

## RESISTÊNCIA BACTERIANA POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE CARBAPENEMASE (KPC) EM AMBIENTE HOSPITALAR

Matheus Kruschewsky de Meireles Nunes<sup>1</sup>

**RESUMO:** O artigo em questão trata-se de uma revisão bibliográfica da resistência bacteriana em ambiente hospitalar por *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, tendo como metodologia utilizada um levantamento bibliográfico que buscou publicações científica. Com base no levantamento bibliográfico foi possível inferir a importância do profissional farmacêutico juntamente a uma equipe multidisciplinar em ambiente hospitalar frente ao combate infecções decorrentes do ambiente hospitalar, destacando o papel do farmacêutico no uso racional de medicamentos.

**Palavras chaves:** Infecção hospitalar. Resistência bacteriana. Antibiótico. KPC.

**ABSTRACT:** The article in question is a bibliographical review of bacterial resistance in the hospital environment by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, with the methodology used a bibliographical survey that sought scientific publications. Based on the bibliographic survey, it was possible to infer the importance of the pharmaceutical professional together with a multidisciplinary team from the hospital environment, highlighting the role of the pharmacist in the rational use of medicines.

2765

**Keywords:** Nosocomial infections. Bacterial resistance. Antibiotic. KPC.

### INTRODUÇÃO

Segundo Alterthum (2015), a resistência bacteriana pode ocorrer de forma natural ou adquirida, sendo a aquisição de resistência de uma bactéria sensível um processo de alteração genética, tal alteração genética pode ser através da produção de novas enzimas como por exemplo as betalactamases que promovem a inativação do agente antimicrobiano. De acordo com dados publicados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (2010) houve um aumento considerável de casos relacionados à enterobactérias que possuem resistência aos carbapenêmicos, isso ocorreu em vários centros brasileiros. Essa resistência se deve a capacidade desses microorganismos produzirem uma enzima lítica chamada de carbapenemase, capaz de inativar os antimicrobianos carbapenêmicos. A enzima responsável pela inativação desses medicamentos -carbapenemase- foi inicialmente detectada na bactéria *Klebsiella pneumoniae*, em 2001 nos Estados Unidos, mas pode estar presente em outras enterobactérias, devido a esse fato, as bactérias dessa família produtoras

<sup>1</sup> Graduando em farmácia pela Universidade Salvador- UNIFACS

de tal enzima passaram a ser conhecidas como KPC- *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (ANVISA, 2010).

De acordo com o estudo realizado por Seibert e colaboradores (2014), 47 isolados em um hospital escola suspeitos de produção de (KPC) foram analisados, demonstrando uma maior incidência na área da clínica cirúrgica (14; 29,8%), seguida da Unidade de Terapia Intensiva (12; 25,6%). Entretanto um estudo realizado por De Paula e Da Costa (2018) em que foram analisados 3,255 isolados de pacientes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de XXXXUFG, sendo 283 isolados correspondentes a bactérias produtoras de carbapenemase, mostrou uma incidência maior na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) médica- 30,7% (87/283) e UTI cirúrgica- 23,0% (65/283).

Segundo relatório da Organização Mundial da Saúde (2018), uma das principais causas a resistência a antimicrobianos é o uso excessivo e inadequado do mesmo, demonstrando um uso excessivo de antibióticos de amplo espectro, chamados de antibióticos de alerta, esse consumo corresponde a mais de 50% em alguns países, sendo este um dado preocupante. Como instrumento modificador dessa situação, o farmacêutico possui um importante papel da promoção do uso racional de medicamentos, evitando a resistência e a propagação do patógeno através da promoção da assistência farmacêutica e atuação na Comissão de Controle de infecção Hospitalar (CCIH) na qual o farmacêutico integra junto a outros profissionais (FRANCO, et al., 2015).

