



FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ – FACENE  
CURSO DE FARMÁCIA

KARIN SANILLY BEZERRA GUIMARÃES FERREIRA

**INFECÇÕES POR *Klebsiella pneumoniae* MULTI-RESISTENTES E  
FATORES DE RISCO ASSOCIADOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

MOSSORÓ/RN  
2020

KARIN SANILLY BEZERRA GUIMARÃES FERREIRA

**INFECÇÕES POR *Klebsiella pneumoniae* MULTI-RESISTENTES E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Orientador:** Me. Francisco Vicente Andrade Neto

MOSSORÓ/RN  
2020

Faculdade Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.  
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

F383i Ferreira, Karin Sanilly Bezerra Guimarães.  
Infecções por klebsiella pneumoniae multi-resistente e fatores de risco  
associados: uma revisão integrativa / Karin Sanilly Bezerra Guimarães Ferreira. – Mossoró, 2020  
57 f. : il.

Orientador: Prof. Me. Francisco Vicente de Andrade Neto.  
Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade Nova Esperança de Mossoró.

1. Infecções. 2. Klebsiella pneumoniae. 3. Resistência bacteriana.  
4. Antimicrobianos. 5. Fatores de risco. I. Andrade Neto, Francisco Vicente. II. Título.

CDU 616-093/-098

KARIN SANILLY BEZERRA GUIMARÃES FERREIRA

**INFECÇÕES POR *Klebsiella pneumoniae* MULTI-RESISTENTES E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

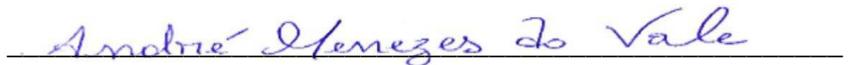
Monografia apresentada pela aluna KARIN SANILLY BEZERRA GUIMARÃES FERREIRA do curso de Bacharelado em Farmácia, tendo obtido o conceito de 10 conforme a apreciação da Banca Examinadora constituída pelos professores:

Data da apresentação: 02/12/2020

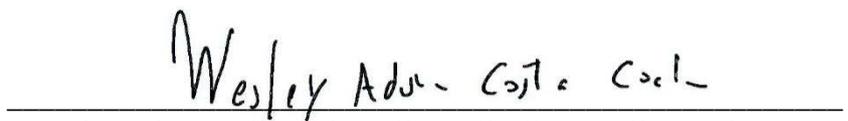
**BANCA EXAMINADORA**



Prof. Me. Francisco Vicente Andrade Neto (FACENE/RN)  
Orientador



Prof. Dr. André Menezes do Vale (FACENE/RN)  
Membro Examinador



Prof. Dr. Wesley Adson Costa Coelho (FACENE/RN)  
Membro Examinador

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a todos os profissionais da saúde, que assim como eu, acreditam no poder da Microbiologia e a amam. Área essa que define os comportamentos das bactérias, fungos e vírus, bem como, estuda e determina quais os fatores de risco que os micróbios se oportunizam e caracterizam resistência e multirresistência.

Dedico este trabalho também, à todas as pessoas na qual amo e admiro, como forma de agradecimento por todo carinho, atenção e respeito por mim.

Dedico também, ao meu querido, Mestre e amigo, Francisco Vicente de Andrade Neto, pessoa na qual acredito no meu potencial e admiro por toda sua grandeza de sabedoria e amor pela Microbiologia.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço eternamente a Deus criador do universo e a Nossa Senhora, por ter me permitido chegar onde um dia sonhei, e por toda a luz que me deram para que eu pudesse trilhar essa trajetória tão importante em minha vida.

Gratidão ao meus pais, Waneska Judayka e Rodolph Alexandre, pelo amor que sempre me deram, pela sobriedade e principalmente pelos esforços para que a minha educação sempre fosse pontada em valores éticos e morais.

A minha irmã, Virna Lorenza, minha única irmã, pelo amor, pela força e também por sempre desdobrar esforços para me apoiar em todos os momentos.

A Vinicius Gabriel, meu namorado e companheiro, que sempre demonstrou companheirismo durante o meu percurso acadêmico.

Aos meus Avós Paternos, Raimundo Braz e Edneide Guimarães, e Maternos, Washigton Ferreira e Edna Maria, que sempre deram o suporte necessário e sempre tiveram a preocupação pelo bom desempenho dos meus estudos.

Aos meus familiares em geral, que sempre torceram e acreditaram no meu potencial, em especial à minha prima-tia Ana Alice Guimarães e Jordana Medeiros, que são pessoas fantásticas, no qual tenho uma profunda admiração e respeito e que sempre estiveram ao meu lado, me incentivando. E ao meu cunhado, por toda amizade.

Aos amigos do curso de Farmácia que compartilharam dos inúmeros desafios que enfrentamos, sempre com espírito colaborativo.

Aos meus amigos de toda uma vida, por todo companheirismo, amor, cumplicidade e respeito, e por acreditarem no meu potencial e em minha capacidade de tornar uma grande profissional.

Ao corpo docente, que sempre proporcionaram um ensino de excelente qualidade, além do carinho, da amizade e do respeito mútuo.

Ao meu querido e grande Mestre Francisco Vicente de Andrade Neto pela amizade, pela dedicação e paciência durante a concretização desse projeto. Seus conhecimentos sempre fizeram e farão a diferença na minha vida.

## RESUMO

A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria Gram negativa pertencente a família das enterobactérias. Geralmente, é encontrada na flora humana. Em contrapartida a infecção causada por *Klebsiella pneumoniae* representa um transtorno a nível mundial. Uma das principais características desse bacilo Gram negativo é a potente resistência a antimicrobianos. Isso se deve ao fato de que cada vez mais o aumento nas taxas de resistência aos antimicrobianos utilizados no tratamento da infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório e infecção da corrente sanguínea, assim como a prevalência de patógenos multirresistentes, representando assim, um grande desafio para a saúde, principalmente no âmbito hospitalar, gerando limitações nas opções de tratamento, falha terapêutica e elevados custos a saúde. Deste modo, o conhecimento epidemiológico e a definição do padrão de susceptibilidade dos agentes etiológicos são necessários para que o número de casos seja cada vez mais decrescente. Um ponto importante é orientação da escolha adequada dos antibióticos empíricos para tratamento inicial dos pacientes. Esse trabalho teve como objetivo analisar, através de uma revisão de literatura integrativa, as evidências disponíveis na literatura sobre a resistência bacteriana da *Klebsiella pneumoniae*, identificando através dos dados disponibilizados os fatores predisponentes na multirresistência bacteriana da *Klebsiella pneumoniae* e abordando as atuais políticas de racionalização de uso de antimicrobianos. Tratou-se de uma revisão de literatura exploratória, do tipo integrativa, a qual trouxe uma importância fundamental na conexão da investigação científica com a prática, sobretudo no campo da atuação profissional. A pesquisa bibliográfica para concretização desse trabalho foi realizada através da busca de artigos em base de dados on-line Scielo, Pubmed, Google acadêmico entre outros, abordando a temática infecções por *Klebsiella pneumoniae* e resistência aos antimicrobianos. Diante da problemática, a análise final desse trabalho comprovou uma grande incidência de casos por *Klebsiella pneumoniae*, demonstrando a importância de compreender que se trata de um agente etiológico causador de doenças infecciosas que atinge homens e animais, e que causa morbidade e mortalidade em números elevados, caracterizando-se como um problema da saúde pública mundial, já que é considerado um patógeno emergente e capaz de exibir os mais variados mecanismos de multirresistência. Dessa maneira, trazendo uma responsabilidade aos profissionais, quanto a correta terapia antimicrobiana, bem como, procedimentos de biossegurança e controle de infecções, lavagem correta das mãos e assepsia dos utensílios intrahospitalares.

**DESCRITORES:** Infecções; *Klebsiella pneumoniae*; Resistência bacteriana; Antimicrobianos; Fatores de risco.

## ABSTRACT

*Klebsiella pneumoniae* is a Gram negative bacterium belonging to the family of enterobacteria. It is usually found in human flora. On the other hand, the infection caused by *Klebsiella pneumoniae* represents a disorder worldwide. One of the main characteristics of this Gram negative bacillus is its potent resistance to antimicrobials. This is due to the fact that the increasing rates of resistance to antimicrobials used in the treatment of urinary tract infection, respiratory tract infection and bloodstream infection are increasing, as well as the prevalence of multidrug-resistant pathogens, thus representing a great health challenge, especially in the hospital, generating limitations in treatment options, therapeutic failure and high health costs. Thus, the epidemiological knowledge and the definition of the susceptibility pattern of the etiologic agents are necessary so that the number of cases is increasingly decreasing. An important point is guidance on the appropriate choice of empirical antibiotics for the initial treatment of patients. This work aimed to analyze, through an integrative literature review, the evidence available in the literature on the bacterial resistance of *Klebsiella pneumoniae*, identifying through the available data the predisposing factors in the bacterial multiresistance of *Klebsiella pneumoniae* and addressing the current policies of rationalization of use of antimicrobials. It was an exploratory literature review, of an integrative type, which brought a fundamental importance in the connection of scientific research with practice, especially in the field of professional performance. The bibliographic research to carry out this work was carried out by searching for articles in the online database Scielo, Pubmed, Google academic, among others, addressing the theme of infections by *Klebsiella pneumoniae* and resistance to antimicrobials. In view of the problem, the final analysis of this work proved a high incidence of cases by *Klebsiella pneumoniae*, demonstrating the importance of understanding that it is an etiological agent that causes infectious diseases that affects men and animals, and that causes high morbidity and mortality, characterized as a worldwide public health problem, since it is considered an emerging pathogen and capable of exhibiting the most varied mechanisms of multidrug resistance. Thus, bringing a responsibility to professionals, regarding the correct antimicrobial therapy, as well as biosafety procedures and infection control, correct hand washing and asepsis of intrahospital tools.

**DESCRIPTORS:** Infections; *Klebsiella pneumoniae*; Bacterial resistance; Antimicrobials; Risk factors.

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – <i>Klebsiella pneumoniae</i> visualizada em microscopia de elétron de transmissão.....	22
Figura 2 – Mecanismo de ação dos antimicrobianos.....	24
Figura 3 – Estrutura química dos antimicrobianos betalactâmicos.....	29
Figura 4 – Mecanismos de resistência bacteriana e seus respectivos locais de ação.....	34
Figura 5 – Betalactamase de espectro estendido inibindo o anel betalactâmico e neutralizando antibiótico.....	37
Figura 6 – Meio de cultura IAL/RUGAI e TSI.....	41

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Classificação das reações adversas à droga.....	26
Tabela 2 – Gerações, exemplos e espectro de ação da Cefalosporinas.....	27
Tabela 3 – Resultados dos cruzamentos de dados, bem como, local de busca e seleção dos arquivos.....	45
Tabela 4 – Características dos artigos selecionados para os resultados da revisão integrativa.....	46

**LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 – Drogas pertencentes aos carbapenêmicos e seus espectro de ação e usos.....	28
Quadro 2 – Distribuição das ERCs isoladas por sexo no HGRS durante o ano de 2013.....	38

## LISTA DE ABREVIATURA

ITU – Infecção do Trato Urinário

ICS – Infecção na Corrente Sanguínea

pH – Potencial de Hidrogênio

PBE – Prática Baseada em Evidências

TSA – Teste de Suscetibilidade aos Antimicrobianos

Scielo – Scientific Electronic Library Online

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

PCR – Proteína C-reativa

PubMed – National Center for Biotechnology Information/U.S. National Library of Medicine

DNA – Ácido desoxirribonucleico

ADN II – enzima Polimerase II

RI – Revisão integrativa

DI – Doenças Infecciosas

Meio IAL – Meio Instituto Adolfo Luz

Meio TSI – Meio Tríplice Açúcar Ferro

Amp-C – Metallo-beta-lactamase

ESBL – Betalactamase de Espectro Ampliado

KpC – *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO E PROBLEMATIZAÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>1.2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>19</b>
<b>1.3 HIPÓTESE .....</b>	<b>20</b>
<b>1.4 OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
<b>1.4.1 Objetivo geral.....</b>	<b>21</b>
<b>1.4.2 Objetivos específico .....</b>	<b>21</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>22</b>
<b>2.1 INFECCÃO .....</b>	<b>22</b>
<b>2.3 ENTEROBACTÉRIAS.....</b>	<b>21</b>
<b>2.2.1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>.....</b>	<b>22</b>
<b>2.3 INFECCÕES POR <i>Klebsiella pneumoniae</i>.....</b>	<b>23</b>
<b>2.4 ANTIMICROBIANOS.....</b>	<b>24</b>
<b>2.5 MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS.....</b>	<b>24</b>
<b>2.5.1 Inibição da síntese proteica.....</b>	<b>25</b>
<b>2.5.1.1 <i>Beta-lactâmicos</i>.....</b>	<b>25</b>
<b>2.5.1.2 Penicilinas.....</b>	<b>25</b>
<b>2.5.1.3 Cefalosporinas.....</b>	<b>26</b>
<b>2.5.1.4 Carbapenêmicos.....</b>	<b>28</b>
<b>2.5.1.5 Monobactâmicos.....</b>	<b>28</b>
<b>2.5.1.6 <i>Glicopeptídeos</i>.....</b>	<b>29</b>
<b>2.5.1.7 Vancomicina.....</b>	<b>29</b>
<b>2.5.1.8 Teicoplamina.....</b>	<b>30</b>
<b>2.5.2 Inibição da síntese proteica.....</b>	<b>30</b>
<b>2.5.2.1 Aminoglicosídeos.....</b>	<b>30</b>
<b>2.5.2.2 Tetraciclina.....</b>	<b>31</b>
<b>2.5.2.3 Anfenicóis.....</b>	<b>31</b>
<b>2.5.2.4 Macrolídeos.....</b>	<b>31</b>
<b>2.5.2.5 Lincosamidas.....</b>	<b>31</b>
<b>2.5.3 Alteração da permeabilidade da membrana celular.....</b>	<b>32</b>
<b>2.5.3.1 Polimixinas.....</b>	<b>32</b>
<b>2.5.4 Inibição da síntese de ácidos nucleicos.....</b>	<b>32</b>

