

**Mecanismos de resistência de enterobactérias dessensibilizadas aos carbapenêmicos isoladas em um laboratório público de referência no Estado do Piauí, Brasil**

**Mechanisms of resistance of desensitized enterobacteria to carbapenems isolated in a public reference laboratory in the State of Piauí, Brazil**

**Mecanismos de resistencia de enterobacterias desensibilizadas a los carbapenémicos aislados en un laboratorio público de referência del Estado de Piauí, Brasil**

Recebido: 29/11/2020 | Revisado: 02/12/2020 | Aceito: 04/12/2020 | Publicado: 08/12/2020

**Ariane Duarte Silveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3117-2529>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: [arianne13\\_silveira@hotmail.com](mailto:arianne13_silveira@hotmail.com)

**Cleudimar dos Santos Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7064-4061>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: [cleudimardossantospereira597@gmail.com](mailto:cleudimardossantospereira597@gmail.com)

**Débora de Alencar Franco Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7317-2829>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: [debora.genetox@gmail.com](mailto:debora.genetox@gmail.com)

**Resumo**

**Objetivo:** Resistência bacteriana refere-se à capacidade das bactérias não reagirem aos utilizados antibióticos adequados para erradicá-las. Tal fato ocorre, principalmente, devido mutações nos genes bacterianos, estas ocorrem ao acaso, porém, acelerou-se com uso incorreto da antibioticoterapia. A produção de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) é um exemplo emergente e sua disseminação entre variantes de enterobactérias já ocorre em nosso país. Assim, buscou-se analisar o percentual de contaminação da bactéria de acordo com idade e sexo, seu percentual de resistência através da análise de antibiograma bem como mecanismos de resistência relacionados às enterobactérias dessensibilizadas aos carbapenêmicos isoladas em um laboratório público de referência em Teresina-PI.

**Metodologia:** A amostra foi constituída por coleta de pacientes que apresentaram resultados

positivos para enterobactérias e confirmada resistência aos carbapenêmicos através de antibiograma. Os dados relacionados à infecção foram coletados por meio de um questionário de preenchimento de dados. Resultados: Através da técnica de RT-PCR e obtenção dos resultados do perfil sociodemográfico observou-se o predomínio da bactéria *K. pneumoniae* em pacientes do sexo feminino. Cabe destacar também que o estudo evidenciou a frequência dos genes 46% do gene *bla* KPC que confere resistência a uma ampla gama de agentes antimicrobianos. Conclusão: Com base nos resultados obtidos foi verificada a frequência genotípica relacionada aos mecanismos de resistência aos carbapenêmicos através da técnica de RT-PCR. Ao avaliar os dados sociodemográfico, foi possível concluir que a maior frequência de gene KPC foi ao sexo feminino de 56%, todos testando positivos a *Klebsiella pneumoniae*.

**Palavras-chave:** Resistência antimicrobiana; *Klebsiella*; Bactérias gram- negativas.

### **Abstract**

Objective: Bacterial resistance refers to the ability of bacteria not to react to appropriate antibiotics used to eradicate them. Such fact occurs mainly due to mutations in bacterial genes, these occur at random, however, accelerated with incorrect use of antibiotic therapy. The production of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) is an emerging example and its spread among enterobacteric variants already occurs in our country. Thus, we sought to analyze the percentage of contamination of the bacterium according to age and sex, its percentage of resistance through antibiogram analysis as well as mechanisms of resistance related to enterobacteria desensitized to Carbapenemic isolated in a public reference laboratory in Teresina-PI. Methodology: The sample was composed by collecting patients who presented positive results for enterobacteria and confirmed resistance to Carbapenemics through antibiogram. Data related to infection were collected by means of a questionnaire to fill out data. Results: Through the RT-PCR technique and obtaining the sociodemographic profile results, the predominance of *K.pneumoniae* bacteria was observed in female patients. It should also be noted that the study evidenced the frequency of genes 46% of the *bla* KPC gene that confers resistance to a wide range of antimicrobial agents. Conclusion: Based on the results obtained, we verified the genotypic frequency related to mechanisms of resistance to Rbapenemics using the RT-PCR technique. When assessing the sociodemographic data, it was possible to conclude that the highest frequency of KPC gene was 56% female, all of them testing positive for *Klebsiella pneumoniae*.