2766

Dessa forma, o presente trabalho trata da resistência bacteriana por *Klebsiella Pneumoniae* carbapenemase (KPC) em ambiente hospitalar, buscando analisar a incidência de KPC, bem como buscar discutir sobre o uso racional de medicamentos que é um problema de saúde mundial, além de discutir o papel do farmacêutico no uso racional de medicamentos como os antimicrobianos. Portanto, o tema em questão é de grande importância devido a alta resistência e o grande poder de disseminação da KPC, tornando ela um problema de saúde pública em todo o mundo, tendo em vistas as mortes que acontecem decorrentes de infecções nosocomiais todos os anos no Brasil e no mundo.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Resistência da *klesiella pneumoniae*

A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria gram-negativa, pertencente a família das *Enterobacteriaceae*, podendo ser encontrada na água, solo e nas plantas, mas ela também é encontrada na colonização da orofaringe e fezes de pessoas saudáveis. Nos últimos anos, a

resistência apresentada por essa bactéria frente aos antimicrobianos tem se tornado um problema de saúde pública (MOREIRA; FREIRE, 2011).

A *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) é uma enzima bacteriana produzida pelas enterobactérias, esta enzima promove à resistência aos antimicrobianos das classes dos carbapenêmicos, além de inativar penicilinas, cefalosporina e monobactâmicos. A classe dos carbapenêmicos é uma importante classe de antimicrobianos utilizadas para o enfretamento de bactérias *Enterobacteriaceae* multirresistente. Sendo a KPC um importante mecanismo de resistência no contexto hospitalar (DIENSTMANN et al., 2010).

A enzima KPC pode conferir resistência a todos os agentes beta-lactâmicos, sendo o ertapenem o mais sensível indicador de resistência em relação ao KPC frente aos outros agentes como meropenem e imipenem. O teste de Hodge modificado pode identificar a produção de KPC, sendo mais comum a presença na bactéria *Klebsiella pneumoniae*, mas também é encontrada de maneira esporádica em outras espécies de enterobactérias. O gene que codifica a enzima KPC foi identificado em plasmídeos, tendo um potencial de disseminação (ANDERSON et al., 2007).

A resistência aos antimicrobianos ocorre quando uma bactéria que causa uma infecção sobrevive após ser exposta a uma droga que mataria ou inibiria o seu crescimento, trazendo como resultado a multiplicação das cepas sobreviventes resistentes devido à falta de competição de outras cepas sensíveis a mesma droga. Em virtude da prescrição e administração inadequada de antimicrobianos, a resistência bacteriana tem se tornado um problema de saúde pública mundial (GARCÍA; COMARELLA , 2019).

2767

### 3.2 Família enterobacteriaceae

A resistência bacteriana a antimicrobianos está em constante evolução, sendo que a transferência que ocorre de maneira horizontal de genes por meio dos plasmídeos representa um fator muito importante. Atualmente, a famílias das *enterobacteriaceae* possuem cerca de 28 plasmídeos, sendo que destes 28 plasmídeos, 7 deles são os que possuem maior variedade de genes de resistência (ROZWANDOWICZ et al., 2018).

Tanto a *Klebsiella pneumoniae* e a *Escherichia coli*, além de outros membros da família *enterobacteriaceae* são patógenos humanos comuns que adquiriram uma ampla resistência aos antimicrobianos, fazendo com que algumas cepas causem uma infecção praticamente intratável. Tais bactérias são residentes da microbiota intestinal, representando cerca de menos de 1% da microbiota da colônia adulta (SORBARA et al., 2019).

O aumento na prevalência e o impacto clínico causado por bactérias produtoras da enzima carbapenemase se tornou uma preocupação de saúde global, devido a sua capacidade de disseminar e colonizar de maneira rápida paciente que se encontram em ambiente de saúde (BONOMO et al., 2018).

