

Resistência de *Klebsiella pneumoniae* a antimicrobianos em um Hospital de Minas Gerais

Antimicrobial resistance to Klebsiella pneumoniae in a Hospital of Minas Gerais

Amanda G. Silva¹, Ariane F. N. Rosa¹, João Marcelo A. Mattozo², Flávio A. Melo¹, Jaqueline J. Muniz^{1*}

Resumo

Objetivo: Identificar e avaliar a ocorrência de infecções por *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) e seus mecanismos de resistência a antimicrobianos. **Métodos:** Foram avaliados os registros laboratoriais de pacientes com infecção por *K. pneumoniae*, atendidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital das Clínicas Samuel Libânio (HCSL), da Cidade de Pouso Alegre-MG, no período de 01/11/2013 a 31/10/2015. **Resultados:** Foram encontrados 69 pacientes com infecção por *K. pneumoniae* e, desses, 39% eram mulheres e 61% homens, sendo que 31% dos homens tinham mais que 60 anos. Infecção do trato urinário (ITU) e sonda vesical de demora (SVD) foram os fatores que levaram ao maior número de casos de infecção, 42 e 43%, respectivamente; 20% tiveram reinfecção. Trinta e seis por cento (36%) dos casos de infecção foram por *K. pneumoniae* produtora de Beta-Lactamases de Espectro Estendido (Extended Spectrum Beta-lactamases-ESBL) e 28% foram de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC). **Conclusão:** Conclui-se que os casos de infecção por *K. pneumoniae* no HCSL apresentam diversos mecanismos de resistência, destacando-se os tipos ESBL e KPC, o que por sua vez dificulta a resposta ao tratamento com os antimicrobianos disponíveis. A resistência microbiana observada nesse estudo possibilitou o conhecimento do perfil microbiológico de *K. pneumoniae* no HCSL.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase. Infecção Hospitalar. Antimicrobiano. Resistência a antimicrobiano.

¹Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS). Pouso Alegre, MG, Brasil; ²Laboratório de Microbiologia do Hospital das Clínicas Samuel Libânio. Pouso Alegre, MG, Brasil.

***Endereço para correspondência:** Jaqueline Joice Muniz. Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS), Av. Cel. Alfredo Custódio de Paula, 320. Pouso Alegre, MG. E-mail: jaquelinejoice@yahoo.com.br.

Declaração de Conflitos de Interesse: Nada a declarar.

Abstract

Objective: To identify and evaluate the occurrence of *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) infections and its antimicrobial resistance mechanisms. **Methods:** The laboratory records of patients with *K. pneumoniae* infection treated at the Intensive Care Unit (ICU) of Hospital das Clínicas Samuel Libânio (HCSL) of Pouso Alegre-MG were evaluated, in the period from 01/11/2013 to 31/10/2015. **Results:** It was found 69 patients with *K. pneumoniae* infection, of which 39% were women and 61% men; 31% were older than 60 years. Urinary tract infection (UTI) and bladder catheter (SVD) were the factors that led to the highest number of infectious cases, 42 and 43%, respectively; 20% had reinfection. Thirty-six percent (36%) of the infectious cases were by *K. pneumoniae* producing Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBL) and 28% were *K. pneumoniae* producing carbapenemase (KPC). **Conclusion:** It was concluded that the cases of *K. pneumoniae* infection in HCSL have presented several mechanisms of resistance, especially ESBL and KPC, which in turn makes it difficult to respond to with the available antimicrobials. The microbial resistance observed in this study has allowed the knowledge of the microbiological profile of *K. pneumoniae* in HCSL.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae* producing carbapenemase. Hospital infection. Antimicrobial. Antimicrobial resistance.

Introdução

A *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) é uma bactéria Gram-negativa pertencente à família *Enterobacteriaceae*. É encontrada nas fezes de 30% dos indivíduos normais e, em uma frequência menor, na nasofaringe. A presença dessas bactérias em diferentes locais e alimentos como solo, água, ovos, leite, entre outros ambientes, contribui para que causem infecções humanas¹. Dentre as principais infecções causadas por *K. pneumoniae*, estão: infecções do trato urinário (ITU), infecções de tecidos moles, pneumonia e septicemias. São também causadoras de infecção hospitalar, sendo que um dos principais meios de transmissão deste patógeno são as mãos de profissionais da saúde².

