

A BACTERIA MULTIRRESISTENTE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* CARBAPENAMASE (KPC)

BRUNA CALIL MACIEL, LILIANA PATRÍCIA VITAL DE MATTOS

Faculdade de Biomedicina. Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas. Avenida Santo Amaro, 1239, Vila Nova Conceição, São Paulo, SP, Brasil, CEP: 04505-001

RESUMO

A Bactéria multirresistente *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC). Trabalho de conclusão de curso—Faculdades Metropolitanas Unidas, Núcleo de Ciências biológicas e da Saúde, Faculdade de Biomedicina, São Paulo, 2013.

A *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), é uma bactéria limitada a ambiente hospitalar, cuja característica é a produção de uma betalactamase denominada carbapenemase. Seu impacto na saúde humana é provocado devido ao seu alto grau de resistência aos antibióticos carbapenêmicos que fazem parte da classe de betalactâmicos, tornando-os inativos para tratamento de infecções hospitalares. Tendo como objetivo principal neste trabalho a avaliação dos mecanismos de resistência da bactéria multirresistente *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase

Palavras chave: KPC. Multirresistência. Betalactâmicos.

ABSTRACT

The multidrug-resistant bacterium *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC). Work completion of course—United Metropolitan Colleges, Center for Biological and Health Sciences, Faculty of Biomedicine, São Paulo, 2013.

The carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC) is limited to a bacterium hospital environment, which is characterized by the production of a beta-lactamase called carbapenemase. The impact on human health is caused due to its high degree of resistance to antibiotics that are part of carbapenem betalactams class, making them inactive for treating hospitalar infections. The objective of this work to evaluate the mechanisms of multidrug resistance of bacteria producing *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

Keywords: KPC. Multidrug resistance. Beta-lactams.

1 INTRODUÇÃO

A *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase, conhecida como KPC, é uma bactéria limitada a ambiente hospitalar, cuja característica é a produção de uma betalactamase denominada carbapenemase, que tem a propriedade de inibir a ação dos antibióticos carbapenêmicos.

Essa bactéria pode causar infecção hospitalar que costuma acometer pacientes imunodeprimidos, especialmente os que se encontram nas unidades de terapia intensiva. É importante enfatizar que os pacientes de UTI também apresentam várias portas de entrada para infecções, tais como, sonda vesical de demora, cateter venoso central, tubo orotraqueal, cânula de traqueostomia, e às vezes feridas de decúbito, facilitando muito a infecção por bactérias multirresistentes.

Vários são os mecanismos de resistência que podem impedir a ação dos carbapenêmicos, e a resistência surge, ocasionalmente, da combinação de impermeabilidade da membrana com betalactamases cromossômicas (AmpC) ou de amplo espectro (ESBL).

A multirresistência está frequentemente relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos, tais como as cefalosporinas de terceira geração, por exemplo, a ceftriaxona, cefotaxima e ceftazidima, associado a transmissão horizontal entre os pacientes

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é avaliar os mecanismos de resistência da bactéria multirresistente *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)

Klebsiella pneumoniae é um bacilo Gram-negativo, membro da família Enterobacteriaceae, encontrado em locais como água, solo, plantas e esgoto (PODSCHUM; ULLMANN, 1998). Sua colonização em seres humanos provavelmente ocorre por contato com as diversas fontes ambientais e pode ser encontrada colonizando a orofaringe e fezes de pessoas saudáveis, já no organismo de pessoas imunocomprometidas esta bactéria encontra um ambiente propício para seu crescimento, levando aos quadros de infecção (DESIMONI *et al.*, 2004; MARTINEZ *et al.*, 2004).¹

Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) é uma enzima produzida por bactérias Gram-negativas (enterobactérias), e confere resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos, além de inativar penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos. Os carbapenens compreendem uma classe amplamente utilizada no tratamento de infecções envolvendo Enterobacteriaceae multirresistente. ²

De acordo com o protocolo da ANVISA a enzima, foi descoberta em enterobactérias (bactérias gram-negativas), porém alguns autores relatam que esta enzima pode ser produzida não só na *Klebsiella Pneumoniae*, mas também em outros tipos de bactérias.³

Exemplos de bactérias produtoras da enzima: *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Eschechiria coli*, *Serratia* e também em *Pseudomonas*.