O mecanismo primário de resistência deve a capacidade de hidrolisar os agentes antimicrobianos. As carbapenemases pertencem às classes Ambler A, B ou D, com enzimas que vão de classe A e D, a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) é encontrada em outras *enterobacteriaceae* sendo também identificada em outros patógenos gram-negativos. As enzimas beta lactamases da classe B, ou também conhecidas como metalo- beta lactamases (MBLs), sendo identificadas comumente nas enterobactérias e no *Pseudomonas aeruginosa*. Os genes das carbapenemases são frequentemente localizados em elementos genéticos móveis, o que faz com que aumente ainda mais a sua disseminação, tendo o exemplo do gene *bla*<sub>OXA-48</sub> mostrou-se estar relacionada de maneira bem-sucedida a um plasmídeo e epidêmico (BONOMO et al., 2018).

### 3.3 Histórico dos antimicrobianos

O uso de micróbios que produzem antimicrobianos para prevenir doenças nos remete a milênios, como os cataplasmas de pão mofado utilizado para tratar feridas abertas na Sérvia, China, Grécia e no Egito. A descoberta e introdução do uso clínico dos antimicrobianos é sem dúvidas o maior acontecimento médico do século 20, possibilitando tratar doenças infecciosas e realizar muitos procedimentos médicos modernos (HUTCHINGS; TRUMAN; WILKINSON, 2019).

Em 1928, o bacteriologista Alexander Fleming após voltar de férias, notou que uma de suas placas de Petri que continha estafilococos estava contaminada. Em seguida, ele notou que o contaminante fúngico estava afetando o crescimento das bactérias, o contaminante fúngico era o *Penicillium notatum*, sendo a molécula antibacteriana que produzia foi chamada de penicilina. Em 1946, após a segunda guerra mundial, a penicilina estava amplamente disponível, lançando bases para a era dos antimicrobianos (LOBANOVSKA; PILLA, 2017).

Após a descoberta da penicilina, os 20 anos que se sucederam ficaram conhecidos como a idade de ouro na descoberta dos antimicrobianos. No início, buscavam-se fontes de novos agentes, outros microrganismos de ocorrência natural. Em 1944, após a extração da estreptomicina do *Streptomyces griséus*, começou uma busca mundial por novos agentes. Uma

amostra de *Streptomyces orientalis* cultivada em 1952 deu origem a vancomicina, que ficaria disponível para uso do paciente em 1958 (GOULD, 2016).

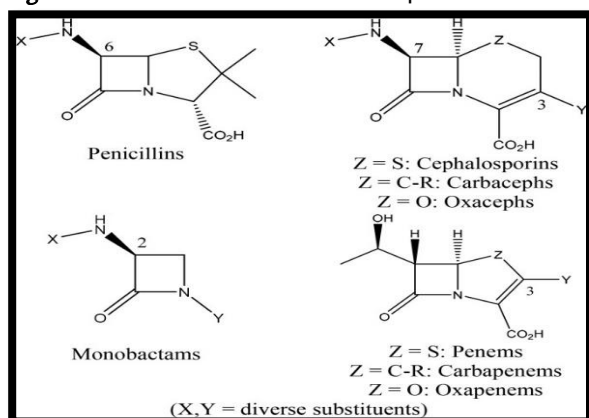
A resistência aos antimicrobiano estava se tornando aparente, nesse tempo desenvolveu-se a meticilina em 1959 como o primeiro antimicrobiano que era beta-lactâmico e possuía resistência as penicilinases (GOULD, 2016). O sucesso clínico do primeiro antimicrobiano beta-lactâmico, que foi a Penicilina G, levou a busca de pesquisa e desenvolvimento de derivados, dando origem ao aparecimento dos antimicrobianos beta-lactâmicos que estão em uso clínico até hoje, são eles: penicilinas, cefalosporina de espectro estreito e estendido, monobactamas e carbapenêmicos (DRAWZ; BONOMO, 2010).