2.5.4.1	Quinolonas.....	32
2.5.4.2	Sulfonamidas.....	32
2.5.4.3	Fluoroquinolonas.....	33
2.6	MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANAS AOS ANTIMICROBIANOS....	33
2.6.1	Alteração da permeabilidade da membrana.....	34
2.6.2	Inativação de degradação da enzima.....	34
2.6.3	Modificação do alvo.....	35
2.6.4	Bomba de efluxo.....	35
2.7	RESISTÊNCIA BACTERIANA.....	35
2.7.1	Resistência Amp-C.....	36
2.7.2	Resistência ESBL.....	36
2.7.3	Resistência KpC.....	37
2.8	<i>Klebsiella pneumoniae</i> MULTI-RESISTENTE.....	39
2.9	INFECCÕES POR <i>Klebsiella pneumoniae</i> MULTI-RESISTENTE.....	39
2.10	FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR <i>Klebsiella pneumoniae</i> MULTI-RESISTENTE.....	40
2.11	DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL .....	41
3	CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS.....	44
3.1	TIPO DE PESQUISA.....	42
3.2	LOCAL DE PESQUISA.....	42
3.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	42
3.3.1	Critérios de inclusão.....	43
3.3.2	Critérios de exclusão.....	43
3.4	INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS.....	43
3.4.1	Elaboração da pergunta norteadora.....	43
3.4.2	Busca na literatura.....	43
3.4.3	Seleção de artigos.....	43
3.4.4	Extração de dados.....	43
3.4.5	Avaliação da qualidade metodológica.....	43
3.3.6	Síntese de dados.....	44
3.3.7	Apresentação dos resultados.....	44
3.5	PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS.....	44

3.6 ANÁLISE DE DADOS.....	44
3.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	44
<b>3.7.1 Riscos e benefícios da pesquisa.....</b>	<b>45</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>45</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>49</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>50</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As infecções são patologias acarretadas pela invasão de agentes etiológicos capazes de ocasionar danos a um determinado tecido ou área específica do corpo, tendo nos últimos tempos, se tornado um grave problema de saúde pública, uma vez que estes agentes, por vezes, são microrganismos produtores de fatores de virulência, como as toxinas, e que podem desenvolver resistência aos antimicrobianos. As infecções relacionadas à assistência a saúde causadas por micro-organismos resistentes a múltiplos antimicrobianos (MDRO, sigla do inglês multidrug-resistant organisms) são cada vez mais prevalentes nos hospitais (MORAES et al., 2013).

Sendo as infecções de escala comunitária ou hospitalar, estas, têm sido cada vez mais comumente encontradas no âmbito da assistência à saúde, correlacionadas a renitência dos agentes patológicos à antimicrobianos, dando o termo de resistência bacteriana. A resistência bacteriana a antibióticos tornou-se um grande problema de saúde pública em escala mundial, representando uma ameaça para a humanidade (SANTOS, 2004).

As infecções ocorridas no âmbito hospitalar têm se mostrado em demasia, levando em consideração a tradução de fatores como: demora no resultado da cultura, estendendo a contaminação; reinternações; alto custo; más condições de trabalhos dos profissionais de saúde e óbito, propiciando a constância de infecções e conseqüentemente a resistência bacteriana. A colonização ou infecção por micro-organismos resistentes de pacientes hospitalizados tem merecido crescente atenção dos serviços de controle de infecção hospitalar (MORAES et al., 2013).

Em alternativa, as infecções comunitárias, surgem como um ponto preocupante, já que, geram significativa resistência bacteriana, em virtude ao tratamento com antibióticos, empregada a sua utilização empírica errônea e a cessão da terapia, ampliando a contribuição da eclosão de resistência bacteriana. O uso excessivo dessas drogas, além de aumentar os custos dos tratamentos pode levar à emergência de resistência bacteriana aos antimicrobianos mais frequentemente utilizados (BERQUÓ et al., 2014).

Infecção, em suma, se caracteriza por bactérias simples e bactérias resistentes. O que distingue a infecção hospitalar ou comunitária é a onde ela é adquirida. Sendo assim, não é correto afirmar que infecção hospitalar é mais potente ou perigosa com relação a infecção comunitária, já que, os cuidados, como: esterilização de materiais, assepsia e cuidado com o

paciente não modificam. A incidência de infecções comunitárias mostra-se elevada em todo o mundo (SOUSA et al., 2015)

As infecções hospitalares são correntemente motivadas pela própria flora bacteriana do paciente. Isso se deve ao fato de que, a flora transitória junto a flora endógena, cria, após 48 horas de internação, uma resistência gerada pelos mecanismos de defesa do próprio corpo. As infecções possuem etiologia multifatorial, estando relacionadas a fatores intrínsecos e extrínsecos, os quais envolvem a endogenia humana e as condições ambientais, respectivamente (SOUSA et al., 2015)

Quando manifestada a apresentação de evidências clínicas, com internação e 72 horas de admissão no hospital, ou 72 horas de alta, é apontado como infecção hospitalar. Sendo assim, um dos aspectos relevantes das infecções hospitalares é que a mesma pode se manifestar de variáveis formas. O paciente deve ser informado sobre todos os passos do tratamento, do diagnóstico ao término, para cooperar com o tratamento, evitando assim a reincidência de doenças e o aumento da resistência bacteriana (NICOLINI et al., 2013).

Fator preponderante e determinante das causas de resistência bacteriana é a utilização de antimicrobianos de forma errônea. Sendo assim, as bactérias criam cada vez mais resistência frente aos antimicrobianos, tornando cada vez mais facilitador e provável o uso de antibioticoterapia gradualmente mais potente, alargando a geração de “superbactérias”. Por isso, bactérias que afetam pacientes internados costumam ser mais resistentes aos antimicrobianos. Entretanto, o aumento crescente do uso de antibióticos tem potencializado a seleção de cepas de bactérias resistentes a esses medicamentos (SILVEIRA et al., 2006).

As infecções podem ser causadas por agentes infecciosos, principalmente bactérias. Sendo elas, por sua vez, microrganismos unicelulares, capazes de se adaptar a qualquer ambiente. Muitas bactérias são inofensivas. Algumas são benéficas para seu hospedeiro (homem, animal, planta) e proveem nutrientes ou proteção contra patógenos e doenças, limitando a habilidade de colonização de bactérias nocivas (SANTOS, 2004).

As bactérias são fundamentais para manutenção da vida, diversas são as suas funções, a título de exemplo, as decompositoras, que atuam na decomposição de matéria orgânica; as fotossintetizantes, como produtoras nas cadeias alimentares, liberando oxigênio para o meio ambiente; as nitrificantes, que trabalham na fixação do nitrogênio, onde se torna capaz a síntese de proteínas e ácidos nucleicos e as bactérias participantes da indústria alimentícia. Sendo assim, as menores partes das bactérias causam doença. Elas estão intrinsecamente ligadas às vidas de organismos e aos amplos ambientes em que habitam (SANTOS, 2004).

Em contrapartida, não se pode levar em consideração que por ser vista a uma menor parte, as bactérias não sejam capazes de causar danos e riscos a vida humana. Dado que, ao entrar em contato com o corpo humano, esta origina uma agressão, produzindo endotoxinas, presentes nas bactérias gram-negativas e exotoxinas, presentes tanto pelas bactérias gram-positivas e gram-negativas, induzindo então uma infecção. Tanto as barreiras naturais contra os agentes infectantes, como a imunidade inata e a adaptativa participam do mecanismo de defesa contra as bactérias (MACHADO et al., 2004).

Segundo Fanhani et al., (2011), Os principais agentes etiológicos encontrados nas infecções hospitalares dependentes do procedimento e floras existentes pode-se elencar como exemplos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus coagulase negativa*, *Enterococcus spp.*

## 1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO E PROBLEMATIZAÇÃO

As infecções causadas pela *Klebsiella pneumoniae*, seja ela comunitária ou hospitalar, tem sido uma das causas mais prevalentes de infecções relacionadas à assistência à saúde. A resistência bacteriana nas infecções do trato urinário, infecções do trato respiratório, infecções de feridas operatórias e infecções da corrente sanguínea, vem sendo mais comum no mundo todo devido ao uso irracional de antimicrobianos, como também a não correta higienização das mãos. As cefalosporinas, as fluoroquinolonas e os carbapenêmicos são uma opção de melhor escolha para o tratamento dessas infecções, devido ao seu amplo espectro, no entanto, o seu uso inadequado vem causando uma alta predominância de microrganismos resistentes a esses fármacos, tornando o tratamento dessa infecções uma grande e difícil tarefa para a prática clínica.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

O tema foi sugerido devido ao crescimento da resistência bacteriana aos antimicrobianos utilizados para tratamento das infecções hospitalares e comunitárias, principalmente no âmbito ambulatorial. Por esse motivo, decidiu-se tratar nesse projeto a respeito dos fatores de riscos que levam à resistência bacteriana da *Klebsiella pneumoneae*. Deste modo, o uso indiscriminado e incorreto dos antimicrobianos, vem tornando as bactérias cada vez mais resistentes, de forma que, por consequência destes fatores, e devido a seu largo espectro, tem dificultado ainda mais a sua utilização nas condutas terapêuticas. Sendo assim, este projeto, é de grande valia, já que, abordará a importância dos aspectos que acarretam as resistências bacterianas aos antibióticos de largo espectro e o porquê da reincidência de casos, já que a *Klebsiella pneumoneae* é uma bactéria imóvel, não possui estruturas de locomoção.

### 1.3 HIPÓTESE

HA: De acordo com o estudo proposto, sugerimos que há influência da antibioticoterapia empírica na resistência da *Klebsiella pneumoniae*, já que, no tratamento, a mortalidade ocorre por o antibiótico não fornecer resposta suficiente à bactéria.

HN: De acordo com o estudo proposto, sugerimos não que há influência da antibioticoterapia empírica na resistência da *Klebsiella pneumoniae*, já que, no tratamento, a mortalidade ocorre por o antibiótico não fornecer resposta suficiente à bactéria.

## 1.4 OBJETIVOS

### 1.4.1 Objetivo Geral

Analisar, através de uma revisão de literatura integrativa, as evidências disponíveis sobre a resistência bacteriana da *Klebsiella pneumoniae* e seus fatores de risco.

### 1.4.2 Objetivos Específicos

- ✓ Abordar às políticas de racionalização de uso de antimicrobianos, apontando para algumas alternativas já existentes na literatura.
- ✓ Identificar através dos dados disponibilizados os fatores predisponentes na resistência e destacá-los, para que de forma educativa, se possa pôr em prática medidas de prevenção e controle junto à uma equipe multidisciplinar, orientando sobre uso correto dos antibióticos.
- ✓ Explanar o porquê da reincidência das infecções por *Klebsiella pneumoniae*, bem como seus fatores de riscos.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 INFECCÃO

Para Ferrarini et al., (1997), a doença infecciosa condiz com uma doença gerada por uma infecção, causada em homens ou em animais. Waldman et al., (1999), confirma que, em todo o mundo, as doenças infecciosas tem se tornado um fator preponderante de morbimortalidade. No Brasil, na década de 90, as causas de mortalidade por doenças infecciosas caracterizam não somente a escassa condição sanitária do país, mas também, o não entendimento dos processos infecciosos, erros no controle, bem como, a falta de informações sistemizadas sobre como a doença infecciosa se mostra.

Luna et al., (2013), reitera que, as doenças infecciosas emergentes e reemergentes, caracterizam uma nova configuração epidemiológica, já que, ao contrário do que se acreditava sobre progressão de doenças, as mesmas se mostraram capazes de progredir de forma inversa a fatores relacionados à transcrição epidemiológica. Deste modo, as doenças emergentes e reemergentes exprimem à ideia de que, em decorrência da modificação humana do ambiente, estas podem aparecer ou reaparecer em diversas ocasiões.

No Brasil, segundo Luna et al.,(2013), são necessárias ações mais enérgicas frente a DIs, como acesso a saneamento básico, urbanização, acesso a rede de atenção primária à saúde, como também à utilização de novas tecnologias, como vacinas e antibióticos.

### 2.2 ENTEROBACTÉRIAS

Segundo ANVISA (2013), as enterobactérias são bactérias responsáveis por acarretar infecções no trato gastrointestinal, como também, choque anafilático. São bacilos Gram negativos, habitualmente encontrada na microbiota normal, possuindo então vários órgãos de atuação. Levando em consideração a vasta capacidade de ação em diferentes sítios, as enterobactérias carregam com si, a atuação nos sítios de infecção, sejam eles no trato intestinal, trato urinário, feridas e queimaduras, diarreia e septicemia. A maioria destes microrganismos são anaeróbicos facultativos, capazes de fermentar glicose, reduzindo nitrato a nitrito.