A KPC é disseminada facilmente, pois, possui uma grande capacidade de transferência de material genético por possuir genes de resistência e localizados no plasmídeo (SCHENKEL, 2009). Sua fácil disseminação em ambiente hospitalar, bem como, os surtos provocados por ela, são de difícil controle e geram uma grande preocupação levando a mortalidade de muitos pacientes (COTRIM; ROCHA; FERREIRA, 2011).

A resistência apresentada por essa bactéria a antimicrobianos nos últimos anos tornou-se um problema de saúde pública. Segundo dados do Ministério da Saúde, no Distrito Federal foram feitas 187 notificações de infecção no ano de 2010, sendo registrados 18 óbitos. Em São Paulo, o Hospital das Clínicas registrou 70 casos desde 2008.¹

O termo bactéria multirresistente é usado para determinar os organismos resistentes a vários antimicrobianos. As expressões de resistências em bactérias podem ser originadas de diversas formas, como por exemplo, o uso inadequado de antimicrobianos.² A *Klebsiella pneumoniae* KPC é uma bactéria que expressa resistência a até 95% dos antimicrobianos existentes no mercado farmacêutico, sendo uma das principais causas de falha terapêutica, a produção de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) por esta bactéria. Cepas produtoras de ESBL frequentemente apresentam resistência aos antimicrobianos de importância clínica, como penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos e quinolonas (BRADFORD, 2001; SPANU et al., 2002). Outras formas de resistência emergentes, de grande importância são a produção de beta-lactamases tipo AmpC, que hidrolizam cefoxitina, e de carbapenemases, como as metalo-beta-lactamases (MBL) e carbapenemases tipo KPC (PEIRANO et al., 2009)

As carbapenemases pertencem às classes moleculares de Ambler, denominadas A, B e D. As do grupo A, incluem membros designados SME, IMI, NMC, GES e a família das KPCs. Destes, as KPCs são as mais prevalentes encontradas em plasmídeos de *Klebsiella pneumoniae* (ROSSI; ANDREAZZI, 2005).

A enzima KPC já foi documentada em diferentes bactérias por meio de estudos moleculares e diferenciada em KPC-1 a 4(10), com a seguinte descrição: KPC-1 em isolados de *Klebsiella pneumoniae*; KPC-2 em *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Salmonella enterica* e em *Enterobacter* sp.; KPC-3 em *K. pneumoniae* e *Enterobacter cloacae*. Para KPC-4, não foram encontrados micro-organismos relacionados.²

Atualmente, KPC constitui importante mecanismo de resistência no contexto hospitalar mundial. Sua pesquisa é relevante a fim de limitar sua disseminação, contribuindo para a redução dos índices de morbidade e mortalidade ligados a diferentes doenças infecciosas, em que é imprescindível a vigilância microbiológica, juntamente com ação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) (SPANU et al., 2005).

3.2 A Genética da KPC

O gene codificador da KPC é o bla KPC, é plasmídeo e se transmite da Enterobacteriaceae, por estar em um plasmídeo móvel, possui mais facilidade de ser transmitidos entre bactérias no geral (COTRIM; ROCHA; FERREIRA, 2011). Este elemento genético é o que mais produz resistência bacteriana aos medicamentos, onde um ou mais plasmídeos R. são isolados do citoplasma da célula da bactéria conferindo resistência a mais tipos de antimicrobianos (MELO; LOPES, 2010)

Encontrado em células bacterianas, 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. (ANTONIO et al., 2009)

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, de forma sucinta 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 a antibióticos entre outras. (CALISTO, 2011)

3.3 Resistência Bacteriana

A resistência bacteriana basicamente se resume aos micro-organismos capazes de se multiplicar e crescer mesmo com a presença de antibióticos. Este mecanismo se dá pela lei da sobrevivência do mais apto, onde a bactéria cria mecanismos de resistência para se adaptar a diversos meios.

O principal fator para a resistência bacteriana se dá ao fato do uso indiscriminado de antimicrobianos pela população, pois, até o ano de 2009, esses medicamentos eram vendidos livremente, e não era pré-requisito receita médica para comprá-los, ou seja a população se auto medicava sem nenhum controle. Outro fator contribuinte para a formação destes micro-organismos está na indústria agropecuária que contribuiu em seu uso nas rações animais. (QUEIROZ; et al, 2011)

Os mecanismos criados pelas bactérias estão cada vez mais eficazes contra os agentes microbianos. (CARDOSO;VIEIRA,2012)