Na década de 1970 foi identificada a tienamicina como um potente antimicrobiano de amplo espectro que apresentava a estrutura típica beta-lactâmica. Porém, pelo fato da tienamicina apresentar uma forte instabilidade química este carbapenem nunca chegou a ser desenvolvido com agente antimicrobiano, mas ocorreu a estabilização com a adição do grupo N-formimidoílo, resultando no imipenem. Devido a atividade potente de amplo espectro dos carbapenêmicos iniciais, desenvolveu-se outros agentes como: meropenem, ertapenem e doripenem para o uso global (BUSH; BRADFORD, 2016).

### 3.4 Classes de antimicrobianos beta-lactâmico

A classes do beta-lactâmicos talvez represente uma das classes mais importantes que foi descoberta. Com décadas de pesquisas nesse seguimento, desenvolveu-se mais 100 antimicrobianos que são comercializados usando apenas um punhado de modelo químico (Figura 1). A descoberta da penicilina e a posterior identificação de uma estrutura reativa que seria designada como anel beta-lactâmico, tornaria uma classe de medicamentos bem-sucedido (SMITH et al., 2018).

Figura 1-Subfamílias de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos

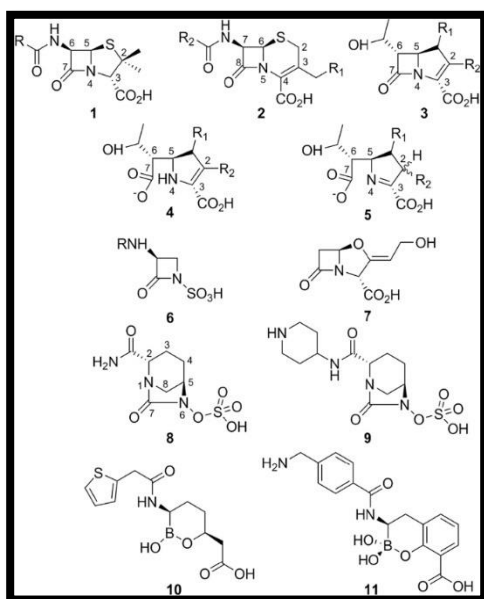


Fonte: (SMITH et al., 2018)

Esse grupo de antimicrobianos conhecido como os beta-lactâmicos possuem uma estrutura em comum presente em seu núcleo estrutural que é denominado de anel beta-lactâmico, esse anel beta-lactâmico, por sua vez, é responsável por conferir a atividade antimicrobiana. Os antimicrobianos pertencentes a esse grupo são as penicilinas, cefalosporinas, carbapenems e monobactams, possuindo um mecanismo de ação comum a todos (ARRUDA et al., 2019).

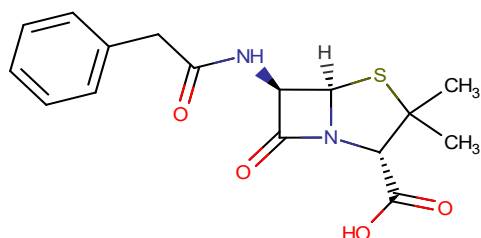
As quatro principais classes de antimicrobianos beta-lactâmicos que estão em uso clínico e suas principais estruturas químicas (figura 2). Compreende-se três tipos de estruturas bicíclico que são elas: as penicilinas (1), na qual o anel beta-lactâmico está fundido a um anel tiazolidina; cefalosporina (2), onde a fusão é com uma di-hidrotiazina; e os carbapenêmicos (3), onde esse sistema bicíclico é completado por uma pirrolina. Além de uma quarta classe que são as monobactamas (6), estas apresentam sistemas monocíclicos (TOOKE et al., 2019).

**Figura 2-** Estruturas de  $\beta$ -lactamas e inibidores de  $\beta$ -lactamase representativos.



**Fonte:** (TOOKE et al., 2019)

Os betas-lactâmicos tem como o mecanismo de ação interromper a síntese de parede celular bacteriana, pois eles inibem a transpeptidases, estas que estão envolvidas na reticulação de peptídeos para formar os então peptidoglicano (SMITH et al., 2018).