**Keywords:** Antimicrobial resistance; *Klebsiella*; Gram-negative bacteria.

## Resumen

**Objetivo:** Resistencia bacteriana se refiere a la capacidad de las bacterias para no reaccionar a los antibióticos utilizados para erradicarlas. Tal hecho ocurre principalmente debido a mutaciones en los genes bacterianos, estas ocurren al azar, sin embargo, se aceleró con el uso incorrecto de la antibioticoterapia. La producción de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC) es un ejemplo emergente y su diseminación entre variantes de enterobacterias ya ocurre en nuestro país. Así, se buscó analizar el porcentaje de contaminación de la bacteria de acuerdo con edad y sexo, su porcentaje de resistencia a través del análisis de antibiograma así como mecanismos de resistencia relacionados a las enterobacterias desensibilizadas a los Carbapenémicos aislados en un laboratorio público de referência en Teresina-PI. **Metodología:** La muestra fue constituida por colecta de pacientes que presentaron resultados positivos para enterobacterias y confirmada resistencia a los Carbapenémicos a través de antibiograma. Los datos relacionados con la infección fueron recogidos por medio de un cuestionario de relleno de datos. **Resultados:** A través de la técnica de RT-PCR y obtención de los resultados del perfil sociodemográfico se observó el predominio de la bacteria *K.pneumoniae* en pacientes del sexo femenino. Cabe destacar también que el estudio puso de relieve la frecuencia de los genes 46% del gen bla KPC que confiere resistencia a una amplia gama de agentes antimicrobianos. **Conclusión:** Sobre la base de los resultados obtenidos, se ha verificado la frecuencia genotípica relacionada con los mecanismos de resistencia a los Carbapenémicos mediante la técnica de RT-PCR. Al evaluar los datos sociodemográficos, fue posible concluir que la mayor frecuencia de gen KPC fue al sexo femenino del 56%, todos probando positivos a *Klebsiella pneumoniae*.

**Palabras clave:** Resistencia Antimicrobiana; *Klebsiella*; Bacterias gram-negativas.

## 1. Introdução

De acordo com Santos (2004), as bactérias são parte integral e inseparável da vida na terra. Elas são encontradas em qualquer lugar, revestem a pele, as mucosas e cobrem o trato intestinal dos homens e dos animais. Elas estão intrinsecamente ligadas às vidas de organismos e aos amplos ambientes em que habitam. Muitas bactérias são inofensivas, algumas são benéficas para seu hospedeiro (homem, animal, planta) e provêm nutrientes ou proteção contra patógenos e doenças, limitando a habilidade de colonização de bactérias nocivas.

Martins et al. (2019) afirma que desde os anos 1980, as infecções causadas por esses

microrganismos se tornaram um problema de saúde pública, devido ao surgimento de amostras multirresistentes a diversas classes de antimicrobianos, limitando as opções terapêuticas. O aumento do número de amostras bacterianas resistentes pode ser explicado pela pressão seletiva decorrente do uso indiscriminado de antimicrobianos na prática clínica, na pecuária e a consequente contaminação ambiental. Essas mutações ocorrem ao acaso, entretanto, com o uso incorreto de medicamentos, elas acontecem com maior frequência, ou seja, o processo torna-se acelerado.

Os membros da família Enterobacteriaceae são microrganismos gram-negativos encontrados na natureza e isolados de material biológico, os quais colonizam o trato gastrointestinal dos humanos como parte integrante da microbiota normal destes órgãos, tornando-o um potencial reservatório para esses agentes patogênicos. As enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC) emergiram como causa importante de infecções nosocomiais em todo o mundo e são caracterizadas por disseminação rápida e progressiva. Atualmente, representam um importante problema de saúde pública mundial, uma vez que as infecções devidas à ERC apresentam alta taxa de mortalidade, com opções terapêuticas limitadas (Lavagnoli et al., 2017).

Spagiari (2014) traz que gênero *Klebsiella* é de bactérias bacilares gram-negativas apresentam aspectos de colônias diferentes de acordo com o meio de cultivo, onde em meio Eosina Azul de Metileno, sua morfologia tende a ser grande, gomosa, com núcleo central escuro que se espalham pela placa, em relação ao ágar MacConkey, a sua aparência tende a ser de uma cor rosa-avermelhada, pois fermentam a lactose, mucóides em geral com difusão do pigmento vermelho para o ágar circundante.