Há muitos tipos de mecanismos para um micro-organismo tornar-se resistente, onde a maioria desenvolve genes que fazem com que haja a produção (por exemplo, a Carbapenemase) de enzimas que fazem com que a função do antibiótico seja perdida, ou seja, clivam, degeneram, alteram sua função e estrutura, tornando-o inativo. (OLIVEIRA;STRANIERI,2011)

O desenvolvimento de inúmeras espécies resistentes está associado diretamente ao uso indiscriminado de antibióticos ou quimioterápicos, sobretudo, também está associado diretamente as graves infecções hospitalares como já foi citado anteriormente. (ANDRADE;LEOPOLDO; HAAS, 2005)

3.4 Tipos de Mecanismos de Resistência Bacterianos

Ao se falar de mecanismo de resistência deve-se compreender os mecanismos de ação dos antimicrobianos e suas propriedades para serem eficazes. De acordo com o curso de Resistência Microbiana divulgado pela Anvisa, as bactérias tem sua membrana alterada de acordo com sua permeabilidade, há também alteração no sítio de ação do antimicrobiano alterando o local-alvo de ação do antibiótico, anulando seu efeito, seja inibitório, seja bactericida, um importante mecanismo de resistência. Há a bomba de efluxo, onde o antimicrobiano é bombeado da membrana intracelular para extracelular, conferindo que seu efluxo ativo possui resistência aos antimicrobianos, e o mecanismo enzimático de resistência, o mais frequente e importante de todos estes mencionados. (ANVISA,2007)

3.4.1 Mecanismo de permeabilidade

A permeabilidade da membrana celular externa de lipopolissacarídeos das bactérias gram-negativas possui proteínas chamadas PORINAS, estas proteínas, permitem a passagem de substâncias para o espaço periplasmático e posteriormente para dentro da célula. Esta permeabilidade limitada confere a uma resistência intrínseca dos bacilos gram-negativos a penicilina eritromicina, clindamicina e vancomicina. O funcionamento desse mecanismo resume-se na alteração da porina específica da membrana celular externa por essas bactérias resistentes, portanto um determinado fármaco que se difunde nesta membrana pode ser retirado do seu alvo, tornando-o inativo. Quando há alterações na membrana, ocasiona a morte bacteriana, pois a permeabilidade seletiva será rompida e haverá saída dos elementos vitais à célula e/ou entrada de substâncias nocivas ao seu metabolismo. As polimixinas e tirotricinas são antibióticos que tem esse mecanismo de ação de se ligarem aos constituintes das células provocando uma desordem na sua função. (JACOBY, 2008)

3.4.2 Alteração do sítio de ação do antimicrobiano

Este mecanismo se dá por uma alteração do local alvo onde atua determinado fármaco, e impede qualquer efeito bactericida. Como pode - se desenvolver este mecanismo? Através de um gene codificador que substitui o alvo original. Este gene pode ser transportado ou por plasmídeos ou por transposons que irá codificar a enzima que irá inativar o alvo onde atua o antimicrobiano (ANVISA ,2007)

3.4.3 Bomba de Efluxo

Este mecanismo se dá pela retirada do antimicrobiano do meio intracelular para o meio extra celular (ANVISA, 2007) . Agregado a outros fatores pode causar falha terapêutica, a bomba (Figura 1) é constituída por proteínas e o aumento de sua síntese é o que frequentemente gera essa resistência, por mutação, ocorridas nos genes há um aumento do transporte do antibiótico para o exterior da célula.(GRALHA, 2011)

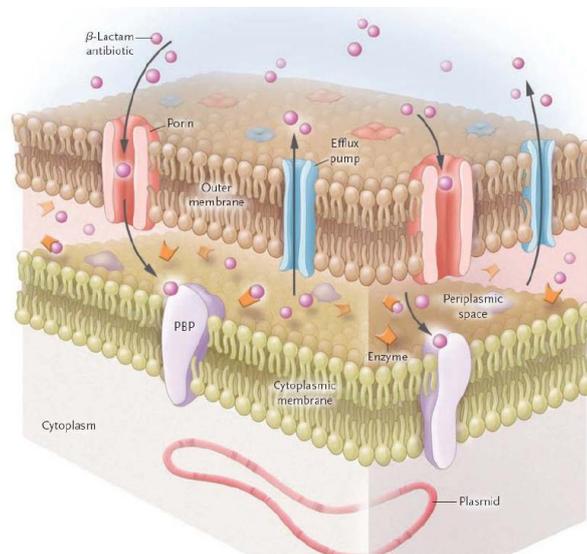


Figura1: Bomba de efluxo, expulsando betalactâmicos do interior para o exterior da célula.