**Fonte:** Drugbank, 2020.

Comparando-se com outras classes de antimicrobianos, as classes das penicilinas possuem um espectro maior das atividades antimicrobianas. A família da penicilina permanece altamente ativa contra inúmeras bactérias, a exemplos das bactérias: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*. Sendo uma escolha de extrema importância para várias infecções (WRIGHT, 1999).

Tendo contato direto com o farmacêutico com o paciente, possibilitando desenvolver um tratamento medicamentoso racional e os resultados definidos, tornando as ações práticas mais humanizadas e contextualizadas. Para o desenvolvimento dessa prática são necessárias ações que se situem entre farmacêutico-pacientes-medicamentos, possibilitando o uso de estratégias educacionais. Deve-se ater ao fato de que o farmacêutico é o único profissional da área de saúde com potencial de formação para exercer a atenção farmacêutica (SANTANA et al., 2018).

2771

#### 4 METODOLOGIA

Para a construção desse trabalho foi realizado uma revisão da literatura integrativa, com o intuito de adquirir conhecimentos atualizados acerca do tema, sendo utilizada a metodologia de pesquisa bibliográfica. A metodologia de pesquisa bibliográfica se caracteriza pela análise da literatura já publicada acerca do tema, essa literatura já publicada pode ser em forma de livros, artigos, teses, dissertações, estando disponível de maneira online.

Foi realizado um levantamento bibliográfico buscando publicações científicas em base de dados como PUBMED, Literatura Internacional em Ciências da Saúde

(MEDLINE); SCIELO (Scientific Electronic Library Online); Google Acadêmico e outras fontes como livros, as publicações serão priorizadas com base no tema, e que sejam publicadas em período de até 10 anos contando o presente momento da realização desse trabalho. Foram utilizadas para esse estudo as palavras-chaves: infecção hospitalar, resistência bacteriana, antibiótico, kpc, que serão buscadas em fontes de dados eletrônicos como: PUBMED, Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), Google Acadêmico e livros, para que se possa selecionar a literatura requerida para a revisão de literatura.

Os critérios de inclusão foram as publicações científicas dos último 10 anos que contenham o tema de resistência bacteriana por *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase em ambiente hospitalar. Os critérios de exclusão foram estudos que analisavam a resistência bacteriana fora do ambiente hospitalar.

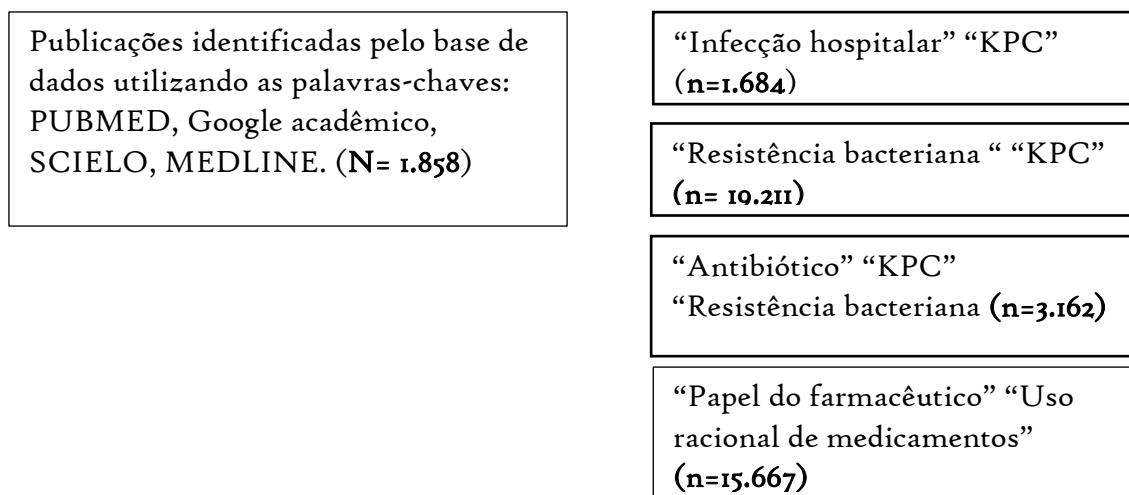
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A seguinte pesquisa se deu pela realização de uma pesquisa bibliográfica de maneira sistemática conforme se demonstrou-se abaixo (figura 7), utilizando-se os seguintes termos e palavras-chaves: Infecção hospitalar, resistência bacteriana, antibiótico e KPC. Foram utilizados publicações científicas que datam de um período de 2010 até o ano de 2020. Foi identificado uma quantidade de 1.858 publicações científicas somando todas as plataformas de buscas e utilizando todas as palavras chaves; utilizando a as palavras chaves infecção hospitalar e kpc foram encontrados um número de 1.684 publicações; com a utilização das palavras chaves resistência bacteriana e kpc foram encontrada um número considerável de publicações, somando um total de 19.211; quando se utilizou 3 palavras chaves foram encontrados 1.913 publicações; por fim, utilizando as palavras chaves papel do farmacêutico e uso racional de medicamentos, foram encontrados um total de 3.162 publicações (figura 7).