ANVISA (2013) reitera que, ao se referir a esses bacilos gram negativos, encontram-se as principais bactérias desta família, sendo elas, Salmonella e Shiguella, relacionadas a enfermidades; E. coli e Klebsiella pneumoniae, associadas a infecções oportunistas e

Enterobacter e Serratia, referentes a infecções em hospedeiros imunodeprimidos. A maioria das enterobactérias necessita, para causar a infecção no seu hospedeiro, de um contato prévio, seja pela alimentação ou contato com água contaminada, contendo coliformes fecais. As principais bactérias causadoras de contaminação são: Escherichia Coli e Klebsiella Pneumoniae. Sendo a E. coli, o principal indicador de contaminação de água.

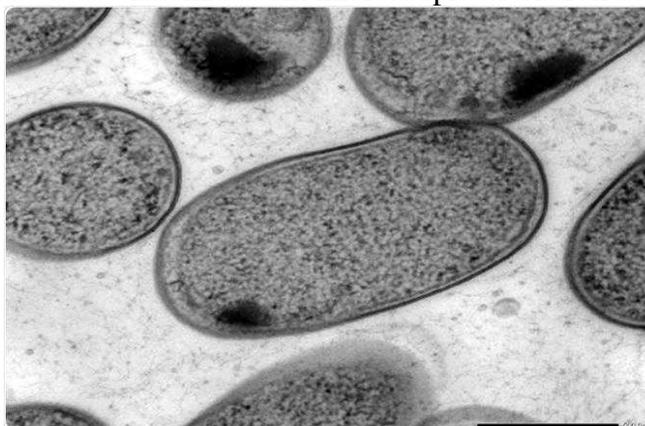
Deste modo, as infecções por enterobactérias, são problema de saúde pública, pois não há, em muitos casos, saneamento básico, ou seja, redes de tratamento, urbanização e acesso a rede de saúde. “Para tanto, torna-se necessário, além de elevadas coberturas de saneamento e de vacinação, uma rede efetiva de serviços básicos de saúde e um sistema de vigilância oportuno” (WALDMAN et al., 1999).

### 2.2.1 - *Klebsiella pneumoniae*

Pelas palavras de Perna et al., (2015), a *Klebsiella pneumoniae* é um bacilo gram negativo, que pertence à família Enterobacteriaceae e que faz parte da flora intestinal. É uma bactéria oportunista, sendo assim, acarreta infecções geralmente em hospedeiros imunodeprimidos, é caracterizada também pela capacidade de sobrevivência a ambientes secos, tendo como favorecimento, o seu adaptar a temperaturas de 15°C a 37°C e sua resistência predominantemente à ambientes hospitalares.

De acordo com Rosa (2014), a *Klebsiella pneumoniae* não possui esporos e nem flagelos, sendo assim, não há motilidade. É um organismo anaeróbico facultativo e anaeróbio, podendo então, sobreviver com a presença do oxigênio e com pouco oxigênio. Um ponto importante que caracteriza essa bactéria é pH ideal em que ela pode se adaptar, sendo este o pH alcalino e não ácido.

Figura 1 - *Klebsiella pneumoniae* visualizada em microscopia de elétron de transmissão



Fonte: [https://www.news-medical.net/life-sciences/Super-Resolution-Microscopy-vs-Electron-Microscopy-\(Portuguese\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/Super-Resolution-Microscopy-vs-Electron-Microscopy-(Portuguese).aspx)

## 2.3 INFECÇÕES POR *Klebsiella pneumoniae*

De acordo com Paczosa et al., (2015), as infecções por *Klebsiella pneumoniae* causam uma ampla variedade de infecções, sendo elas: infecções no trato urinário, infecções no trato respiratório, infecções em feridas operatórias e infecções da corrente sanguínea e em cateter que é utilizado para prescindir medicamentos. Os casos de infecção por *Klebsiella pneumoniae* que acarretam pneumonia, é, em suma, gerada em sua maioria, em ambientes hospitalares. As infecções mais sérias de *Klebsiella pneumoniae* são geradas, em suma, em indivíduos imunocomprometidos. É importante patógeno de infecções relacionadas à assistência à saúde no ambiente hospitalar podendo causar morbidade severa e mortalidade (SCARPATE et al., 2019).

Um dos maiores conflitos encontrados na assistência à saúde, é o uso da antibioticoterapia nos casos de colonização por bactéria *Klebsiella pneumoniae*, já que, ao tratar um indivíduo somente colonizado e sem sintomas clínicos, gera, cada vez mais, resistência aos antibióticos. Excesso de zelo e determinação do uso como forma empírica pelo profissional podem também ser caracterizado, como obstáculo para o sucesso da antibioticoterapia e a não resistência bacteriana, sendo capaz então de suprimir a bactéria.

## 2.4 ANTIMICROBIANOS

Os agentes antimicrobianos são substâncias sintéticas ou naturais que agem sobre microrganismos impossibilitando o seu crescimento ou causando a sua destruição. Dos tipos de antimicrobianos os antibióticos são as classes de medicamentos mais prescritos e mais utilizados. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano (WALSH, 2003).

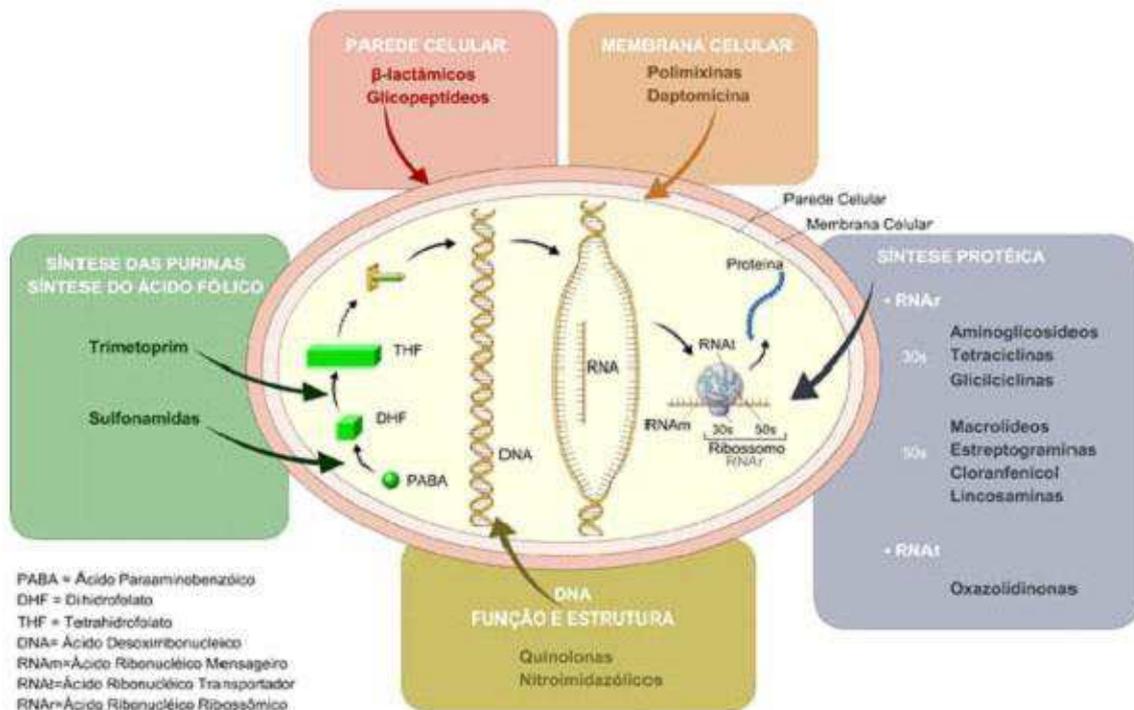
Os antibióticos estão inseridos e é considerada a segunda classe de droga mais utilizada sendo responsável por 20 a 50% das despesas hospitalares. É prescrita em larga escala em atendimentos ambulatoriais e também como automedicação. Esta ampla utilização de antimicrobianos pode afetar de forma significativa não somente a microbiota do paciente que o utiliza, mas também a ecologia microbiana dos outros pacientes. Por conta dessa utilização vem surgindo bactérias multirresistentes a essa classe (MOTA, 2010)

## 2.5 MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS

Segundo Guimarães et al. (2010), os antimicrobianos são classificados em bactericidas, capazes de matar o microrganismos, ou bacteriostático, aptos para impedir a multiplicação ou o crescimento microbiano. Porém, não se pode se dar por concreto que um antibiótico pode ser rotulado somente a uma de suas classificações, visto que, deve-se levar em consideração o microrganismo a ser tratado e a concentração do antimicrobiano.

Outrossim, os antimicrobianos podem ser rotulado pelo seu mecanismo de atuação, sejam eles: inibição da síntese da parede celular, inibição da síntese proteica, alteração da permeabilidade da membrana celular e inibição da síntese de ácidos nucleicos.

Figura 2 – Mecanismo de ação dos antimicrobianos



Fonte: [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo1/mecanismos.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/mecanismos.htm).

## 2.5.1 Inibição da síntese da parede celular

A parede celular bacteriana é constituída por peptideoglicanos, um arranjo rígido capaz de proteger a membrana plasmática, impedindo a lise por osmose.

### 2.5.1.1 *Beta-lactâmicos*

Os antimicrobianos beta-lactâmicos agem, por sua vez, inibindo a enzima que é capaz de erigir a parede celular, chamada de DD-Transpeptidase ou PBP. Sendo assim, esse mecanismo de ação é mais comumente utilizado nas bactérias gram-positivas, já que, as bactérias gram-negativas são constituídas por uma fina camada de peptidoglicano e ainda apresenta uma membrana externa, e a parede das bactérias gram-positivas são formadas apenas por peptidoglicanos. O anel beta-lactâmico é responsável pela inibição da parede celular bacteriana, é o principal responsável pelo mecanismo de ação dessa classe de antibióticos (ARRUDA et al., 2019)

Os antimicrobianos inibidores da parede celular beta-lactâmicos, são divididos em quatro classes medicamentosas, sendo elas: as penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos. Os efeitos colaterais dos inibidores da parede celular são reações de hipersensibilidade, como em casos de choque anafilático, nefrotoxicidade, neurotoxicidade.

Segundo Guimarães et al. (2010), mesmo após anos a descoberta da penicilina, os B-lactâmicos, por sua vez, continuam sendo a classe de antimicrobianas mais utilizada, provendo de uma eficácia clínica e uma vasta segurança terapêutica. Os beta-lactâmicos são antimicrobianos que se caracterizam por conter o anel beta-lactâmico em sua estrutura, é uma classe muito importante devido sua baixa toxicidade e alta eficácia terapêutica (ARRUDA et al., 2019).

Quando os Beta-lactamicos corre pela corrente sanguínea ele pode chegar a todos os pontos do organismo em diferentes concentrações. Esses antimicrobianos tem facilidade para atravessar a barreira placentária, já a barreira hemato-encefálica as cefalosporinas de 3º e 4º geração e os monobactâmicos sempre atravessam, a penicilina só consegue atravessar essa barreira quando ela encontra-se inflamada (ARRUDA et al., 2019).

#### 2.5.1.2 Penicilinas

Em 1928 Alexander Fleming descobre o antibiótico, a penicilina. (ARRUDA et al., 2019). Segundo Grumach et al. (2006), as penicilinas possuem várias indicações terapêuticas, sendo elas, de grande importância clínica e terapêutica. A penicilina, por sua vez, é um grande grupo dos antibióticos que abrangem baixo custo e excelente eficácia. Deste modo, possuem atuação terapêutica, capazes de representar como opção contra doenças infecciosas, sendo elas: Sífilis, *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae*, como também em outras patologias. Sendo assim, é de grande valia, que esses antibióticos não sejam usados de maneira incorreta, já que, se pode levar a resistência bacteriana.

Ainda segundo Grumach et al. (2006), as penicilinas possuem anéis  $\beta$ -lactâmicos e tiazolidina. Assim, as reações adversas dessa classe se diferenciam em dois pontos: reações adversas previsíveis e reações adversas não previsíveis. Deste modo, as principais reações adversas das penicilinas, são:

Tabela 1 – Classificação das reações adversas à droga

TIPOS DE REAÇÃO	EXEMPLO
• Reações previsíveis	
o Superdosagem	Acetaminofeno: necrose hepática
o Efeito colateral	Albuterol: tremor
o Efeito secundário	Clindamicina: colite pseudomembranosa por <i>Clostridium difficile</i>
o Interação medicamentosa	Eritromicina e fluconazol
• Reações não-previsíveis	
o Intolerância	Aspirina: tinitus (com doses usuais)
Idiossincrasia	Dapsona: anemia hemolítica em paciente com deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase)
o Alérgica	Penicilina: anafilaxia
o Pseudo-alérgica	Contraste radiológico: reação anafilactóide

Fonte: Grumach et al. (2006, p.8).

### 2.5.1.3 Cefalosporinas

Segundo Climene et al., (2009), A explicação convincente sobre a origem das cefalosporinas está associada à culturas do cephalosporim acremonium que aconteceram na ilha de Sardenha, na Itália, na segunda metade do século xx, aliado ao isolamento do fungo, até chegar-se a conclusão de que o mesmo é resultante de um complexo de três antibióticos denominados cefalosporina NeC (relacionado às penicilinas) e, (aos que possuem semelhanças com o ácido fusídico). As cefalosporinas são classificadas em gerações: as de primeira, atuam sobre as bactérias gram-positivas. As de segundo, possuem maior atividade contra as bactérias gram-negativas. E as de terceira são aquelas que possuem maior aspecto de ação contra as gram-

negativas. As de quarta são aquelas que apresentam bom desempenho nos microrganismos gram-positivo quanto gram-negativo.

Dependendo do espectro de ação e do composto químico adicionado na molécula da cefalosporina elas são divididas em 5 grupos, classificadas em 1º, 2º, 3º, 4º e 5º geração. Na tabela 1 pode-se observar as gerações e espectro de ação da Cefalosporina (ARRUDA et al., 2019).