3.4.4 Mecanismo enzimático

Este mecanismo é o mais importante e mais frequente, onde bactérias produzem enzimas que degradam os antimicrobianos (Figura 2). Este fenômeno pode ser observado no modo de funcionamento das betalactamases, onde é clivado o anel betalactâmico do antimicrobiano inativando-o (ANVISA, 2007).

Mecanismos de resistência bacteriana

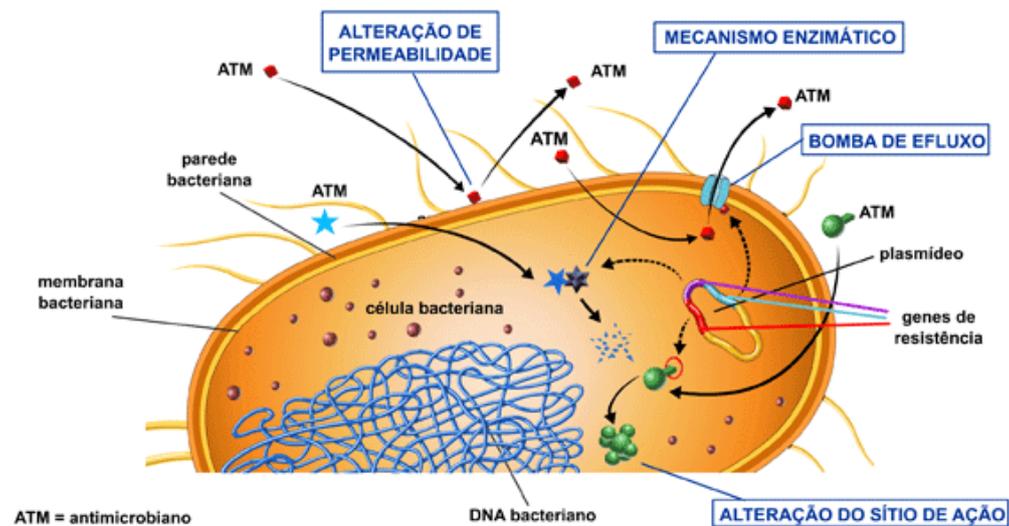


FIGURA 2: Mecanismos de resistência: Mecanismo Enzimático, Alteração de Permeabilidade, Alteração de sítio de ação e Bomba de Efluxo.

3.5 Relação entre betalactâmicos e carbapenêmicos

Os betalactâmicos fazem parte da classe de fármacos mais utilizados nas terapias antimicrobianas. Exemplos de betalactâmicos são: penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenens e os monobactams (NEVES, 2011)

Se a bactéria for produtora da enzima beta lactamase, ela se encaixa em um quadro de importância clínica, enquadrando-se em um dos mecanismos mais frequentes de resistência bacteriana a antibióticos (ANVISA, 2007).

Essa enzima betalactamase, que é produzida pelas enterobactérias, cria uma resistência a carbapenens e outros tipos de betalactâmicos. Temos exemplos de carbapenens: Ertapenem, Meropenem e Imipenem. Pode-se compreender que o carbapenem faz parte de uma classe de beta-lactâmicos e é de maior uso clínico para tratamento de infecções hospitalares por enterobactérias (gram-negativas), sendo seu uso muito eficaz por agir como antibactericida (que causam morte nos microorganismos) e além de funcionar bem contra a maioria de betalactamases como as ESBL.

Existem diversos tipos de enzimas produzidas em microorganismos capazes de resistir a antibióticos de maneira específica, porém nessa revisão será entendido o funcionamento das carbapenemases produzidas pela KPC ou *Klebsiella Pneumoniae* (OLIVEIRA; CARDOSO, 2012)

Esta enzima betalactamase age catalisando a hidrólise do anel beta lactâmico (Figura 3), sua principal estrutura como pode-se observar na figura abaixo, exemplificando a ação de um tipo de enzima betalactamase de espectro estendido.