Muitos são os mecanismos pelos quais as bactérias desenvolvem resistência aos antibióticos, eles podem ser intrínsecos do microrganismo ou adquiridos por transmissão de material genético ou mutação (Baptista 2013). A resistência ocorre, principalmente, em virtude do surgimento de mutações que conferem às bactérias proteção contra os antibióticos através de mecanismos de desenvolvimento de enzimas (Santos, 2019). Para Soares (2012) a produção de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) é um mecanismo emergente, o que justifica sua vigilância constante. No Brasil, já foram reportados isolados de *K. pneumoniae*, sendo de muita importância emergência desse tipo de carbapenemase e sua disseminação entre espécies diferentes de enterobactérias em nosso país.

Segundo Cotrim et al. (2012), a carbapenemase é uma enzima produzida por bactérias gram-negativas (enterobactérias), e sua detecção em isolado bacteriano confere resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos, além de inativar penicilinas, cefalosporinas e

monobactâmicos. O que pode leva a essa resistência são vários os fatores, incluindo o uso incorreto de antibióticos e procedimentos invasivos como cirurgias, implantação médica, entre outros. Pacientes imunocomprometidos e os debilitados são altamente susceptíveis às infecções hospitalares por enterobactérias que decorrem, geralmente, da colonização por cepas ambientais ou endógenas após a realização de procedimentos invasivos nos quais as mucosas são traumatizadas ou transacionadas (Junior, 2014).

De acordo com Silva et al. (2018), a resistência bacteriana aos antimicrobianos mais tradicionais é atualmente um dos maiores e mais consideráveis obstáculos para a saúde pública, em razão de apresentar consequências clínicas drásticas e preocupantes tanto para hospitais quanto para a sociedade. O uso indiscriminado dos antimicrobianos ocorre desde a descoberta da penicilina de maneira corriqueira. Muitos microrganismos patogênicos foram se adequando a estes compostos farmacológicos que, até então, eram administrados com objetivo primordial de exterminá-los, tornando os seus efeitos (posteriormente) muitas vezes ineficazes.

Para Calisto (2011), a possibilidade de mobilidade desses genes bacterianos é o que torna recorrente esta disseminação dos genes resistentes aos diferentes antibióticos e alguns são acumulados em clones multirresistentes. Para que ocorra, deve-se existir plasmídeos, transposons, integrons e cassetes genéticos de resistência nas células das bactérias. Plasmídeos, são moléculas de DNA que se localizam fora do cromossomo e se replicam sozinhos, são circulantes e não possuem genes específicos para multiplicação bacteriana, porém, possuem variedade gênica o que favorece a célula a ter condições vantajosas para resistência os antibióticos entre outras.

Em decorrência da produção destas enzimas betalactamases, foi de grande importância à introdução de antibióticos chamados carbapenêmicos no tratamento contra infecções, por possuírem grande potência e maior espectro de ação em relação a outros antimicrobianos, tanto para bactérias gram-positivas quanto gram-negativas. Entretanto, microrganismos gram-negativos como a *K.pneumoniae* e *Escherichia coli*, mostraram-se resistentes a esses fármacos (Lima et al., 2017). Diante disso, torna-se necessária a avaliação da sensibilidade das enterobactérias frente aos antibióticos desta classe.

Assim, buscou-se analisar o percentual de contaminação da bactéria de acordo com idade e sexo, seu percentual de resistência através da análise de antibiograma bem como mecanismos de resistência relacionados às enterobactérias dessensibilizadas aos carbapenêmicos isoladas em um laboratório público de referência em Teresina-PI.

## 2. Metodologia

A Tabela 1 abaixo mostra os dados dos pacientes de um laboratório público do Piauí nos meses de Janeiro a Junho de 2018.