Tabela 2 – Gerações, exemplos e espectro de ação da Cefalosporinas.

GRUPO	EXEMPLO	ESPECTRO DE AÇÃO
1º GERAÇÃO	Cefalotina Cefaloridina Cefradina Ceradroxil Cefazolina Cefalexina Cefatrizina	Tem ação contra algumas espécies de Staphylococcus e Streptococcus, também eficazes contra Escherichia coli, Klebsiella coli, Klebsiella pneumoniae e Proteus mirabilis
2º GERAÇÃO	Cefamandol Cefaclor Cefuroxima Cefonicida Cefoxitina Cefotetan	Mais eficazes contra bactérias Gram-negativas produtoras de beta-lactamases;
3º GERAÇÃO	Cefotaxima Cefsulodina Ceftazidima Cefoperazona Ceftiaxona Cefixima	Bactérias Gram-negativo e Gram-positivo. Usados em infecções hospitalares
4º GERAÇÃO	Cefepime Cefpiroma	Mesma atividade contra Gram-negativas, e mais potentes para Gram-positivas do que os de terceira geração. Mais resistentes à degradação por beta-lactamases
5º GERAÇÃO	Ceftaroline Ceftobiprole	Tem ação contra estafilococos meticilino-resistentes

Fonte: ARRUDA et al., (2019, p. 986)

De acordo com Climene et al., (2009), as cefalosporinas possuem estrutura semelhante ao peptidoglicano, e sua ação impede a formação de paredes bacterianas, podendo ser administradas via oral (VO), intramuscular (IM), intravenosa (IV), e sua execução ocorre através da excreção renal.

#### 2.5.1.4 Carbapenêmicos

Os carbapenêmicos têm sido utilizados como escolha terapêutica, porém o uso cada vez maior destes antimicrobianos, tanto no Brasil como em todo o mundo, têm resultado em um número crescente de isolados resistentes a esse grupo de antibióticos (ATAIDE et al, 2015). De acordo com Papp-Wallace et al., (2011), os carbapenêmicos são antibióticos potentes, já que, possuem o largo espectro, capazes de inativar bactérias gram-negativas e gram-positivas.

Em contrapartida, de acordo com a ANVISA (2013), os carbapenêmicos, é o grupo que, cada vez mais se tornam sensíveis às bactérias. Isso acontece devido, à resistência aos carbapenêmicos, tem se alavancado, tornando-o assim em um problema de saúde pública. Vários mecanismos são responsáveis pela resistência aos carbapenêmicos entre Enterobacteriaceae (ATAIDE et al, 2015).

Quadro 1 – Drogas pertencentes aos carbapenêmicos e seus espectro de ação e usos.

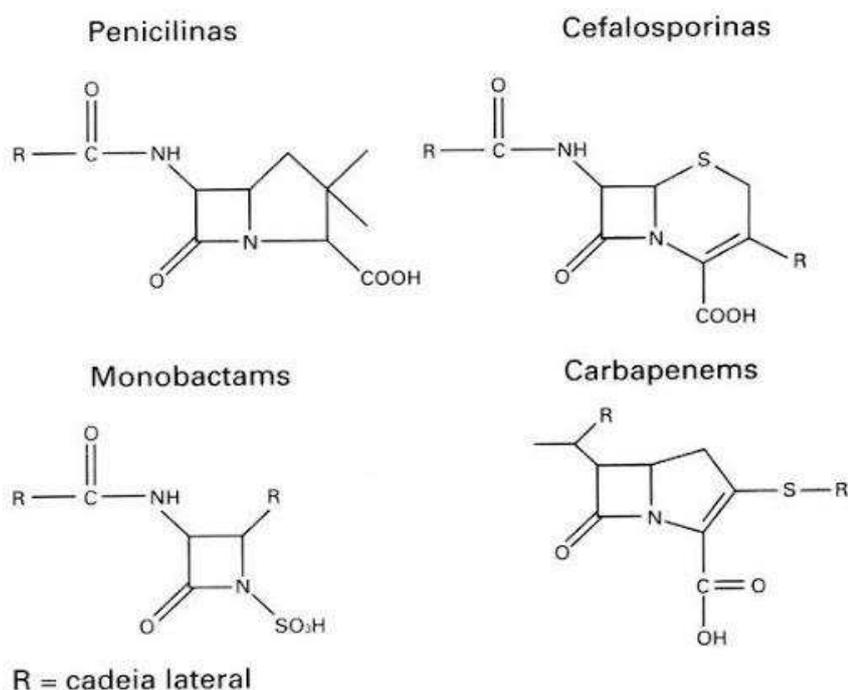
<b>DROGA</b>	<b>ESPECTRO DE AÇÃO</b>	<b>USOS</b>
<b>Imipenem</b>	Possui amplo espectro de atuação, em combate com bacilos e cocos gram-positivos e gram-negativos.	Utilizados em infecções hospitalares.
<b>Meropenem</b>	Possui largo espectro em combate à bacilos Gram-negativos.	Utilizado em infecções hospitalares.

Fonte: Adaptado de Ataíde et al, (2015).

#### 2.5.1.5 Monobactams

São fármacos com um anel B-lactâmico monocíclico, o espectro de atividade limita-se a bastonetes gram-negativos aeróbios, não apresentam nenhuma atividade contra bactérias Gram-positivos. Os beta-lactâmicos atuam em específico nessa molécula presente na parede celular da bactéria, os antibióticos dessa classe interferem na síntese do peptidoglicano, que é um componente importante para a sobrevivência da bactéria (ARRUDA et al., 2019).

Figura 3 – Estrutura química dos antimicrobianos beta-lactâmicos



Estrutura dos antibióticos beta-lactâmicos (Williams, 1999).

Fonte: [http://www.icb.usp.br/bmm/mariojac/arquivos/imagens/estrutura dos antibioticos.jpg](http://www.icb.usp.br/bmm/mariojac/arquivos/imagens/estrutura%20dos%20antibioticos.jpg)

#### 2.5.1.6 Glicopeptídeos

Segundo Tavares (2014), os glicopeptídeos agem, inibindo o aminoácido D-ALA-D-ALA, inativando totalmente a capacidade do aminoácido de atuar na constituição da parede celular bacteriana, a título de exemplo, a Vancomicina e a Teicoplanina. Sendo assim, os glicopeptídeos são altamente tóxicos.

#### 2.5.1.7 Vancomicina

A vancomicina (vanco) é um antibiótico glicopeptídico utilizado na prática clínica há mais de 50 anos. (OBARA et al., 2016) A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo introduzido em 1956, extraído de culturas do *Streptomyces orientalis*. A vancomicina tem efeito bactericida sobre os microrganismos sensíveis. (TAVARES, 2014).

Desde a década 1990, a resistência à vancomicina é descrita em estirpes de *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus* isolados em vários países, inclusive no Brasil (TAVARES, 2014).

Segundo Tavares (2014), há vários antibióticos que possuem alta toxicidade, e a título de exemplo, a penicilina. Deste modo, um dos meios de resistência natural é a falta de

inabilidade do antimicrobiano de alcançar o seu local de ação. Portanto, a resistência por meio da alteração da permeabilidade de membrana é capaz de acontecer de forma mutagênica, tendo grande destaque a resistência bacteriana.

#### 2.5.1.8 Teicoplanina

Teicoplanina, outro glicopeptídeo, tem essencialmente a mesma eficácia da vancomicina, com algumas vantagens, como administração em bolo uma vez ao dia, uso intramuscular, não há necessidade de monitoramento sérico de rotina e possivelmente menos nefrotoxicidade (BUGANO et al., 2011).

### 2.5.2 Inibição da síntese proteica

De acordo com Costa et al., (2017), os antimicrobianos como aminoglicosídeos, tetraciclina, anfenicóis, lincosamidas e macrolídeos, ligam-se a uma das subunidades 30S e 50S dos ribossomos, inibindo ou modificando a síntese proteica das bactérias. Sendo assim, os ribossomos tornam-se incapazes de sintetizar enzimas e danifica o crescimento bacteriano.

#### 2.5.2.1 Aminoglicosídeos

Nas palavras de Guimarães et al., (2010), os aminoglicosídeos são antibióticos capazes de inibir o crescimento bacteriano. Os aminoglicosídeos tem como mecanismo de ação, a interrupção da síntese proteica, uma vez que, ocorre pela ligação à subunidade 30S dos ribossomos bacteriano, impossibilitando o movimento do ribossomo ao longo do mRNA. A principal representante da classes dos aminoglicosídeos, é a estreptomicina. À visto disso, é necessário um cuidado aos casos de uso contínuo, já que, possuem efeitos tóxicos como: ototoxicidade e nefrotoxicidade.

#### 2.5.2.2 Tetraciclina

Guimarães et al., (2010), afirma que as tetraciclina são antibióticos de amplo espectro capaz de matar bactérias. Este grupo de antimicrobianos, atuam inibindo a síntese de proteínas através da ligação com a subunidade 30S dos ribossomos, impedindo assim, a ligação do aminoacilRNA. Desta maneira, as tetraciclina são bastante eficazes no combate à bactérias aeróbicas e anaeróbicas Gram positivo e Gram negativo.

#### 2.5.2.3 Anfenicóis

O cloranfenicol é um antibiótico sintético da classe dos anfenicois que foi isolado primeiramente da cepa de *Streptomyces venezuelae*. Sua ampla utilização em todo mundo tem variado, devido à associação de anemia aplásica (uma doença geralmente fatal) com a exposição ao cloranfenicol, ainda que presente em baixos níveis de concentração. O tianfenicol e o florfenicol são análogos ao cloranfenicol, diferindo pela presença de um grupo metilsulfônico no anel benzênico, enquanto o cloranfenicol apresenta um grupo nitroso. O florfenicol é derivado da molécula do tianfenicol, e possui maior espectro de ação. Todos têm atividade antimicrobiana idêntica, porém o tianfenicol e o florfenicol não são capazes de desenvolver anemia aplástica. Apresentam amplo espectro de ação, atuando sobre as bactérias Gram-positivas e negativas, riquetsia, espiroquetas e micoplasma (PEZZA, 2006).

#### 2.5.2.4 Macrolídeos

Para Guimarães et al., (2010), os macrolídeos são antimicrobianos bacteriostáticos. Atuam bloqueando a biossíntese proteica, através da ligação com o RNA do ribossomo 23S da subunidade 50S, tornando-se capaz de impossibilitar o alongamento da cadeia peptídica. Estes antibióticos pertencentes a classe dos macrolídeos são, em suma, utilizados para infecções do trato respiratório, como em casos de pneumonia, sinusite aguda, bronquite crônica, tonsilites, faringites e otites médias.

#### 2.5.2.5 Lincosamidas

Nas palavras de Guimarães et al., (2020), as lincosamidas possui ação bacteriostática, ou seja, capaz de matar as bactérias. Seu mecanismo de ação acontece no bloqueio da subunidade 50S.

### 2.5.3 Alteração da permeabilidade da membrana celular

De acordo com Guimarães et al., (2010), vários antibióticos atuam afetando a permeabilidade da membrana plasmática, fazendo com que íons se movimentem descontroladamente, facilitando então a alteração.

#### 2.5.3.1 Polimixinas

Para Costa et al., (2017), as polimixinas são fármacos capazes de interatuar com as moléculas de polissacarídeos. Atuam no sequestro de peças fundamentais para o equilíbrio da membrana celular, como magnésio e cálcio, ocasionando fuga de líquido intracelular.

#### **2.5.4 Inibição da síntese de ácidos nucleicos**

De acordo com Guimarães et al., (2010), alguns antibióticos que interferem em um complexo enzimático importante nos processos de replicação de DNA, existem derivados como a acil- e glicosil-nucleosídicos mais complexos. Sendo assim, os fármacos que compõe esta classe medicamento, tem ganhado destaque desde os 90, por serem capazes de desempenhar novas funções.

##### **2.5.4.1 Quinolonas**

A primeira quinolona, o ácido nalidíxico, foi sintetizada em 1962 a partir da cloroquina (um fármaco destinado ao tratamento da malária) (RODRIGUES-SILVA et al., 2014). De acordo com Álvarez-Hernández et al. (2015), a quinolona se destaca por, apresentar eficácia devido a alta biodisponibilidade e nível de segurança. Portanto, esse grupo, é capacitado a atingir o DNA, utilizados em âmbito hospitalar e extra-hospitalar.

##### **2.5.4.2 Sulfonamidas**

As sulfonamidas, também conhecidas como sulfas, foram testadas pela primeira vez nos anos 1930 como fármacos antibacterianos. (GUIMARÃES et al., 2010). Em concordância com Alaburda et al., (2017), as sulfonamidas são o grupo que possuem capacidade, na sua maioria, de impedir o crescimento bactérias Gram-positivos e gram-negativas. Este grupo, de caráter sintético, interfere na síntese de ácido fólico, sendo análogo estrutural do PABA, por inibição competitiva. Deste modo, esta classe, nos dias atuais, tem apresentado ligação à desenvolvimento de resistências, já que tem seu uso cada vez mais empregado a indústria agrícola.

##### **2.5.4.3 Fluoroquinolonas**

As fluoroquinolonas agem inibindo a topoisomerase IV de bactérias Gram positivo. Em bactérias Gram negativo, o alvo das fluoroquinolonas é a topoisomerase II, também conhecida por DNA-girase. (GUIMARÃES ET AL., 2010). De acordo com (SOUZA et al., 2004), as Fluoroquinolonas, é um grupo de antimicrobianos, que tem ganhado cada vez mais importância, pois, é um antibacteriano sintético capaz de competir com as betalactamas, em uso clínico.