Para a construção dos resultados e discussões foram analisados 10 e aproveitados 2 artigos que continham todas as palavras chaves de um total de 1.858; foram analisados 15 artigos e aproveitado 2 artigos com a utilização das palavras chaves infecção hospitalar e kpc de um total de achado de 1.684; utilizando as palavras chaves resistência bacteriana, antibiótico e kpc foram encontrados 3.162 publicações, sendo analisadas 8 e aproveitadas 3. Por fim, com as palavras chaves papel do farmacêutico e uso racional de medicamentos, do total de 15.667, foram aproveitados 3 publicações e analisados 9.



**Figura 7-** Número de artigos obtidos para construção resultados e discussões



Para que se ocorra o uso racional de medicamentos é necessário que o usuário siga alguns critérios como: utilizar medicamentos para a sua condição clínica apropriada, em doses que atendam a sua necessidade de saúde individual, levando-se em conta um período adequado e ao menor custo. A utilização de maneira não racional de medicamentos pode acarretar impactos negativos para a população, incluindo nesses impactos negativos, eventos adversos e a resistência bacteriana. Estimando-se que os eventos adversos aos medicamentos representam 3,5% das internações hospitalares, por sua vez, essas internações resultaram em gastos financeiros com serviços de saúde estimados de 21 milhões de Dólares por 100.000 habitantes (LIMA et al., 2017).

A dispensação de medicamentos envolve as devidas orientações aos pacientes que contribuem para o uso racional de medicamentos. A presença dos farmacêuticos nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) em período integral, apresentaram uma maior chance de transmitir as devidas orientações quanto ao uso para os usuários. No Brasil, os dispensadores da UBS podem ser os próprios farmacêuticos ou os auxiliares supervisionados pelos farmacêuticos, tendo a presença do farmacêutico por 40 horas semanais uma contribuição para passar orientações corretas ou capacitar os auxiliares quanto a dispensação correta de medicamento (LIMA et al., 2017).

## CONCLUSÃO

No presente estudo é possível concluir a importância do farmacêutico no que tange o tema do estudo. O estudo em questão analisou a incidência do kpc em ambiente hospitalar,

concluindo que o farmacêutico junto com uma equipe multidisciplinar integrada a uma comissão de controle de infecções hospitalares pode tentar controlar as infecções hospitalares decorrentes, esse controle passa por meio de intervenções. Além de destacar as consequências do uso irracional de medicamentos, trazendo o farmacêutico como um agente de sanitário capaz de maneira educativa, com base na atenção farmacêutica e assistência farmacêutica, promover o uso racional de medicamentos.

Portanto, mostrou-se necessário a presença do farmacêutico no âmbito clínico, sendo sua atuação de extrema importância, utilizando dos conhecimentos técnicos para promover o uso racional de medicamentos, em especial os antibióticos, evitando consequências como a resistência bacteriana. Além de atuar junto a equipe multidisciplinar para tentar diminuir a incidência de infecções hospitalares.