**Tabela 1** - Levantamento Sociodemográfico de infecções por *K. pneumoniae*.

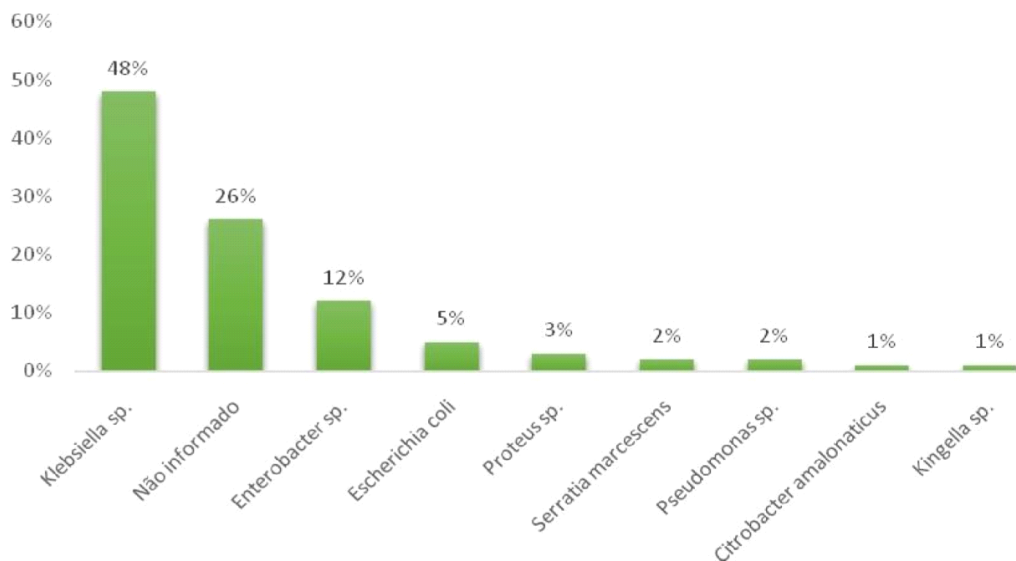
Variáveis	n°	(%)	p*
Gênero			
Feminino	134	(56)	0,080
Masculino	104	(44)	
Faixa etária			
0 – 14 anos	10	(4)	0,019
15 -19 anos	18	(7)	
20 - 39 anos	47	(20)	
40 - 59 anos	89	(38)	
60 - 79anos	46	(19)	
Acima de 80 anos	28	(12)	
Localidade			
Teresina	212	(89)	0,422
São Luis	26	(11)	

Fonte: Dados da pesquisa, (2020).

A tabela acima, apresentou uma porcentagem de 134 para o sexo feminino e 104 para o sexo masculino, sendo a faixa etária de maior prevalência a de 40 a 59 anos e Teresina sendo a localidade com maior número de pessoas infectadas por *K. pneumoneae* das enterobacterias frente aos antibióticos desta classe.

O Gráfico 1 abaixo consta os dados dos diferentes tipos de micro-organismos que apresentaram resistência aos carbapenemicos, sendo a *Klebsiela sp* a de maior porcentagem.

**Gráfico 1** – Tipos de microrganismos identificados através do Antibiograma em um laboratório público do Piauí nos meses de Janeiro a Junho de 2018 (p = 0,071 - teste t de Student).

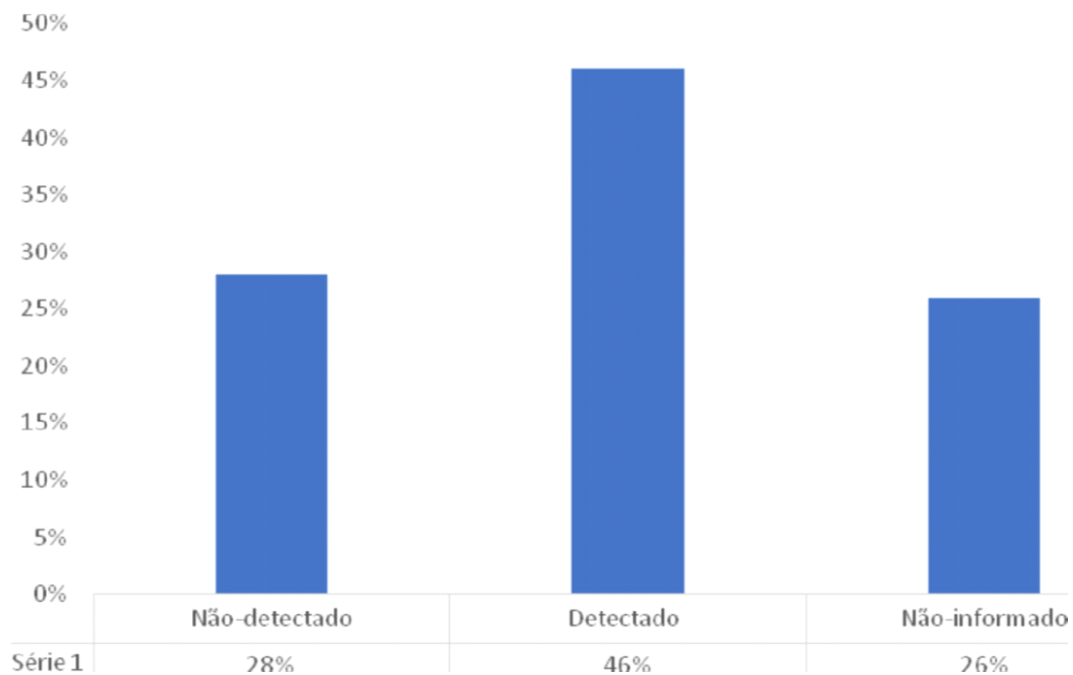


Fonte: Dados da pesquisa, (2020).