Para Souza et al., (2004), a resistência bacteriana a este grupo, é relacionada a à mutações na subunidade A do DNA girasse da bactéria. Isso se deve ao fato do uso incorreto da antibioticoterapia, bem como, o seu uso prologado e a adesão a doses subinibitórias. A principal causa de resistência é a mutação no sítio de da enzima onde ocorre a ligação das fluoroquinolonas (FERNANDES et al., 2017).

São diversos os fármacos pertencentes as fluoroquinolonas, como: Ciprofloxacina, Ofloxacino, Norfloxacino, entre outras. Para Souza et al., (2004), a ciprofloxacina, tem uma grande relevância, já que, é um fármaco que possui eficácia frente à resistência bacteriana relacionadas aos aminoglicosídeos, penicilinas, cefalosporinas, entre outros. Sendo assim, é capaz de combater à *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Shiguella*, *Salmonella*, entre outras. Consecutivo a isso, Guimarães et al., (2010), reitera que a ciprofloxacina é o fármaco mais ativo do grupo das fluoroquinolonas, defronte a bactérias gram negativas.

## 2.6 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIMICROBIANOS

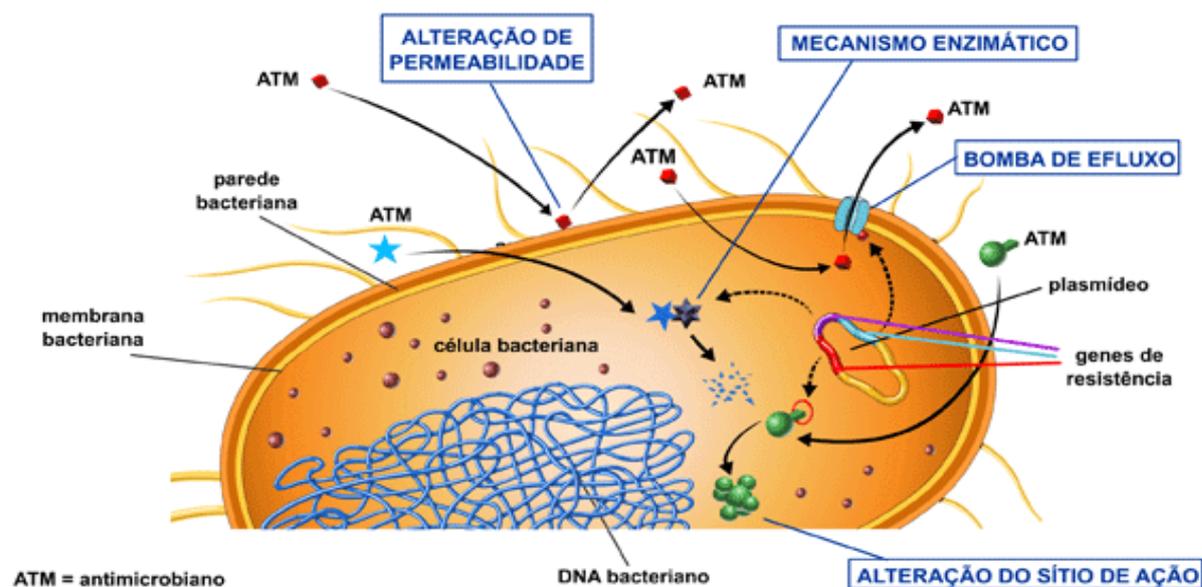
Nas últimas décadas, o aparecimento de novos fármacos mais resistentes à infecções bacterianas, transformaram o tratamento médico. Na qual ocorreu redução de mortalidade por doenças bacterianas. Em contrapartida, a propagação do uso de antibióticos rapidamente fez com que as bactérias aumentassem defesas relacionadas aos agentes antimicrobianos (OLIVEIRA, 2014).

Essa resistência pode ser vista como fenômeno natural, biológico e complicado da defesa dos microrganismos a modificações no seu meio ambiente (SILVEIRA, 2010; OLIVEIRA, 2014).

Os mecanismos de resistência bacteriano com relação à modificação da resposta a antibióticos, podem ser caracterizados, de acordo com Antonio et al., (2009), pelo momento em que as bactérias adquirem genes capazes de garantir a transferência que os antimicrobianos possam agir, possibilitando assim, a troca de plasmídeos entre si, a transformação de plasmídeos ou pela modificação do DNA.

Figura 2 – Mecanismos de resistência bacteriana e seus respectivos locais de ação

## Mecanismos de resistência bacteriana



Fonte: RMcontrole 2007.

### 2.6.4 Alteração da permeabilidade da membrana

Nas palavras de Costa et al., (2017), essa resistência está associada a bactérias Gram-negativa que apresentam membrana externa. A permeabilidade destas membranas consiste na presença de proteínas especiais denominadas de porinas, que criam canais para a passagem de substâncias para o espaço periplasmático e, assim, para o interior da célula. As porinas são utilizadas na aquisição de resistência bacteriana, uma vez que qualquer alteração estrutural específica torna o antimicrobiano incapaz de penetrar na célula bacteriana.

### 2.6.5 Inativação ou degradação enzimática

Segundo Costa et al., (2017), é a resistência de maior importância enzimática, onde acontece a inativação ou degradação do antibiótico através da ação de enzimas, tendo como exemplo os aminos glicosídeos e as  $\beta$ -lactamases. Enzimas essas responsáveis pela hidrólise do anel beta-lactâmicos presentes na estrutura química dos antimicrobianos, como a cefalosporinas e as penicilinas, tornando-os inativos.

Costa et al., (2017), conclui que em bactérias gram-negativas, como a *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, as beta-lactamases são produzidas e secretadas no espaço periplasmático e são as principais responsáveis por produzirem a resistência clinicamente significativa aos antimicrobianos. Já em bactérias gram-positivas, as beta-lactamases são

secretadas para o meio extracelular e são menos ativas do que as beta-lactamases produzidas pelas bactérias gram-negativas.

### **2.6.6 Modificação do alvo**

A modificação do alvo para Costa et al., (2017), pode ser resultado da aquisição de genes ou de uma mutação. Deste modo ocorre uma alteração do alvo original, isto é, local de ligação do antibiótico à bactéria, impossibilitando deste modo a ligação do fármaco ao local de ação. Este é provavelmente um dos mecanismos mais específicos de resistência.

Costa et al., (2017), conclui que a modificação do alvo ocorre frequentemente em várias bactérias para antimicrobianos como  $\beta$ -lactâmicos, cloranfenicol, rifampicina, quinolonas, glicopéptidos e macrólídeos. Encontrando-se comumente este mecanismo contra glicopeptídeos (vancomicina) de forma bastante disseminada em bactérias gram positivas por meio de replicação de clones bacterianos, ou transferência horizontal de genes (COSTA et al., 2017).

### **2.6.7 Bomba de efluxo**

Esse mecanismo foi observado em antibióticos do tipo tetraciclina, mas também é responsável pela resistência a praticamente todas as principais classes de antibióticos. A resistência às tetraciclinas codificada por plasmídeos em *Escherichia coli* resulta deste efluxo ativo (ANVISA, 2008)

Costa et al., (2017), reitera que, a bomba de efluxo é um mecanismo de resistência defronte a todas as classes de antimicrobianos, principalmente fluoroquinolonas, macrolídeos e tetraciclinas. A bomba de efluxo é uma proteína transmembranar capaz de fazer o bombeamento dos antimicrobianos para o meio extracelular.

## **2.7 RESISTÊNCIA BACTERIANA**

Para Tavares (2014), um grave problema de saúde que tem sido registrado, é a resistência bacteriana à antimicrobianos, transtorno esse, que ao início do uso de antibióticos não era comum. Porém, aos decorrer das décadas, a resistência bacteriana se expandiu pelo mundo desde os anos de 1950, decorrência do uso de novos antibióticos. Em 1950, esse problema se agravou após a inserção de novos antimicrobianos beta-lactâmicos.

Para Costa et al., (2017), vários são os fatores que acarretam à resistência bacteriana frente aos antibióticos, sejam eles: fatores econômicos e sociais, problemas terapêuticos, epidemiológicos e a própria bioquímica e genética da bactéria. Esses problemas, além de favorecerem o aparecimento de novos patógenos resistentes, geram problemas de saúde pública, suscitando alarde para a qualidade de vida humana e aos avanços da farmácia, microbiologia e medicina.

A resistência bacteriana e o fator bioquímico e genético, de acordo com Costa et al., (2017), pode ser ocasionado por diversos fatores, sendo eles: um antibiótico resistir frente à ação de um antimicrobiano; por consequência de mutação genética como exposição à radiação que se dá pela ação de agentes mutagênicos ou pela replicação celular e pelo transporte de plasmídeos entre si, gerando a aquisição de genes resistentes presente em outros organismos adaptado ao meio .

De acordo com Santos, (2004), a resistência bacteriana é, de fato, um dos principais agravantes de problemas na saúde pública. Isso se deve ao fato do inevitável uso indiscriminado de antibióticos.

#### **2.7.4 Resistência AmP-C (Metallo-beta-lactamases)**

De acordo com Ataíde et al.,(2015), a principal Carbapenemase produzida por enterobactérias é a Metallo-beta-lactamase. Figueiredo et al., (2009), relata que, as MBLs são caracterizadas por necessitarem de íons dípulos, para a reação de hidrólise do anel beta-lactâmico. A resistência aos carbapenens entre esses patógenos está se tornando um problema terapêutico mundial e a produção de metallo-beta-lactamases (MBL) tem emergido como um dos mecanismos responsáveis por esta resistência (FIGUEIREDO et al., 2009).

#### **2.7.5 Resistência ESBL (Betalactamases de Espectro Ampliando)**

A Resistência ESBL, de acordo com, Scarpate et al., (2019), se dá pelas bactérias gram negativas produtoras de betalactamases de espectro estendido. Para Abarde et al., (2015), o surgimento de novas cepas bacterianas produtoras de betalactamase, fez com que o uso de cefalosporinas fossem reduzidos, tendo então como opção terapêutica, os carbapenêmicos. Em contrapartida, o uso exacerbado dos carbapenêmicos no mundo e no Brasil, gerou como consequência, o surgimento de enterobactérias resistentes a esta classe.

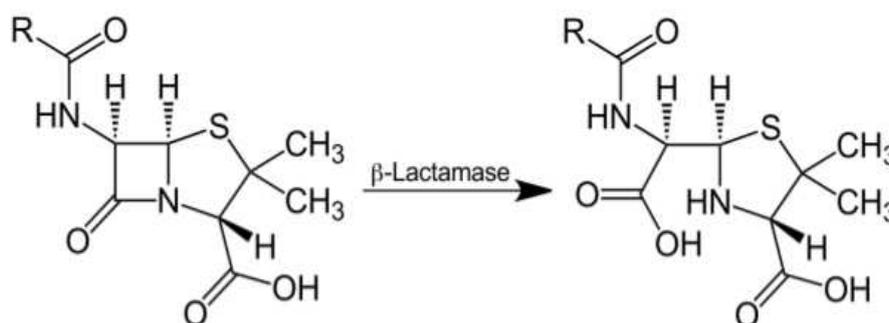
Ataíde et al.,(2015), reitera que, um dos aspectos relevantes, é que a infecção por ESBL é causada em indivíduos que utilizam ventiladores mecânicos, cateter de bexiga, uso

prolongado de antibióticos e infecções no sangue. Sendo assim, a opção terapêutica para infecções por ESBL é a polimixina, já que apresenta efeito terapêutico *in vitro* capaz de tornar estas bactérias sensíveis.

*Klebsiella pneumoniae* é a espécie em que se descreve produção de ESBL com maior frequência, sendo que 2 a 5% das infecções hospitalares, principalmente respiratórias e urinárias, estão associadas a esta espécie (SCARPATE et al., 2015). Scarpate et al., (2015), conclui que, há dados que retratam que a *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL é um fator importante em âmbito comunitário e principalmente em âmbito hospitalar, já que é um patógeno capaz de causar mortalidade e elevada morbidade.

Para Scarpate et al., (2015), a *Klebsiella pneumoniae* é, dentre todos os tipos de ESBL, a que tem mais importância clínica. Isso se deve ao fato da alta diversificação de produção de enzimas capazes conduzir plasmídeos e codificar mais rapidamente genes do que outras Enterobactérias.

Figura 5 — Betalactamase de espectro estendido inibindo o anel betalactâmico e neutralizando o antibiótico



Fonte: <https://blog.jaleko.com.br/esbl-kpc-mbl-ampc-e-oxa-voce-sabe-a-diferenca-entre-os-tipos-de-%CE%B2-lactamases/>

### 2.7.6 Resistência KpC (Carbapenemases)

*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemases (KPC) foram originalmente identificadas nos EUA em 1996 (ATAIDE et al., 2015). Para ANVISA (2013), um grave confronto na saúde pública a nível mundial, é a resistência de carbapenêmicos nas enterobactérias. Esse fato exprime o grande número de mortalidade e o diminuto número de escolhas de opções terapêuticas. Fatores como rápida disseminação mundial, codificação de genes por plasmídeos e transposons, e a elevada eficácia hidrolítica, caracterizam a produção de carbapenemases, agravando esse problema à impacto um na saúde pública, tanto no Brasil, como em âmbito mundial.

O primeiro relato de KpC ocorreu na Carolina do Norte, nos Estados Unidos, em 1996. Hoje é endêmica nesse país e segue com crescente número de casos nos últimos anos em todo o mundo (SOARES et al., 2012). A produção de carbapenemases em *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* têm ocorrido com maior frequência, (Ataide et al., 2015), caracterizando *Klebsiella pneumoniae* à uma “superbactéria”. Soares et al., (2012), retrata que um dos maiores problemas da KpC é que pode ocasionar resistência aos carbapenêmicos, classe esta que é utilizada para o tratamento de bactérias multirresistentes.