## REFERÊNCIAS

ALTERTHUM, Flávio. Mecanismo de ação dos antibacterianos e mecanismo de resistência. In: TRABULSI, Luiz Rachid; ALTERTHUM, Flávio. (org). **MICROBIOLOGIA**. 6 ED. São Paulo: Editora atheneu, 2015. P. 79-89

ANDERSON, K.F. et al. Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in Enterobacteriaceae. **J. Clin. Microbiol.**, v. 45, n. 8, p. 2723-5, 2007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1951220/>>. Acesso em: 17/05/2020.

2774

ANVISA - Nota Técnica nº 1/2010. **Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes**. Brasília, DF, 2010. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/alertas/item/nota-tecnica-n-01-2010> . Acesso em: 15/05/2020

ARRUDA, C. J. M. et al. REVISÃO BIBLIOGRAFICA DE ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS. **Revista Saúde em Foco** – Edição nº 11 – Ano: 2019. Disponível em:< [https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/10/085\\_Revis%C3%A3o-bibliogr%C3%A1fica-de-antibi%C3%B3ticos-beta-lact%C3%A2micos-982-a-995.pdf](https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/10/085_Revis%C3%A3o-bibliogr%C3%A1fica-de-antibi%C3%B3ticos-beta-lact%C3%A2micos-982-a-995.pdf)>. Acesso em: 19/05/2020.

BONOMO, R. A. et al. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. **Clin Infect Dis**. 2018 Apr 3;66(8):1290-1297. doi: 10.1093/cid/cix893. PMID: 29165604; PMCID: PMC5884739. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5884739/>> . Acesso em: 17/05/2020.

BUSH, K; BRADFORD, P. A.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview. **Cold Spring Harb Perspect Med**. 2016 Aug 1;6(8):a025247. doi: 10.1101/cshperspect.a025247. PMID: 27329032; PMCID: PMC4968164. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27329032/>>. Acesso em: 17/05/2020.

DE PAULA, N. M. C; DA COSTA, T. L. Prevalência de Infecções Causadas por Bactérias Gram-negativas Produtoras de Carbapenemase em um Hospital Terciário de Goiânia-Goiás. **Estudo vida e saúde**, Goiânia, v. 45, 107-114, 2018. Disponível em: < <http://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/view/5494/3887>>. Acesso em: 15/05/20

DIENSTMANN, R. et al. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. **Medicina Laboratorial** • J. Bras. Patol. Med. Lab. 46 (1) • Fev 2010. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/wWg6tbkYQXdwj4cB7DFBFch/abstract/?lang=pt#> >. Acesso em: 15/05/2020.

DRAWZ, S. M; BONOMO, R. A. Three decades of beta-lactamase inhibitors. **Clin Microbiol Rev.** 2010 Jan;23(1):160-201. doi: 10.1128/CMR.00037-09. PMID: 20065329; PMCID: PMC2806661. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20065329/>> . Acesso em: 17/05/2020.

FRANCO, J. M. P. L. et al. O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana ocasionada pelo uso Irracional de Antimicrobianos. **Semana Acadêmica**. Fortaleza, v.1, n.72, p.1-17, 2015. Disponível em: [https://semanaacademica.org.br/system/files/artigos/o\\_papel\\_do\\_farmacutico\\_frente\\_a\\_resistencia\\_bacteriana\\_o.pdf](https://semanaacademica.org.br/system/files/artigos/o_papel_do_farmacutico_frente_a_resistencia_bacteriana_o.pdf). Acesso em: 15/05/20

GARCIA, J.V.A.S. COMARELLA, L. O Uso Indiscriminado De Antibióticos E As Resistências Bacterianas. **Caderno Saúde e Desenvolvimento** | vol.13 n.7 | 2018. Disponível em:< <https://www.cadernosuninter.com/index.php/saude-e-desenvolvimento/article/view/1038>> . Acesso em: 17/05/2020.