O gráfico acima consta os dados dos diferentes tipos de microorganismo que apresentaram resistência aos carbapenêmicos, logo, a *Klebsiella sp* apresentou-se com 48%, *Enterobacter sp* com 26%, *Escherichia coli* com 5%, *Proteus sp* com 3%, *Pseudomonas sp* e *Serratia marcescens* com 2% *Citrobacter amalonaticus* e *Kingella sp* com 1%. Percebe-se que klebsiella foi a mais frequente e os menos frequentes foram o *Citrobacter amalonaticus* e *Kingella sp*.

O Gráfico 2 abaixo mostra os dados do gene bla KPC frente aos tipos de microorganismos que apresentam resistência aos carbapenêmicos.

**Gráfico 2** – Tipos de resultados para gene *bla* KPC dos microrganismos identificados em um laboratório público do Piauí nos meses de Janeiro a Junho de 2018 (p = 0,035 - teste t de Student).



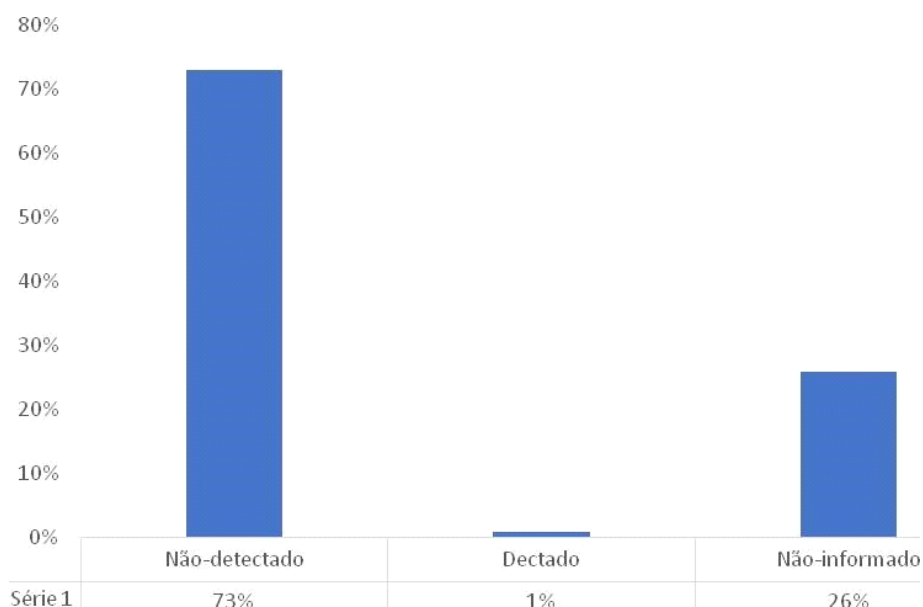
Fonte: Dados da pesquisa, (2020).

O gráfico acima consta os resultados do genes KPC dos microorganismos isolados em um laboratório público do Piauí, que após a realização da metodologia de RT-PCR, na qual, foi utilizada genes e primers específicos para as seqüências conhecidas para gene KPC, foi possível identificar que o porcentual de 46% foi relativo ao gene *bla* KPC.

O Gráfico 3 abaixo tomando por base os dados obtidos mostra o gene *bla* NDM os tipos de micro-organismos que apresentaram resistência aos carbapenêmicos, sendo a *Klebsiella sp* a de maior relevância.



**Gráfico 3** -Tipos de resultados para gene *bla* NDM dos microrganismos identificados em um laboratório público do Piauí nos meses de Janeiro a Junho de 2018 (p = 0,255 –Teste t de Student).



Fonte: Dados da pesquisa, (2020).

O gráfico acima expõe os resultados para gene *bla* NDM dos microrganismos identificados em um laboratório público do Piauí, no qual, após a realização da metodologia de RT-PCR utilizando sondas e primers específicos para seqüências conhecidas para o gene NDM, foi possível identificar que dentre as amostras pesquisadas, obtivemos o percentual de detecção de 1% referente ao gene *bla* NDM e 73% foi classificado como não detectável.