Alguns estudos mostram que a resistência a carbapenens no antibiograma de *K. pneumoniae* não prediz a presença da enzima KPC. Outros mecanismos de resistência podem estar envolvidos, como a presença de betalactamases de espectro ampliado (ESBL) associada a betalactamases de classe C (AmpC), gerando pequena hidrólise de carbapenens e, ainda, alteração nos canais de porina, que modificam a ação e a penetração dos fármacos. (SOARES et al., 2012, p. 253-254).

Segundo Ataide et al., (2015), a *Klebsiella pneumoniae* tem se mostrado como o microrganismo mais frequente em casos de infecções num hospital HGRS, tanto em indivíduos sexo masculino, como no sexo feminino.

Quadro 2 – Distribuição das ERCs isoladas por sexo no HGRS durante o ano de 2013.

Sexo	ERCs	Percentual	Bactéria	nº de isolados	Percentual
Masculino	28	49,12%	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	42,86%
			<i>Enterobacter cloacae</i>	6	21,43%
			<i>Proteus mirabilis</i>	4	14,29%
			<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	10,71%
			<i>Morganella morganii</i>	2	7,14%
			<i>Providencia spp</i>	1	3,57%
Feminino	29	50,88%	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	55,17%
			<i>Proteus mirabilis</i>	5	17,24%
			<i>Enterobacter cloacae</i>	4	13,79%
			<i>Morganella morganii</i>	2	6,90%
			<i>Escherichia coli</i>	1	3,45%
			<i>Serratia marcescens</i>	1	3,45%

Fonte: ATAIDE et al., (2015, p. 7).

## 2.8 *Klebsiella pneumoniae* MULTI-RESISTENTE

Nas palavras de Silva et al.,(2019), a *Klebsiella pneumoniae* multirresistente é de fato um grave problema de saúde a nível mundial. Isso se deve ao fato de que entre as

Enterobactérias, a *Klebsiella pneumoniae*, possuem uma maior capacidade de codizar genes, bem como, bom vetor para plasmídeos. Deste modo a *Klebsiella pneumoniae* tem se mostrado cada vez mais resistentes, bem como apresentado potentes mecanismos de resistência.

Os principais mecanismos de resistência apresentado por este bacilo gram negativo, é, de acordo com Silva et al., (2019), a produção de Beta-lactamase de Espectro estendido; diminuição da expressão de proteínas, tornando menor a captação dos fármacos; sistema de repulsão do antibióticos; produção de betalactamases do tipo Amp-C; produção de betalactamases do tipo Metalo-betalactamase e a produção de betalactamase do tipo KpC, capaz de inativar totalmente o antimicrobiano.

## 2.9 INFECÇÕES POR *Klebsiella pneumoniae* MULTI-RESISTENTE

As infecções por *Klebsiella pneumoniae*, pelas palavras de Silva et al., (2019), é de origem hospitalar, através do contato, seja por indivíduos colonizados ou por objetos de uso intrahospitalar como cateter. A infecção *Klebsiella pneumoniae*, são infecções no trato urinário, infecções no trato respiratório, infecções sanguíneas, infecções em feridas operatórias. Os sintomas mais comuns de infecção causada pela *K Klebsiella pneumoniae* são: tosse, febre, dores na bexiga, originando até graves pneumonias.

No âmbito hospitalar, essas infecções, tem ocasionado uma frequente preocupação a nível mundial. Isso se deve ao fato, que cada vez mais, a resistência da *Klebsiella pneumoniae*, dificulta o tratamento, já que, apresenta multirresistência a muitos fármacos, diminuindo então o número de opções terapêuticas. Como consequência, o uso de antimicrobianos mais potentes se faz necessário, elevando os custos e o tempo de internação do paciente e elevando a taxa de mortalidade (SILVA et al., 2019).

## 2.10 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR *Klebsiella pneumoniae* MULTI-RESISTENTE

Desse modo, segundo Silva et al., (2019), o aumento do uso errôneo da antibioticoterapia, é um dos principais fatores na qual tem tornado a *Klebsiella pneumoniae* cada vez mais resistente frente à antimicrobianos.

De acordo com Farchini (2016), vários são os fatores de risco associados a infecção hospitalar por *Klebsiella pneumoniae*, sendo eles, a utilização de fármacos pertencentes as classes dos beta-lactâmicos, principalmente, o uso prévio de carbapenêmicos, já que, a *Klebsiella pneumoniae* não é sensível frente à essa classe.

Fatores relacionados à comorbidades também podem caracterizar riscos a indivíduos colonizados por *Klebsiella pneumoniae* multirresistentes, à título de exemplo, transplante de órgãos, diabetes, hipertensão arterial e doenças renais. Isso se deve ao fato de que a *K. pneumoniae* é um patógeno emergente e oportunista, capaz de ser adquirida a infecção por organismos imunodeprimidos. (FARCHINI, 2016).

Pelas palavras de Farchini et al., (2016), os principais fatores de risco que acarretam a infecção por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente, são, número de antibióticos utilizados, caracterizados pelo uso indiscriminado; contato entre pacientes internados; indivíduos portadores de doenças pulmonares; cateter e realização de traqueostomia.

## 2.11 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

De acordo com ANVISA et al., (2010), para cada tipo de bactéria, é utilizado um meio que favorece o crescimento, conhecido como Ágar-Ágar. Seja para fins diagnósticos ou de pesquisa, o meio de cultura é específico para cada bactéria. Sendo assim, uma das características importantes destes microrganismos, é o modo na qual elas se apresentam, como crescem, como se mostram na cultura e o tipo de cultura em que crescem, sendo isso uma característica macroscópica.

O diagnóstico de *Klebsiella pneumoniae* é dado pela cultura da amostra biológica, representativa do sítio infeccioso, isolando a bactéria e verificando o padrão de sensibilidade da mesma, realizado através do antibiograma. O antibiograma, por sua vez, é de fundamental importância clínica, já que, determina o fator da sensibilidade de um patógeno e garante um melhor diagnóstico, bem como, é uma grande ferramenta para elaboração de programas para uso correto dos antimicrobianos (TEIXEIRA et al., 2009).

Para Teixeira et al., (2009), os testes de sensibilidade são empregados para verificar principalmente bactérias que apresentam resistência frente à antibióticos. O resultado do teste

de suscetibilidade aos antimicrobianos – TSA determina o grau de suscetibilidade das diferentes espécies bacterianas aos antimicrobianos mais utilizados na prática clínica.

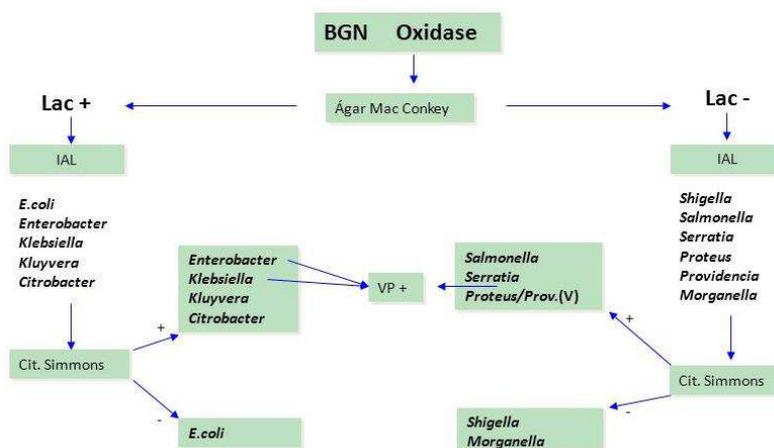
Nas palavras da ANVISA et al., (2010), os métodos mais utilizados para identificação de enterobactérias é o método TSI – meio ferro e açúcar tríplice, capaz de identificar mais facilmente bactérias, porém, necessita de informações adicionais e o método IAL, é extremamente prático por apresentar nove reações num mesmo tubo teste e método. A *Klebsiella pneumoniae*, apresenta sacarose negativa em meio TSI, com produção de gás, pela maioria das estirpes.

Figura 6 – Meio de cultura IAL/RUGAI e TSI



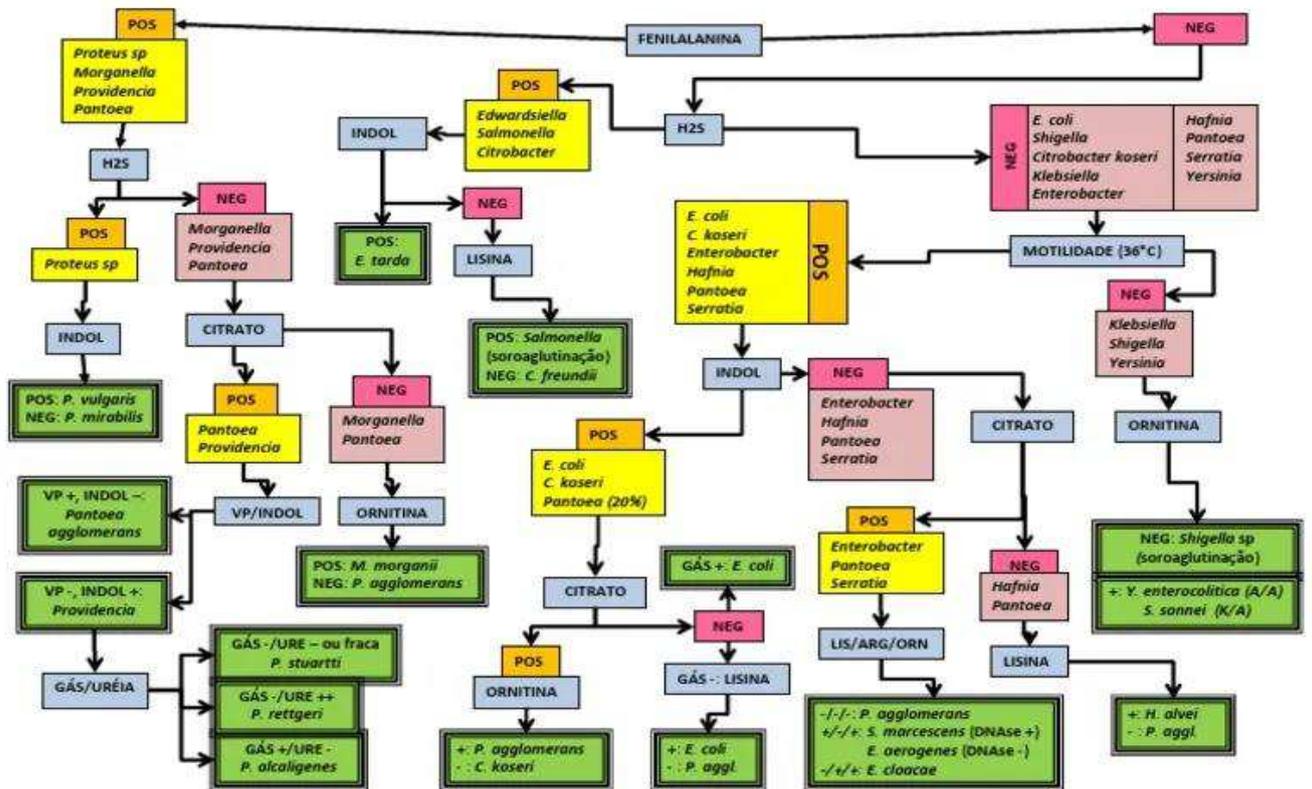
Fonte: <https://maestrovirtuale.com/agar-eti-fundamento-preparacao-e-utilizacoes/>

Figura 7 - Fluxograma de identificação de Enterobactérias



Fonte: <https://slideplayer.com.br/slide/285353/>

Figura 8 - Fluxograma de identificação de Enterobactérias



Fonte: <https://pt.scribd.com/presentation/100471892/Fluxograma-Enterobacterias>

### 3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

#### 3.5 TIPO DE PESQUISA

Tratou-se de uma revisão integrativa (RI) a qual foi realizada de acordo com a questão temática, com a elaboração da pergunta norteadora, e o estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão das referências, dos trabalhos científicos e seleção dos artigos, análise criteriosa, e discussão dos resultados acerca do tema a ser abordado. O levantamento das publicações a serem indexadas, foi no percurso da produção do trabalho, de acordo com o cronograma proposto e com o objetivo da busca de publicações mais recentes sobre a temática, através de referências disponibilizadas na biblioteca da FACENE, e da busca on-line através das bases de dados como Google acadêmico, Pubmed, Scielo, etc, utilizando os seguintes descritores: Infecção urinária. Antimicrobianos. Resistência bacteriana. *Klebsiella pneumoniae*.

A opção pela revisão integrativa baseou-se no fato de que ela tem a finalidade de proporcionar conhecimento e juntar resultados de pesquisas sobre o tema, fazendo com que se obtivesse conhecimentos mais aprofundados acerca do assunto tratado. Esse método concebe basicamente um recurso da Prática Baseada em Evidências (PBE) no qual, contribui para adquirir maior conhecimento da teoria e assim aplicar a conduta correta na prática.

Foram adotados os critérios de inclusão para seleção dos artigos: textos na íntegra que abordassem o tema referido e com resumos publicados no período entre 2010 a 2020, de acesso livre e disponível nas bases de dados, sempre realizando busca para atualização. E como critérios de exclusão, artigos não disponibilizados na íntegra, com acesso restrito, resumos, editoriais ou sem coerência com a temática a ser abordada, ou que o período de publicação esteja antes de 2010.