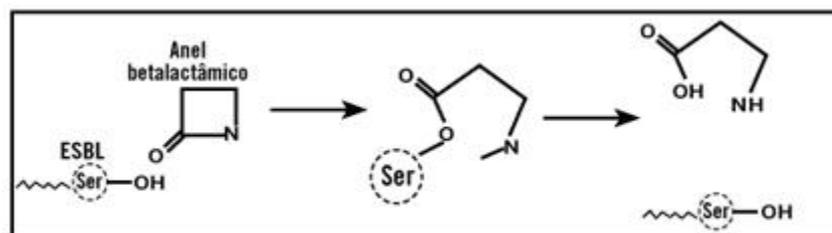


FIGURA 3: Anel Betalactâmico sendo clivado por betalactamases de espectro estendido

Ambler (1980), Bush, Jacob e Medeiros (1995) classificaram as betalactamases de maneiras diferentes, onde Ambler as classificou de acordo com sua estrutura molecular e Bush segundo o substrato da enzima (Figura 4).

Tabela 1 - Características funcionais e moleculares dos principais grupos de β -lactamases.

Classificação de Bush-Jacoby-Medeiros, 1995		Classificação de Ambler, 1980	Características
Grupo Funcional	Subgrupo	Classe Molecular	
1		C	Enzimas cromossômicas e plasmidiais dos gram-negativos. Isoladamente conferem resistência a todos os β -lactâmicos, exceto carbapenêmicos. Não são inibidas pelo ácido clavulânico.
2		A, D	Grande maioria das enzimas é inibida pelo ácido clavulânico.
	2a	A	Penicilinas produzidas por <i>Staphylococcus</i> spp. e <i>Enterococcus</i> spp. Conferem altos níveis de resistência às penicilinas.
	2b	A	β -lactamases de espectro reduzido de bactérias gram-negativas. Inclui TEM-1 e SHV-1.
	2be	A	β -lactamases de espectro estendido e conferem resistência às cefalosporinas de amplo espectro e monobactâmicos. São inibidas pelo ácido clavulânico.
	2br	A	β -lactamases derivadas da TEM resistentes ao inibidor de β -lactamases (IRT)
	2c	A	Enzimas que hidrolisam a carbenicilina.
	2d	D	Enzimas que hidrolisam a cloxacilina (oxacilina), oximinocefalosporinas e carbapenêmicos; pouco inibidas pelo ácido clavulânico.
	2e	A	Cefalosporinas inibidas pelo ácido clavulânico.
	2f	A	Enzimas que hidrolisam carbapenêmicos com sítio ativo serina, inibidas pelo ácido clavulânico.
3	3a, 3b, 3c	B	Metallo- β -lactamases que conferem resistência aos carbapenêmicos e todos os outros β -lactâmicos com exceção dos monobactâmicos. Não são inibidas por ácido clavulânico.
4		Não determinada	Enzimas não seqüenciadas que não se encaixam em outros grupos

Figura 4: Tabela relacionando a classificação de Ambler e Bush.

Os antibióticos betalactâmicos da classe dos carbapenêmicos tem uma atividade muito eficaz antibacteriana, e agem contra a maioria das bactérias, porém seu uso em excesso, fez com que as bactérias começassem a produzir as carbapenemases, mais conhecido mecanismo de resistência (ANVISA, 2007).

3.6 SINTOMAS

“ O paciente com infecção pela *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC apresenta sinais e sintomas como febre ou hipotermia, taquicardia, piora do quadro respiratório, e nos casos mais graves hipotensão, inchaço e até falência de múltiplos órgãos. Em relação ao sítio de infecção, a bactéria produtora de KPC pode causar Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica, Infecção do Trato Urinário, Infecção de Corrente Sanguínea, Infecção de partes moles e outros tipos de infecção.” (OLIVEIRA, 2010) Há a ocorrência de tipos de colonizações diferentes, causando uma variação de sintomas, o paciente que está colonizado com o micro-organismo, seja na pele ou mucosas em secreções e excreções, pode não apresentar nenhum sintoma ou sinal de infecção. Já o paciente infectado desenvolve síndromes infecciosas como pneumonias, infecções de urina, infecção na corrente sanguínea entre outras.

3.7 Métodos de Detecção da KPC

Existem várias técnicas para detecção da KPC, como focalização isoeletrica, disco difusão, E-test, teste de Hodge modificado e o PCR para a pesquisa do gene *Bla* KPC (SHENKEL, 2010).

As bactérias são classificadas entre sensíveis, resistentes e intermediárias. O teste qualitativo é na maioria das vezes o melhor para escolher a terapia a ser utilizada, porém para quantificar, ou seja, verificar o quão resistente a bactéria é necessário a verificar a CIM com métodos quantitativos.