### 3. Resultados e Discussão

Através de um levantamento sociodemográfico como observado na tabela 1, analisou-se 238 pacientes sendo 134 do sexo feminino e 104 do sexo masculinos isolados no período de Janeiro a julho de 2018, na faixa etária de 40 a 59 anos, sendo similarmente estudo realizado por outros autores, (Alves; Behar,2013). Onde foi utilizada a técnica de RT-PCR que apresentou o predomínio de 56% em pacientes do sexo feminino, todos testando positivos a *K.pneumoniae* de acordo com a Tabela 1. Houve uma predominância de pacientes do sexo feminino em relação ao sexo masculino, sem diferença estatística entre eles (valor de  $p=0,080$ ), observa-se um nível de significância entre os grupos da faixa etária ( $p=0,019$ ) e quanto a localidade, consta-se uma insignificância ( $p= 0,422$ ).

Cabe destacar também que no nosso estudo, mostra um número relevante em crianças na faixa etária de 0 a 14 anos que testaram positivos para genes de resistência aos carbapenêmicos. Sendo similarmente estudo realizado por outros autores (Dienstmann et al, 2010). Visto que, nessa faixa etária a criança não tem tanta higiene, uma vez que a infecção a *K.pneumoniae* ocorre através de alimentos contaminados, água contaminada, além disso os artigos hospitalares contaminados, dos quais tiveram confirmação da frequência dos genes 46% do gene *bla* KPC, e 1% do gene *bla* NDM positivas para infecção. Deve-se também salientar que foi encontrado um número relevante de paciente da cidade de São Luís do Maranhão, em que os testes dos mesmos foram feitos no laboratório público de Teresina.

De acordo com a gráfico 1, o microorganismo que apresentou maior resistência aos cabapenêmicos foi a *k.pneumoniae* com 48% seguida de espécie não informada com 26%, *Enterobacter sp* com 12%, *Escherichia coli* com 5 %, *Serratia marcescens* com 2%, *Pseudomonas* com 2%, *Citrobacter amalonaticus* com 1% e *Kingella sp* com 1%. Percebe-se um de nível insignificante entre os tipos de microorganismo ( $p=0,071$ )

Atualmente, a disseminação de enterobactérias produtoras de KPC constitui um grave problema clínico e epidemiológico em várias instituições de saúde do Brasil. Dessa forma, é extremamente relevante conhecer os padrões epidemiológicos locais e o perfil de sensibilidade, por meio de metodologias aplicáveis a qualquer laboratório de microbiologia clínica, para detecção de cepas produtoras de carbapenemases e, assim, contribuir para redução dos índices de morbidade e mortalidade (Seibert et al., 2014).

De acordo com Santos (2015), a resistência ocorre, principalmente, em virtude do surgimento de mutações que conferem às bactérias proteção contra os antibióticos. Essas mutações ocorrem ao acaso, entretanto, com o uso incorreto de medicamentos, elas acontecem com maior frequência, ou seja, o processo torna-se acelerado.

Hoje, outro aspecto a resistência bacteriana adquirida pelos antibióticos que torna um grave e importante problema nos hospitais e que estão envolvidas nas infecções hospitalares é o uso excessivo de antimicrobianos nos hospitais e os profissionais de saúde que falham em não adotar as medidas básicas de controle de infecção hospitalar, tais como a lavagem das mãos, principalmente por pacientes hospitalizados que têm sistema imune muito comprometido (Santos, 2004).

O levantamento em PCR em Tempo Real foi a única técnica utilizada para determinar a resistência bacteriana aos carbapenêmicos. Uma vez que a PCR possibilita a síntese de fragmentos de DNA, usando a enzima DNA polimerase, a mesma que participa da replicação do material genético nas células. Esta enzima sintetiza uma sequência complementar de DNA,

desde que um pequeno fragmento (iniciador, ou primer, em inglês) já esteja ligado a uma das cadeias do DNA no ponto escolhido para o início da síntese. Os iniciadores definem a sequência a ser replicada e o resultado obtido é a amplificação de uma determinada sequência DNA com bilhões de cópias (Novais, Alves-Pires, 2004).