#### 3.2 LOCAL DA PESQUISA

O referencial teórico teve como base artigos científicos, resumos, periódicos, livros, publicados nas bases de dados da Scientific Electronic Library Online (SciELO), Pubmed e Google acadêmico.

#### 3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Para a realização da coleta de dados, foram escolhidos os seguintes descritores, infecções, *Klebsiella pneumoniae*, resistência bacteriana, fatores de risco e antimicrobianos. Cada um destes descritores citados, foram pesquisados em três línguas diferentes, sendo elas, português, inglês e espanhol.

### **3.3.1 Critérios de inclusão:**

Período de publicação de 2010 a 2020, texto disponibilizado na íntegra e publicações em português, espanhol e inglês.

### **3.3.2 Critérios de exclusão:**

Período de publicação que não ocorreu entre os anos de 2010 a 2010.

## **3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**

### **3.4.1 Elaboração da pergunta norteadora**

Para a realização, ocorreu primeiramente uma busca, e de acordo com o que se trata a problemática, foi escolhida a fim de completar a temática abordada na pesquisa.

### **3.4.2 Busca na literatura**

A partir da pergunta norteadora, foi realizada uma busca com as palavras-chaves, com os seguintes termos: *Klebsiella pneumoniae*, fatores de risco, infecções, antimicrobianos e resistência bacteriana, após isso foi realizada varredura para escolha dos artigos.

### **3.4.3 Seleção de artigos**

Na seleção de artigos, ocorreu uma escolha dos artigos que foram selecionados inicialmente de acordo com as palavras-chaves e o tema, para por fim, aplicar os itens de inclusão e exclusão.

### **3.4.4 Extração de dados**

A extração dos dados ocorreu de forma que, todos os artigos selecionados para a síntese de dados correspondessem ao tema. Dessa forma, garantindo uma melhor precisão das informações.

### 3.4.5 Avaliação da qualidade metodológica

Após extração de dados e, escolha dos artigos através dos itens de inclusão e exclusão, foi realizada uma abordagem crítica para avaliar se o trabalho se encaixa na a um a revisão narrativa.

### 3.4.6 Síntese de dados

Foi realizada uma soma dos resultados de estudos relacionados ao tema e que foram selecionados, na oportunidade de engrandecer os resultados dos artigos, bem como, mostrar o que o trabalho proporciona.

### 3.4.7 Apresentação dos resultados

Foi realizado em forma de tabela, onde foram demonstradas as quantidades de artigos buscados e selecionados, com a finalidade de concluir com os objetivos.

## 3.5 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS

Para a coleta dos dados, foram escolhidas palavras chaves, e por meio da internet nas bases de dados, Scielo, Pubmed e Google acadêmico. Os descritores foram escolhidos através das terminologias encontradas nos Descritores de Ciência em Saúde (DECS). Definidos em cinco descritores, tanto na língua inglesa, quanto em espanhol e inglês.

- #1 *Klebsiella pneumoniae* e fatores de risco.
- #2 Antimicrobianos e *Klebsiella pneumoniae*.
- #3 Resistência bacteriana e *Klebsiella pneumoniae*.
- #4 Fatores de risco e resistência bacteriana.
- #5 Infecções e *Klebsiella pneumoniae*.

## 3.6 ANÁLISE DE DADOS

Para a obtenção da análise de dados, foram escolhidas as seguintes ferramentas: autor, ano de publicação, metodologia, resultados, conclusões e palavras-chaves. A partir disso, foi analisado os resultados, para verificar se os mesmos estavam dentro das inclusões ou exclusões, avaliando qual trabalho estaria de acordo ou não. Após isso, foi feita uma comparação entre os

artigos, para analisar quais trabalhos se melhores se encaixariam e que mais contribuiriam na temática.

### 3.7 ASPECTOS ÉTICOS

O trabalho foi apreciado em sua estrutura e organização de acordo com os critérios adotados pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), por ser uma revisão integrativa, no entanto, não houve necessidade de ser submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), conforme a Resolução 466/12 do Comitê Nacional de Saúde (CNS).

#### 3.7.1 Riscos e benefícios da pesquisa

O risco visualizado foi a demora dos resultados da pesquisa, bem como o extravasamento de informações não publicadas e a não publicação do trabalho. O benefício é a amplitude de trabalho que abordem este tema, bem como, o fácil acesso.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados inicialmente 38.230 artigos nas bases de dados Scielo, Pubmed e Google acadêmico. Sendo 144 artigos do Scielo, 140.69 do Pubmed e 1298 do Google acadêmico. Sendo assim, selecionados, após os critérios de inclusão e exclusão, 5 artigos.

Tabela 3 - Resultados dos cruzamentos de dados, bem como, local de busca e seleção dos arquivos.

	Scielo		Pubmed		Google acadêmico	
	Resultados	Selecionados	Resultados	Selecionados	Resultados	Selecionados
#1	14	1	1	0	545	2
#2	15	0	58	0	201	0
#3	24	0	45	0	81	0
#4	13	0	11.204	0	203	0
#5	78	1	25.486	0	265	1

Tabela 4 – Características dos artigos selecionados para os resultados da revisão integrativa.

AUTORES	ANO	TÍTULO	METODOLOGIA	RESULTADOS	DISCUSSÃO
<b>SOARES, Valéria Martins</b>	2012	Emergência de Klebsiella pneumoniae produtora de carbapenemase (KPC) em um hospital terciário.	Artigo científico onde foram separadas oito cepas de Klebsiella pneumoniae produtoras de carbapenemase(KPC), de oito pacientes diferentes, no período de abril de 2009 e janeiro de 2011, no Hospital Júlia Kubitschek. A idade dos pacientes variaram de 47 à 90 anos.	Os pacientes nas quais apresentaram resultados fenotipicamente positivos, foi realizado uma análise retrospectiva nos prontuários médicos para pesquisar o local onde foram isolados as cepas de KPC, tipo de amostra clínica, idade, exposição prévia a antimicrobianos, tempo de internação no hospital e/ou em outras instituições. As cefalosporinas foram os antimicrobianos que apresentaram (62,5%), junto aos carbapenemicos (50%). Já o ertapenem apresenta melhor sensibilidade (90%-100%), seguido do meropenem (48%-94%).	Este estudo determina um panorama crítico perante à antibioticoterapia, tornando as opções terapêuticas cada vez mais limitadas.
<b>PERNA et al.,</b>	2015	Prevalência de infecção hospitalar pela bactéria do gênero Klebsiella em uma Unidade de Terapia Intensiva.	Estudo descritivo transversal do tipo retrospectivo, onde foram coletados e estudados prontuários de todos os pacientes internados na UTI adulto no período de 01/02/2012 até 01/02/2013. Após coleta de dados, foi realizado uma busca ativa, pela avaliação de cada paciente e o uso da antibioticoterapia, exames e procedimentos invasivos.	A maior ocorrência de casos de infecção por Klebsiella pneumoniae foram nos meses de fevereiro e março de 2012. Na persistência do crescente número de casos, verificou-se a ocorrência de 34 pacientes pelo patógeno. A população total de indivíduos estudados foram de 193, sendo que 17,09% desenvolveram infecção hospitalar por Klebsiella pneumoniae.	Verificou-se a alta incidência da infecção nosocomial pela bactéria Klebsiella pneumoniae, bem como, um alarmante número de óbitos. E através destes resultados, foi mais compreensível para os profissionais da saúde, como forma de alerta, quanto à higienização e antibioticoterapia.
<b>FRANCHINI, Fernanda Paula.</b>	2016	Fatores de risco em pacientes com infecções hospitalares causadas por Klebsiella pneumoniae produtora de Carbapenemase.	Dissertação de mestrado, onde foi conduzido um estudo no Hospital Universitário de Santa Maria, um hospital terciário de 365 leitos com uma terapia intensiva(UTI) de 37 leitos.	Cinquenta e uma amostras com Klebsiella pneumoniae foram identificadas. Já vinte e nove pacientes foram excluídos. A maioria dos casos teve pneumonia e infecções do trato urinário. Já outros, foram infecções intra-abdominais, infecções de feridas e osteomielite. A maioria das cepas foram resistentes à quinolonas (77,3%). Já resistência foram as polimixina B (28,6%), seguido de aminoglicosídeos (13,6%).	Apesar da incidência da Klebsiella pneumoniae produtora de carbapenemase não ter sido tão significativa durante o período de estudo, é uma infecção grave e que apresenta elevada mortalidade.
<b>PEROZO-MENA et al.,</b>	2016	Presencia de carbapenemasa tipo KPC	Artigo científico onde foram estudados cultivos bacteriológicos realizados	Cerca de 298 cepas de K. pneumoniae isoladas, 160 foram isoladas de	Percebeu-se que ao comparar o método fenotípico com o PCR, o

		em aislados clínicos de <i>K. pneumoniae</i> de pacientes de unidades de cuidados intensivos.	nas rotinas dos pacientes de uma unidade intensiva de saúde. Todas as cepas isoladas de <i>K. pneumoniae</i> foram utilizadas no estudo.	pacientes de UTI, 44 de neonatal e 94 da pediatria.	método do disco de fusão apresenta maior segurança do resultado, ao utilizar meropenem e imipenem. E quando houver a suspeita do mecanismo de resistência carbapenemase do tipo KPC, realizar o teste de Hudge.
AMIN et al.,	2020	Fatores determinantes na infecção hospitalar por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenêmicos.	Revisão de literatura através da base de dados Pubmed entre 2017 e 2018. Utilizando assim, 14 artigos.	Os estudos mostraram que existem fatores de risco, na qual, implicam nos casos de resistência da <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente aos carbapenêmicos. Fatores esse como, idade do paciente, internamento prolongado, comorbidade, uso errôneo da antibioticoterapia e feridas.	Os fatores de risco se mostraram decisivos na resistência bacteriana da <i>Klebsiella pneumoniae</i> frente aos carbapenêmicos e que se torna necessário maiores estudos acerca de fatores endógenos prévios que podem realizar a infecção.

Para Soares (2012), a resistência bacteriana tem se tornado um problema cada vez mais frequente e importante no ambiente hospitalar. Uma das limitações deste estudo foi não pesquisar a relação genética para verificar possível disseminação clonal entre os pacientes.

De acordo com Perna et al., (2015), a *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria reincidente, que de forma, agressiva, acomete os pacientes independentemente de cor, raça ou etnia. Esta bactéria tem uma maior ocorrência na UTI deste hospital, nos meses de fevereiro e março. A *Klebsiella pneumoniae* se mostrou com grandes casos, bem como, o número alarmante de óbitos. Que em contrapartida, contribuiu para mostrar e alertar os profissionais de saúde, para combater os altos casos desta bactéria, através de uma melhor higienização e antibioticoterapia.

De acordo com Franchini (2016), os fatores de risco contribuem para um alarmante aumento de casos da *Klebsiella pneumoniae*. Os fatores de risco são, o uso errôneo dos carbapenêmicos, uso de betalactâmicos, uso de polimixina B, bem como, uso de cateter intravenoso, o que reforça cada vez mais, que as infecções pela *Klebsiella pneumoniae*, não são causadas somente pela forma errada da utilização dos antimicrobianos, mas sim, de processos invasivos. A polimixina B e o uso de cateter venoso central, se mostraram como fatores de risco, já que anteriormente não haviam sido identificadas como uma preocupação para os profissionais da saúde. Em suma, torna-se, cada vez mais necessário que políticas de racionalização do uso de antimicrobianos, sejam cada vez mais aplicadas aos profissionais de saúde, já que, a *Klebsiella pneumoniae* é um risco para pacientes que já possuem outras

patologias de base, como também, para pessoas que precisam de processos invasivos, como cateter e para a população em geral que desfruta de uma antibioticoterapia errônea.

Para Perozo-mena et al., (2016), pode-se observar uma alta conciliação entre os desiguais métodos fenotípicos utilizados com o método de referência que é o PCR. Deste modo foi demonstrado que a utilização de diferentes métodos, bem como, a combinação deles, implicam para uma melhor detecção do mecanismo de resistência da *Klebsiella pneumoniae*. Outra resistência detectada foi a das quinolonas que está altamente associado a presença de KPC carbapenemase. Já a resistência dos aminoglicosídeos sugere a presença de um mecanismo de resistência enzimática. Sendo assim, torna-se cada vez mais necessário que medidas sejam implementadas para um melhor controle, a fim, de uma diminuição da prevalência dos altos casos que ocorrem através dos mecanismos de resistência desta bactéria. Com relação á epidemiologia, é necessário conhecer melhor quais os mecanismos de resistência e como eles funcionam, sendo assim possível, determinar se há ou não relações clonais entre os pacientes.

De acordo com Amin et al., (2020), os fatores de risco têm se mostrado cada vez mais preponderantes para casos de resistência bacteriana frente aos antimicrobianos. A *Klebsiella pneumoniae*, é entre outras bactérias, umas das mais relevantes quando se trata de resistência bacteriana. Sendo assim, devido a escassa opção terapêutica, torna-se necessário cada vez mais, estudos que retratem infecções causadas por essas bactérias. Outro ponto negativo, são as faltas de culturas, que proporcionam uma não permissão na detecção se é uma infecção prévia ou não. Deste modo, o que caracteriza, na maioria das vezes, as altas taxas de infecções de *Klebsiella pneumoniae*, são os fatores de risco, como, prolongamento no tempo de internação, comorbidades, doenças de base, idade do paciente, feridas, procedimentos invasivos e utilização errônea da antibioticoterapia.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo geral deste trabalho foi fazer uma análise da *Klebsiella pneumoniae* multirresistente e seus fatores de risco dentro de uma política de racionalização do uso de antibióticos a partir de bases textuais. Nesse sentido, foram realizadas revisões das áreas da descoberta do conhecimento, visando inteirar o real propósito do trabalho.