3.7.1 Teste de Discodifusão

O teste de disco difusão (Figura 5) fornece resultados qualitativos, e é um dos métodos mais simples utilizados em laboratórios de microbiologia clínica e é muito confiável. Sua realização é da seguinte maneira: após semeadura do inoculo bacteriano no agar Muller Hinton com aproximadamente 1 a 2×10^8 UFC/mL é dispensado os discos de papel filtro com antimicrobianos em concentrações fixas. As placas são incubadas de 18h a 24h em temperatura de 35 graus. E após esse período realizar a medição dos halos onde deve-se seguir os critérios estabelecidos por CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) para a bactéria pesquisada (ANVISA,2008).

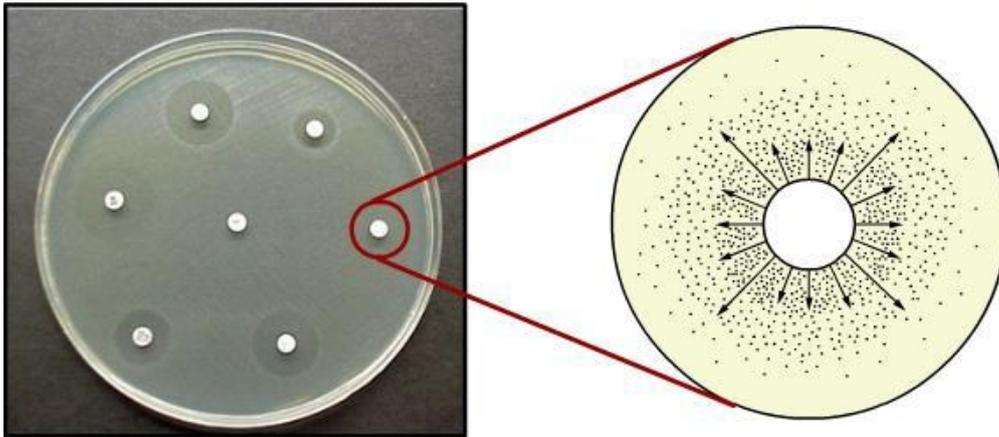


FIGURA 5: Teste de disco difusão

3.7.2 Teste de Hodge Modificado (MHT):

Detecta a produção de enzimas carbapenemase em isolados da família Enterobacteriaceae. Trata-se de um teste fácil de ser executado e tem demonstrado uma sensibilidade de especificidade a produção da KPC em Enterobacteriaceae acima de 90%). O custo para sua execução é baixo, e revela a produção de todas as classes de carbapenemases.16-(SCHENKEL, 2009). Por se tratar de um teste fenotípico, deve ser complementado com o teste molecular (PCR). Ele também pode ser de complexa interpretação, pois, não individualiza somente a enzima, indica apenas a existência de uma carbapenemase revelando a presença do mecanismo de inativação de carbapenens(OLIVEIRA;CARDOSO, 2012).

O teste de Hodge (Figura 6) modificado é realizado da seguinte maneira: primeiramente é inoculado na superfície do ágar de Müller Hinton (MH) um organismo comercialmente identificado como *Escherichia coli* ATCC 25922 na diluição de 1:10 da e turbidez 0,5 de McFarland (Lee, Lim et al., 2003). São estriadas as cepas em teste (suspeita de KPC) do centro do disco até a borda da placa e colocado no centro da placa de MH um disco de Ertapenem (10ug) que após secagem é incubando overnight a 35 graus Celsius. Se houver crescimento de *Escherichia coli* ao redor da cepa em teste, a enzima que hidrolisa carbapenem está presente, ou seja, foi detectada fenotipicamente a presença da enzima KPC.(DIENSTMANN,2008)