2775

GOULD, K. Antibiotics: from prehistory to the present day. **J Antimicrob Chemother.** 2016 Mar;71(3):572-5. doi: 10.1093/jac/dkv484. PMID: 26851273. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26851273/>>. Acesso em: 17/05/2020

HUTCHINGS, M. I; TRUMAN, A. W; WILKINSON, B. Antibiotics: past, present and future. **Curr Opin Microbiol.** 2019 Oct;51:72-80. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31733401. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733401/>> . Acesso em: 17/05/2020.

LIMA, M. G. et al. Indicadores relacionados ao uso racional de medicamentos e seus fatores associados. *Rev Saude Publica.* 2017;51 Supl 2:23s. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051007137>. Disponível em:< <https://repositorio.unb.br/handle/10482/30568>>. Acesso em: 19/05/2020.

LOBANOVSKA, M; PILLA, G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? **Yale J Biol Med.** 2017 Mar 29;90(1):135-145. PMID: 28356901; PMCID: PMC5369031. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28356901/>>. Acesso em: 19/05/2020.

MOREIRA, Vanessa Carvalho; FREIRE, Daniel. **Klebsiella pneumoniae e sua resistência a antibióticos**. Trabalho de conclusão do curso de pós-graduação em Vigilância Sanitária, pela Universidade Católica de Goiás. 2011.

ONU BRASIL- NAÇÕES UNIDAS BRASIL. OMS: **uso excessivo e inadequado de antibióticos é principal causa de resistência antimicrobiana**. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/oms-uso-excessivo-e-inadequado-de-antibioticos-e-principal-causa-de-resistencia-antimicrobiana/>. Acesso em: 15/05/20

ROZWANDOWICZ, M. et al. Plasmids carrying antimicrobial resistance genes in Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2018 May 1;73(5):1121-1137. doi: 10.1093/jac/dkx488. PMID: 29370371. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370371/> >. Acesso em: 17/05/2020.

SANTANA, K. S. et al. O papel do profissional farmacêutico na promoção da saúde e do uso racional de medicamentos. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*. Ariquemes: FAEMA, v. 9, n. 1, jan./jun., 2018. ISSN: 2179-4200. Disponível em: < <https://revista.faema.edu.br/index.php/Revista-FAEMA/article/view/538> >. Acesso em: 19/05/2020.

SEIBERT, G. et al. **Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Klebsiella pneumoniae carbapenemase em um hospital escola**. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/eins/v12n3/pt\\_1679-4508-eins-12-3-0282](https://www.scielo.br/pdf/eins/v12n3/pt_1679-4508-eins-12-3-0282). Acesso em: 15/05/20.

SMITH, P. W. et al. Pharmacokinetics of  $\beta$ -Lactam Antibiotics: Clues from the Past To Help Discover Long-Acting Oral Drugs in the Future. *ACS Infect. Dis.* 2018, 4, 10, 1439-1447. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.8b00160>. Disponível em: < <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsinfecdis.8b00160> >. Acesso em: 17/05/2020.

SORBARA, M. T. et al. Inhibiting antibiotic-resistant Enterobacteriaceae by microbiota-mediated intracellular acidification. *J Exp Med.* 2019 Jan 7;216(1):84-98. doi: 10.1084/jem.20181639. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30563917; PMCID: PMC6314524. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30563917/> > . Acesso em: 17/05/2020.

TOOKE, C. L. et al.  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol.* 2019 Aug 23;431(18):3472-3500. doi: 10.1016/j.jmb.2019.04.002. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30959050; PMCID: PMC6723624. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959050/> >. Acesso em: 19/05/2020

WRIGHT, A.J. The penicillins. *Mayo Clin Proc.* 1999 Mar;74(3):290-307. doi: 10.4065/74.3.290. Erratum in: *Mayo Clin Proc* 1999 Nov;74(11):1184. PMID: 10090000. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10090000/> > . Acesso em: 19/05/2020