De acordo com o gráfico 2, no período estudado de Janeiro a Junho de 2018 as enterobactérias avaliadas que apresentaram resistência aos carbapenêmicos para a presença do gene *bla* KPC, foi 46% positivas. Este estudo mostra a propagação do gene *bla* KPC entre isolados de enterobactérias no laboratório central de saúde pública do Piauí, sendo a *K.pneumoniae* o microrganismo mais comumente produtor deste mecanismo de resistência. Nossos resultados destacam a necessidade urgente de desenvolver estratégias de prevenção dessa propagação e controle de infecções. Limitar o uso de certos antibióticos pode ser uma estratégia eficaz. Distingui-se um nível de significância entre os tipos de resultados para gene *bla* KPC dos microrganismos ( $p= 0,035$ )

Os genes *bla* KPC, que codificam a KPC, estão localizados em sua maioria no transposon Tn4401, sendo este frequentemente associado ao Tn1331, o qual contém os genes *bla*OXA-9 e *bla*TEM-1. Assim, por ser um gene encontrado em um elemento móvel, é facilmente transferido entre diferentes bactérias (Naas et al., 2008; Andrade, 2011; Cotrim; Rocha; Ferreira, 2012). Para Antonio et al. (2009) estas moléculas de DNA circulantes, chamados plasmídeos, possuem genes que sintetizam enzimas que inibem a ação de antibióticos mesmo sem o fármaco ter destruído a bactéria. Este tipo de plasmídeos são denominados plasmídeos R (possuem resistência) e possuem o fator F, que significa que poderá se locomover de uma bactéria para a outra.

A enzima KPC apresenta alta atividade hidrolítica contra penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos e uma menor atividade contra os carbapenêmicos, o que pode dificultar sua detecção fenotípica. Além disso, bactérias portadoras do gene *bla* KPC frequentemente expressam outros tipos de betalactamases, incluindo as ESBLs dos tipos CTX-M, TEM e SHV. Além da resistência aos betalactâmicos, os plasmídeos que carregam os genes *bla* KPC geralmente apresentam genes que conferem resistência a uma ampla gama de agentes antimicrobianos, incluindo quinolonas, aminoglicosídeos, tetraciclinas, trimetoprim e sulfonamidas. Dessa maneira, a presença dos genes *bla* KPC tornou grande parte das cepas portadoras multi ou pan-resistentes. As Carbapenemases pode mascarar dessa forma a expressão de enzimas do tipo ESBL. Além disso, por serem fracamente inibidas por inibidores de betalactamases, incluindo o ácido clavulânico, as carbapenemases do tipo KPC

podem ser confundidas com as enzimas ESBL, levando a erros de interpretação (Gavronski, 2017).

Esses elementos genéticos autoduplicam-se de forma independente da replicação cromossômica, podendo existir em número variável dentro da célula bacteriana e tendo funções diversas e seletivas. Portanto, podem ser classificados como plasmídeos de resistência, e de virulência e conjugativos. Onde a transferência destes plasmídeos pode ocorrer inter e intra-espécie, facilitando a disseminação da resistência (Cabral, 2011). Os plasmídeos, possuem transposons, integrons e cassetes genéticos de resistência nas células das bactérias, que se localizam fora do cromossomo e se replicam sozinhos, são circulantes e não possuem genes específicos para multiplicação bacteriana, porém, possuem variedade gênica o que favorece a célula a ter condições vantajosas para resistência a antibióticos entre outras (Silvia, 2015).

Conforme o gráfico 4, No período analisado de Janeiro a Junho de 2018 as Enterobactérias avaliadas que apresentaram resistência aos carbapenêmicos para a presença do gene *bla* NDM foi de 1% positivas. No estudo mostra a resistência mediada por *bla* NDM, a disseminação envolve múltiplos fatores, como a disseminação clonal de cepas resistentes e a transferência horizontal entre cepas e interespecies dos determinantes de resistência. Os produtores globais de NDM incluem diversas espécies e gêneros dentro de bactérias gram-negativas e uma ampla gama de clones dentro de espécies individuais, onde prevenção dessa propagação e controle de infecções pode ser uma medida eficaz. (Yoon et al ,2015). Houve um nível de significância entre os tipos de resultados para gene *bla* NDM dos microrganismos ( $p= 0,255$ )

#### 4. Considerações Finais

Com base nos resultados obtidos verificamos a frequência genotípica relacionada aos mecanismos de resistência aos carbapenêmicos através da técnica de RT-PCR que foi 46% relativo ao gene *bla* kpc e 1% relativo ao gene *bla* NDM, testados positivos para essa bactéria. Ao avaliar os dados sócio-demográfico foi possível concluir que a maior frequência de gene KPC foi no sexo feminino de 56%, todos testando positivos a *K.pneumoniae* em decorrência das espécies encontradas de bactérias, pelo fato destas serem mais frequentes relacionados à utilização de antibióticos e os mecanismos de resistência. Desta forma espera-se que os resultados obtidos contribuam para o direcionamento de novos estudos sobre a espécie em questão de forma a visar tratamentos mais eficazes bem como orientando pesquisas em outras

áreas ainda não aprofundadas quanto ao tratamento correto como também outros métodos extraídos desse estudo que se mostra promissor para a sociedade como alternativa terapêutica.