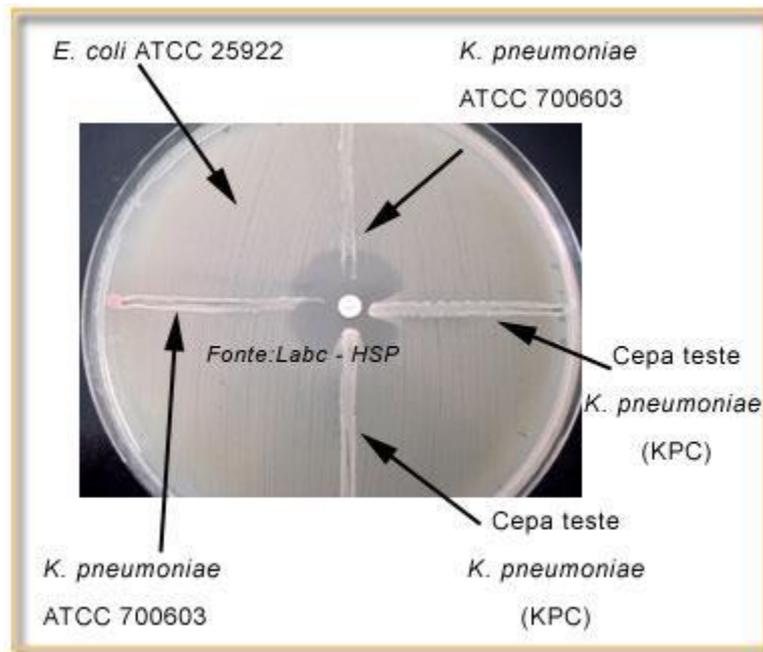


FIGURA 6: A distorção do halo de inibição, que é indicativa da produção de carbapenemase pela amostra de *K. pneumoniae* testada, pelo método de disco-difusão.

3.7.3 E- TEST

É um teste baseado na difusão do gradiente antimicrobiano no agar para a determinação da sensibilidade da amostra bacteriana ao antimicrobiano testado (Figura 7). Esta fita plástica, pode ser encontrada a venda e contém concentrações crescentes de antimicrobianos.

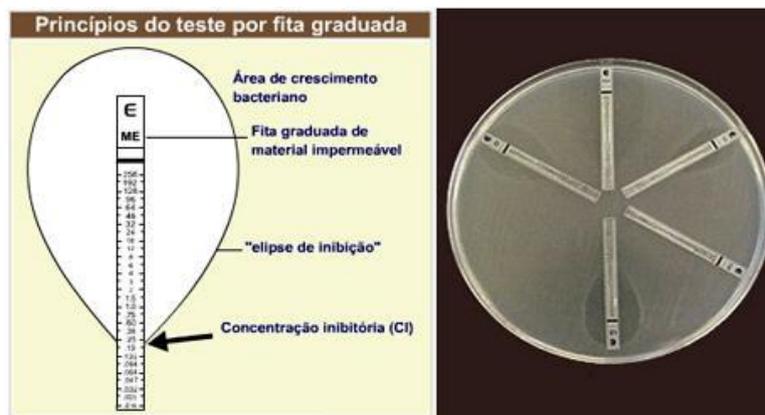


FIGURA 7: Figura Apresentação do teste de suscetibilidade para avaliação da CIM com a utilização da Fita de Etest®, após sua incubação

A forma de realizar este teste é semeando a amostra a 1 a 2×10^8 a oitava UFC/ml sobre a placa de agar. Aguardar 15 minutos e colocar a fita E-test e após período de incubação deve se verificar a a CIM (concentração inibitória mínima) que é determinada pelo ponto de interseção entra a fita do E test e a zona de inibição do crescimento do microorganismo.

A vantagem na utilização deste teste é pela possibilidade de se escolher de maneira flexível os agentes antimicrobianos a ser utilizado e a facilidade no método de realização mas há desvantagem da utilização deste teste ,é que as fitas tem um custo

muito alto e só é possível testar um número determinado de antimicrobianos nas placas. Este teste fornece um resultado quantitativo.

3.7.4 Método de detecção por PCR

Este teste é realizado como padrão ouro para a detecção do gene bla KPC. Detecção por PCR e Real-Time PCR: A partir de colônias bacterianas, ou espécimes clínicos, o teste é baseado na utilização de primers que amplificam o gene. Quando há resultado positivo, é utilizado primers específicos blaKPC-1, blaKPC-2 ou blaKPC-3. O resultado é liberado em 5 horas a partir da amostra bacteriana, ou seja é muito rápido, pois em culturas levam em torno de 2 dias para ser liberado. (SCHENKEL, 2009)

4 CONCLUSÃO

Nesta revisão, pode-se concluir que existem diversos tipos de mecanismos de resistência bacteriana e que através deles há um aumento na falha de tratamentos com uso de antimicrobianos, uma de suas principais classes, mais utilizadas na medicina são os betalactâmicos, que é altamente afetada por bactérias que possuem genes resistentes e inativam sua ação, através da produção de carbapenemase. O que trás uma reflexão sobre o uso inadequado de antibióticos e seu impacto no ambiente hospitalar.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle. Acessado em: 24/04/2013.

