equipe multidisciplinar deve estar mais envolvida em relação às ações de prevenção e controle de infecções. Adotando ainda cuidados de limpeza utilizando água e sabão e desinfecção com álcool 70% das superfícies e materiais que entram em contato com o paciente. É necessário que as centrais de controle de infecção hospitalar avaliem periodicamente os mecanismos de resistência e assim consigam implementar medidas efetivas de prevenção e controle da transmissão (SANTANA, et al, 2021).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVIM, ALS; COUTO BRGM; GAZZINELLI, A. Perfil epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por Enterobactérias produtoras de Carbapenemase. **Rev Esc Enferm USP**. 2019;53:e03474. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2018001903474>

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resistencia Microbiana - Mecanismos e Impactos Clínicos**, RMcontrole. Módulo 3, 2007. Disponível em; https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mecanismos.html. Acesso em: 20 maio x2022.

AZEVEDO, ALO; SILVA KMR, PINHEIRO IM, PIMENTEL PVM, Braga TM. **Perfil de susceptibilidade aos carbapenêmicos de bacilos Gram-negativos fermentadores da glicose isolados de hemoculturas**. 2020. Uninovafapi. Teresina-PI, Brasil.

DALLACORTE, TS; INDRAS, DM; TEIXEIRA, JJV; PEDER, LD; SILVA, CM. Prevalência e perfil de sensibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de hemoculturas realizadas em hospitais particulares. **Rev Inst Adolfo Lutz**. São Paulo, 2016;

FIGUEIREDO-MENDES, C. M. et al. Pseudomonas aeruginosa clonal dissemination in Brazilian intensive care units. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 23, n. 7, p. 402-5, 2005.

MOTA, F.S; OLIVEIRA, H. A; SOUTO, R. C. F, **Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva**. Pontifícia Universidade Católica de Goiás – Goiânia-GO, Brasil, 2018.

O'NEILL, Jim. **Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations**. Review on Antimicrobial Resistance, Government of the United Kingdom, 2016.

OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde. **Alerta Epidemiológico Surgimento e aumento de novas combinações de carbapenemases em Enterobacterales na América Latina e no Caribe**, 22 de outubro de 2021. Brasília, D.F.: OPAS/OMS, 2021

PATERSON, DL. Resistance in Gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. **Am J Infec Control**. 2006; 34(5): 20-28.

PITOUT, J. D. D. et al. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, London, v. 56, n. 1, p. 52-59, Jul 2005.

PRADO, L. G. C. **Interação entre antibióticos frente à isolados multisensíveis e multirresistentes (KPC) da bactéria Klebsiella pneumoniae avaliada mediante o**

uso do teste checkerboard. Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da FMRP-USP, 2012.

QUEIROZ, G. M; SILVA, L. M; PIETRO, R. C. L. R; SLGADO, H. R. N. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Araraquara, SP. **Rev Bras Clin Med.** São Paulo, 2012 mar-abr;10(2):132-8

ROSSI, Diogo Jorge; et al. **Evolução da resistência de Klebsiella pneumoniae no Hospital Universitário de Londrina no período de 2000 a 2011,** Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 36, n. 1, supl, p. 267-274, ago. 2015

SANTANA, R.S; SILVA, N.M.D; SOUSA, T.R.C.C; et al. **Fatores relacionados a Infecção por Klebsiella Pneumoniae em um Hospital Privado.** Ver Fun Care Online.2021. jan./dez.; 13:757-762. DOI: [http:// dx.doi.org/10.9789/2175-5361.rpcfo.v13.9134](http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.rpcfo.v13.9134)

SANTOS, M. J. A; PORCY, C; MENEZES, R. A. O. **Etiologia e perfil de resistência bacteriana em uroculturas de pacientes atendidos em um hospital público de Macapá-Amapá, Brasil.** Laboratório de Microbiologia da Faculdade Estácio de Macapá (AP), Brasil. 2019.