## Referências

Alves, M., C. (2017). Teste t de Student. Seção Técnica de Informática. Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”. Proc Univariate: Testando a normalidade. Universidade de São Paulo.

Andrade, N., L. (2011). Genética e Epidemiologia Molecular de Enterobacterias Produtoras de KPC no Brasil. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo-USP.

Calisto, F. (2011). Emergência de carbapenemases em *Klebsiella Pneumoniae*: O desafio de bactérias multirresistentes e virulentas. Recuperado de: [http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/6311/1/ulfc092792\\_tm\\_filipa\\_calisto.pdf](http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/6311/1/ulfc092792_tm_filipa_calisto.pdf).

Cabral, A., B. (2011). Caracterização Genética de Isolados Clínicos de *Klebsiella Pneumoniae* Resistente a Antibióticos B-Lactâmicos de Última Geração, Recife –PE.

Cotrim, E., R. (2012). *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* – KPC em enterobacteriaceae: o desafio das bactérias multirresistentes (5a ed.). Pós em revista do centro universitário newton Paiva.

Deinstmann, R, Picoli, S., U, Meyer, G, Schenkel, T, Steyer, J. (2010). Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. *J Bras.Patol. Med. Lab.*, 46 (1), p.23-7.

Gavronsk, S. (2017). Investigação da Resistencia aos Carbapenêmicos em Enterobacterias Isoladas em um Hospital de Blumenau /SC Detecção Laboratorial e Aspectos Epidemiologicos, Florianopolis.

Junior, C. (2014). Caracterização de cepas de Enterobacteriaceae resistentes a carbapenens isoladas no Distrito Federal. Dissertação de Mestrado.

Lavagnoli, L, Bassetti, R., B, Kaiser, T., D., L, Kutz, K., M, Junior, C., C. (2017). Fatores associados à aquisição de Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos. *Rev. Latino Am. Enfermagem*, 25.

Lima, C. C, C., C, Benjamin, S., C., C, Santos, R., F., S. (2017). Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. *Cuidar-te Enfermagem*, p.2,

Martins, A. (2019). Resistência a antimicrobianos de enterobactérias isoladas de águas destinadas ao abastecimento público na região centro-oeste do estado de São Paulo, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saúde*, 10.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Shitsuka, F. J. P. R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM

Rocha. S, Suzuki, N., K., G, Giustina, A., P., D, Almeida, A.(2017). Pesquisa e prática docente no curso de Engenharia de Controle e Automação. Campus Curitiba: Universidade do Contestado.

Santos, I., A., L, Nogueira, J., m., R, Mendonça, F., C., R. (2015). Mecanismos de resistência antimicrobiana em *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*.

Santos, D., F. (2006). Características microbiológicas de *Klebsiella pneumoniae* isoladas no meio ambiente hospitalar de pacientes com infecção nosocomia. Dissertação de Mestrado. Universidade Católica de Gotas.

Santos, N. Q. (2004). A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Texto Contexto – Enfermagem*, 13.

Santos, W. M.; Secoli, R., S. (2018). Cost-effectiveness of antimicrobial treatment for inpatients infected with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep*, 16 (1), p.33644.

Seibert, G., Horner, R., Meneghetti, H., B., Righi, R., A, Dal Forno, N., L., F, Salla., A.(2014). Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* em um hospital escola.*Einstein*, 12 (3), p.282286.

Silva, O., M, Aquino, S. (2018). Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. *Revista de epidemiologia e controle de infecção*.

Soares, V., M. (2012). Emergência de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em um hospital terciário. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 48.

Spagiari, M. S. (2014). Análise do comportamento de *Klebsiella Oxytoca* CIP 79.32 em soluções contendo cromo hexavalente. Dissertação de Mestrado. Centro Universitário La Saile.

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Arianne Duarte Silveira- 37,5%

Cleudimar dos Santos Pereira- 37,5%

Débora de Alencar Franco Costa- 25%