ANDRADE, D.; LEOPOLDO, V.; HAAS, V. Ocorrência de Bactérias Multiresistentes em um Centro de terapia intensiva de Hospital Brasileiro de Emergências. Disponível: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2006000100006. Acessado em 25/04/2013.

ANTONIO, N .et al. Mecanismos de resistência bacteriana .Disponível em: <http://www.revista.inf.br/veterinaria12/revisao/pdf/AnoVII-Edic12-Rev101.pdf>. Acessado em : 15/04/2013.

BRADFORD, P.A. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Rev. Clin Microbiol. v.14, n.4, p.933-951, 2001.

CALISTO, F . Emergência de carbapenemases em *Klebsiella Pneumoniae* : O desafio de bactérias multiresistentes e virulentas .Disponível em:http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/6311/1/ulfc092792_tm_filipa_calisto.pdf .Acessado em : 27/05/2013.

COTRIM, E; ROCHA, R ; FERREIRA, M. KLEBSIELLA PNEUMONIAE CARBAPENEMASE –KPC em Enterobacteriaceae: o desafio das bactérias multiresistentes. Pós em revista Ed. 5, 2011.

DIENSTMANN, R. et al. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v46n1/v46n1a05.pdf>>. Acessado em: 07/05/2013. DIENSTMANN, R .Pesquisa Fenotípica da enzima KPC em Enterobacteriaceae isolados em Hospital de Porto Alegre e Grande Porto Alegre, 2008. Disponível em:

<http://ged.feevale.br/bibvirtual/Artigo/ArtigoRosabelDienstmann.pdf> .Acessado em: 15/04/2013.

GRALHA, R. Métodos de pesquisa de beta-lactamases em amostras clínicas. Disponível em: http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2443/4/TM_16584.pdf .Acessado em :07/05/2013.

JACOBY, T.S. Associação entre consumo de antimicrobianos e multirresistência bacteriana em centro de terapia intensiva de hospital universitário brasileiro,2008.Disponível:<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/13066/000638076.pdf?sequence=1>. Acessado em: 10/05/2013.

NEVES, L. Genética Epidemiológica molecular de enterobactérias produtoras de KPC no Brasil. 2011.

MELO, R ; LOPES, A. Investigação do perfil plasmidial e da resistência a antimicrobianos B- lactamicos de ultima geração em isolados hospitalares de Klebsiella Pneumoniae Provenientes de recife –PE em 2008.Disponível em: http://www.contabeis.ufpe.br/conic/images/cd/conic/pibic/20/Resumo_CONIC_10020043PO.pdf . Acessado em : 20/04/2013.

MOREIRA, V. C.; FREIRE, D. Disponível em: <<http://www.cpgls.ucg.br/6mostra/artigos/SAUDE/VANESSA%20CARVALHO%20MOR EIRA.pdf>> . Acessado em: 07/05/2013.

OLIVEIRA, M;CARDOSO, A .A Importância da Detecção de Enterobactérias Produtoras de Carbapenemases pelo Teste de Hodge Modificado .Revista Newslab Ed.113, p.168-172,2012

OLIVEIRA, H ; STRANIERI, I . CENTRO DE INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTOS-HUJM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MULLER disponível em: <http://www.ufmt.br/hujm/arquivos/90a1fa1519ea5fdb695df6978aeec758.pdf>.Acessado em: 17/04/2013.

OLIVEIRA , R. -http://www.saude.mt.gov.br/upload/controle-infecoes/pasta3/nota_estadual_sobre_klebsiella_pneumoniae_produtores_de_carbapenemas_kpc.pdf , 2010. Acessado em: 23/04/2013.

PEIRANO, G., et al. Carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC-2 in Klebsiella pneumoniae isolated in Rio de Janeiro, Brazil. J Antimicrob Chemother. v.63, n.2, p.265-8, 2009.

QUEIROZ, R. et al. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis .Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n2/a2783.pdf>. Acessado em: 17/04/2013.

ROSSI, F.; ANDREAZZI, D. B. Resistência bacteriana: interpretando o antibiograma. São Paulo: Atheneu, 2005.

SCHENKEL, T. Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase (KPC) :Uma nova ameaça em resistência bacteriana, 2009.Disponível em: <http://ged.feevale.br/bibvirtual/Monografia/MonografiaTiagoSchenkel.pdf> .Acessado em: 17/04/2013.

SPANU, T., et al. Italian ESBL Study Group. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae in Italy: implications for resistance to beta-lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* . v.46, n.1, p.196-202, 2002