A grande incidência de casos por *Klebsiella Pneumoniae*, demonstra o quanto é importante entender que se trata de uma doença infecciosa que atinge homens e animais, e que causa morbidade e mortalidade em números elevados. Por ser um bacilo Gram negativo, é uma bactéria oportunista que acarreta infecções em hospedeiros imunodeprimidos e que resistem a temperaturas que oscilam entre 15°C e 37°C, possuindo forte resistência em ambientes hospitalares.

Caracteriza-se assim, como um problema da saúde pública mundial, já que é considerado um patógeno emergente e multirresistente. Outrossim, cabe aos profissionais, aplicarem uma correta antibioticoterapia, bem como, lavagem correta das mãos e assepsia dos utensílios intrahospitalares.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Principais síndromes infecciosas** – Módulo 1. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod\\_1\\_2004.pdf](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod_1_2004.pdf) Acesso em: 20 de maio. 2019

ANVISA, 2008 - **Uso racional de antimicrobiano e resistência microbiana** [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede\\_rm/cursos/atm\\_racional/modulo1/introducao.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo1/introducao.htm). Acesso em:17 de junho de 2019

ANVISA, 2011 - **Medidas de Prevenção e controle da Resistência Microbiana e Programa de uso Racional de Antimicrobianos em Serviços de Saúde** - [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/inicio.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/inicio.htm). Acesso em:19 de junho de 2019

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. NOTA TÉCNICA Nº 01/2013: **Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multiresistentes..** Brasília, 2013. 22 p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+01+de+2013/5be89853-7eca-4b4b-98e4-5096b9f5a2ec>. Acesso em: 29 maio 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. MÓDULO 6: **Deteção e identificação de bactérias de importância médica: microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde.** 1ª edição – 2010 ed. Brasília: All Type Assessoria Editorial Ltda, 2010. 154 p.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. MÓDULO 6: **Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde.** 1ª edição – 2010 ed. Brasília – Df: All Type Assessoria Editorial Ltda, 2013. 154 p. Disponível em: [file:///C:/Users/rodol/Downloads/iras\\_moduloDeteccaoBacterias.pdf](file:///C:/Users/rodol/Downloads/iras_moduloDeteccaoBacterias.pdf). Acesso em: 30 maio 2020.

ALABURDA, Janete et al. **Sulfonamidas em leite por cromatografia líquida de alta eficiência com derivação pré-coluna e deteção por fluorescência.** Pesquisa Agropecuária Brasileira, [s.l.], v. 42, n. 11, p. 1587-1592, nov. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-204x2007001100010>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-204X2007001100010&lng=en&nrm=iso](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-204X2007001100010&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 29 maio 2020.

ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ, Diego Abelardo et al. **Quinolonas: perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. : Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia.** Revista Chilena de Infectología, [s.l.], v. 32, n. 5, p. 499-504, out. 2015. SciELO Agencia Nacional de Investigacion y Desarrollo (ANID). <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182015000600002>. Disponível em: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182015000600002](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000600002). Acesso em: 29 maio 2020.

AMIN, Catarina Epichin; SANTOS, Daniel Prado dos; LINHAUS, Fernanda Küster; FREITAS, Ian Miguel; RODRIGUES, Jhennifer dos Santos; PAULO, Marcela Souza Lima. **Fatores determinantes na infecção hospitalar por klebsiella pneumoniae resistente a carbapenêmicos / Determinant factors in hospital infection with carbapenemic resistant klebsiella pneumoniae.** Brazilian Journal Of Health Review, [S.L.], v. 3, n. 5, p. 14320-14333, 2020. Brazilian Journal of Health Review. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n5-231>.

ANTONIO, Nayara da Silva et al. **Mecanismos de resistência bacteriana.** Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, São Paulo, n. 12, p. 1-4, jan. 2009. Semestral.

ARRUDA, Camila Janaina Manguiera de et al. **REVISÃO BIBLIOGRAFICA DE ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS.** Revista Saúde em Foco, Centro Universitário Max Planck. Indaiatuba, Sp., v. 11, n. 983, p. 982-995, 2019.

ATAIDE, Ledilce Almeida et al. **Enterobactérias Resistentes a Carbapenêmicos: Estudo em Hospital Universitário.** Journal Of Infection Control, Salvador, v. 4, n. 4, p. 1-14, 2015.

BELTRÃO, Letícia; FANHANI, Hellen Regina. **USO INADEQUADO DAS CEFALOSPORINAS E A ATUAÇÃO DA COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR.** SaBios-Revista de Saúde e Biologia, [S.l.], v. 6, n. 3, dez. 2011. ISSN 1980-0002. Disponível em: <<http://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios2/article/view/545/383>>. Acesso em: 28 maio 2020.

BUGANO, Diogo Diniz Gomes et al. **Cochrane meta-analysis: teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. : teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection.** Einstein (são Paulo), [s.l.], v. 9, n. 3, p. 265-282, set. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082011ao2020>.

CAUMO, K., **Resistência bacteriana no meio ambiente e implicações na clínica hospitalar.** Revista liberato, v. 11, n. 16, p. 89 – XX, jul/dez. 2010.

CLIMENI, Bruno Santi Orsi et al. **Cefalosporinas: sua origem, uso e função em animais de grande e pequeno porte.** Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, São Paulo, v. 12, p. 1-8, jan. 2019. Semestral.

COSTA, Anderson Luiz Pena da et al. **Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura.** Estação Científica (unifap), [s.l.], v. 7, n. 2, p. 45-57, 23 ago. 2017. Universidade Federal do Amapá. <http://dx.doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>. Disponível em: <https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/view/2555/andersonv7n2.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2020.

FARIA, L. F. C. **Perfil microbiano das uroculturas de pacientes institucionalizados.** 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. São Paulo, 2010.

FARCHINI, Fernanda Paula. **Fatores de risco em pacientes com infecções hospitalares causadas por klebsiella pneumoniae produtora de carbapenemase.** 2016. 46 f. Tese

(Doutorado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2016.

FERRARINI, Clarice della Torre. **Conceitos e definições em saúde**. Revista Brasileira de Enfermagem, [s.l.], v. 30, n. 3, p. 314-338, 1977. Fap. UNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0034-716719770003000011>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-71671977000300314](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71671977000300314). Acesso em: 31 maio 2020.

FIGUEIREDO, Deuseli Quaresma de et al. **Deteção de metalo-beta-lactamases em amostras hospitalares de Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter baumannii**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, [s.l.], v. 45, n. 3, p. 177-184, jun. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442009000300002>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442009000300002&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442009000300002&script=sci_arttext). Acesso em: 01 jun. 2020.

GUIMARÃES, Denise Oliveira et al. **Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. : importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes**. Química Nova, [s.l.], v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422010000300035>.

GRUMACH, Anete & Ferraroni, Natasha. (2020). **O papel da penicilina na medicina moderna the role of penicillin in modern medicine**.

LUNA, EJA et al. **Doenças transmissíveis, endemias, epidemias e pandemias**. In FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. A saúde no Brasil em 2030 - prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro: população e perfil sanitário [online]. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República, 2013. Vol. 2. pp. 123-176.

MACHADO, Paulo R. L. et al. **Mecanismos de resposta imune às infecções**. Anais Brasileiros de Dermatologia, [s.l.], v. 79, n. 6, p. 647-662, dez. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962004000600002>.

MOTA,L.M.,VILAR,F.C.,ET AL.,**Uso racional de antimicrobiano**. Medicina (Ribeirão Preto)2010;43(2): 164-72

MORAES, Graciana Maria de et al. **Infecção ou colonização por micro-organismos resistentes: identificação de preditores. identificação de preditores**. Acta Paulista de Enfermagem, [s.l.], v. 26, n. 2, p. 185-191, 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-21002013000200013>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-21002013000200013](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002013000200013). Acesso em: 15 maio 2020.

NICOLINI, Paola; NASCIMENTO, Jorge William Leandro; GRECO, KARIN Vicente; MENEZES, Fabiana Gatti de. **Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em**

**farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo.** Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro, 2013.

OBARA, Vitor Yuzo et al. **Currently used dosage regimens of vancomycin fail to achieve therapeutic levels in approximately 40% of intensive care unit patients.** Revista Brasileira de Terapia Intensiva, [s.l.], v. 28, n. 4, p. 380-386, 2016. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507x.20160071>.

OLIVEIRA, A. L. D. et al. **Mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos na infecção urinária.** Revista UNINGÁ Review, v.20, n.3, p.65-71. Out/Dez, 2014.

PACZOSA, Michelle K. et al. **Klebsiella pneumoniae: Going on the Offense with a Strong Defense.** Microbiology And Molecular Biology Reviews, Usa, v. 80, n. 3, p. 629-621, set. 2016. Disponível em: <https://mibr.asm.org/content/80/3/629/figures-only?cited-by=yes&legid=mibr%3B80/3/629>. Acesso em: 31 maio 2020.

PAPP-WALLACE, Krisztina M. et al. **Carbapenems: past, present, and future. : Past, Present, and Future. Antimicrobial Agents And Chemotherapy,** [s.l.], v. 55, n. 11, p. 4943-4960, 22 ago. 2011. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00296-11>.

PERNA, Thaíssa Daulis Gonçalves da Silva et al. **Prevalência de infecção hospitalar pela bactéria do gênero klebsiella em uma Unidade de Terapia Intensiva.** Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica, Juiz de Fora, v. 13, n. 2, p. 119-123, 2015.

PEROZO-MENA, Armindo et al. **Presencia de carbapenemasa tipo KCP en aislados clínicos de K. pneumoniae de pacientes de unidades de cuidados intensivos.** Ksmera [online]. 2016, vol.44, n.1, pp. 44-52.

PEZZA, Leonardo et. al. **Determinação simultânea de resíduos de cloranfenicol, tianfenicol e florfenicol em leite bovino por cromatografia eletrocínética micelar.** Quím. Nova vol.29 no.5 São Paulo Sept./Oct. 2006

RODRIGUES-SILVA, Caio et al. **Occurrence and degradation of quinolones by advanced oxidation processes.** Química Nova, [s.l.], v. 37, p. 868-885, 2014. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20140139>. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/qn/v37n5/18.pdf>. Acesso em: 29 maio 2020.

ROSA, Tawana Correa Rodrigues Amorim. **Análise de aspectos epidemiológicos e clínicos e caracterização de genes de resistência das Enterobactérias produtoras de carbapenemases em um hospital do Distrito Federal.** 2014. 80 f. TCC- Curso de Farmácia, Faculdade de Ceilândia, Distrito Federal, 2014.

SEIBERT, Gabriela et al. **Nosocomial infections by Klebsiella pneumoniae carbapenemase producing enterobacteria in a teaching hospital.** Einstein (são Paulo), [s.l.], v. 12, n. 3, p. 282-286, set. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679->

45082014ao3131. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082014000300282&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082014000300282&script=sci_arttext). Acesso em: 31 maio 2020.

SANTOS, Neusa de Queiroz. **A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar.** Texto contexto - enferm., Florianópolis, v. 13, n. spe, 2004 .

SANTOS, Neusa de Queiroz. **A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar.** Texto & Contexto - Enfermagem, [s.l.], v. 13, n. , p. 64-70, 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-07072004000500007>.

SANTOS, Neusa de Queiroz. **A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar.** Texto & Contexto - Enfermagem, Santa Catarina, v. 13, n. , p. 64-70, 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-07072004000500007>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072004000500007](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072004000500007). Acesso em: 01 jun. 2020.

SCARPATE, Ed Carlos Boni et al. **A presença da klebsiella pneumoniae produtora de  $\beta$ -lactamase de espectro estendido no ambiente hospitalar.** Saúde e Ambiente em Revista, Duque de Caxias, v. 4, n. 1, p. 1-11, 2009.

SILVEIRA, S.A. et al. **Prevalência e Suscetibilidade Bacteriana em Infecções do Trato Urinário de Pacientes Atendidos no Hospital Universitário de Uberaba.** RBAC, vol. 42(3): 157-160, 2010

SILVEIRA, Gustavo Pozza; NOME, Faruk; GESSER, José Carlos; SÁ, Marcus Mandolesi. **Estratégias utilizadas no combate à resistência bacteriana.** Quím. Nova [online]. 2006, vol.29, n.4, pp. 844-855. ISSN 0100-4042.

SOARES, Valéria Martins. **Emergência de Klebsiella pneumoniae produtora de carbapenemase (KPC) em um hospital terciário.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, [s.l.], v. 48, n. 4, p. 251-253, ago. 2012. Fap UNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442012000400003>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442012000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442012000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt). Acesso em: 01 jun. 2020.

SOUSA, Álvaro Francisco Lopes de et al. **Representações sociais da infecção comunitária por profissionais da atenção primária.** Acta Paulista de Enfermagem, [s.l.], v. 28, n. 5, p. 454-459, ago. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201500076>.

TAVARES, Walter. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico.** 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. 746 p.

WALDMAN, Eliseu Alves et al. **Trajatória das doenças infecciosas: da eliminação da poliomielite à reintrodução da cólera.** Informe Epidemiológico do Sus, [s.l.], v. 8, n. 3, p. 5-47, set. 1999. Instituto Evandro Chagas. <http://dx.doi.org/10.5123/s0104-16731999000300002>. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-16731999000300002](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16731999000300002). Acesso em: 31 maio 2020.

WALSH, C.; **Antibiotics: Actions, Origins, Resistance**, ASM Press: Washington, 2003.