Os antimicrobianos mais utilizados para tratamento de infecções causadas por *K. pneumoniae* são penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos e quinolonas³. Estudos têm mostrado que *K. pneumoniae* tem desenvolvido mecanismos de resistência a vários antimicrobianos: alteração na permeabilidade da membrana externa (ausência ou diminuição na expressão das proteínas da membrana externa, *Outer Membrane Protein* (OMPs)), o que diminui a captação da droga; criação de sistemas ativos de expulsão do antibiótico (bombas de efluxo); produção de Beta-Lactamases de Espectro Estendido (*Extended Spectrum Beta-lactamases-ESBL*); produção de Betalactamases cromossômicas (AmpC); produção de carbapenemases como a metalo-betalactamase e carbapenemases tipo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), que inativa várias drogas; alteração na permeabilidade da membrana externa. Esses mecanismos de resistência têm se tornado um problema quanto ao efeito farmacológico dos antimicrobianos³⁻⁶.

Dados de 2014, da Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Rede RM), mostram que em 2012, 35,3% das amostras de *K. pneumoniae* eram resistentes à cefalosporinas de amplo espectro e sensíveis aos carbapenêmicos, e 25,3% mostraram-se resistentes a ambas as drogas⁷.

O mecanismo de resistência aos β -Lactâmicos se dá pela produção da enzima β -Lactamase, que inativa o anel β -Lactâmico, fazendo com que as enterobactérias fiquem resistentes a este tipo de antimicrobiano^{5,6}. A enzima KPC é capaz de hidrolisar o anel β -

lactâmico dos carbapenêmicos, devido a isso, ela acaba inativando também outros anéis, como os do grupo da cefalosporinas e penicilina⁸⁻¹⁰. Além disso, a resistência pode se dar através do alto poder de mutação espontânea e a recombinação dos genes, podendo assim ser passado posteriormente durante a reprodução bacteriana para outra bactéria não mutável, através do processo de conjugação⁸. Devido a isso, a disseminação de cepas bacterianas produtoras de KPC tornou-se um problema importante, pois confere resistência ao microrganismo. Assim, o tratamento de infecções causadas por esses patógenos é considerado um desafio para os médicos. A resistência que essa bactéria apresenta frente aos antimicrobianos se tornou um problema de saúde pública e de grande preocupação em todos os campos da saúde nos últimos anos^{11,12}.

A KPC é transmitida pelo contato intra-hospitalar e seus sintomas são como a de uma infecção normal, como dores na bexiga, febres e tosse, podendo causar ITU, e até graves pneumonias^{1,2}. É conhecida a importância de evitar a disseminação de infecções, como exemplos: evitar a automedicação de antimicrobianos, lavar as mãos e o uso pelos profissionais de saúde dos equipamentos de proteções individuais (EPIs). Em paciente com diagnóstico definido, deve-se providenciar o isolamento. Estudos já demonstraram que houve uma redução de 32% em relação às infecções hospitalares devido ao uso dos EPIs⁹.

O aumento na prevalência de KPC em hospitais tem se tornado um grave problema de saúde pública¹³⁻¹⁷. 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. Sendo assim, esse estudo visou identificar e avaliar casos de resistência de *K. pneumoniae* à antimicrobianos no Hospital das Clínicas Samuel Libânio de Pouso Alegre-MG.

Métodos

Aspectos Éticos: O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS). Parecer número: 1.452.148.

Tipo de estudo: O presente estudo foi descritivo e observacional.

Local do Estudo: O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas Samuel Libânio (HCSL), que é privado e filantrópico e mantido pela Fundação de Ensino Superior do Vale do Sapucaí (FUVS). Está localizado em Pouso Alegre-MG e inserido na Rede de Resposta de Urgência e Emergência, reconhecido e classificado como Hospital Polivalente, por prover atenção integral, com equidade e eficiência de gestão e acolhimento. Atende, atualmente, 16 microrregiões do Estado de Minas Gerais, correspondendo a 191 municípios com uma população estimada em 3.500.000 habitantes. Possui o único pronto socorro geral da região, integrante do sistema de referência aos atendimentos de urgência e emergência, com estimativa de atendimento mensal de aproximadamente 60.802 pacientes, e atendimento eletivos, gestante de alto risco nível III, Alta Complexidade em Neurocirurgia nível II, Traumatologia, Ortopedia, Transplantes de córnea e rim, UTI Adulto Neonatal e Pediátrico tipo II¹⁸.

Seleção dos Pacientes: Foi realizado um levantamento de dados de pacientes no Serviço de Infecção Hospitalar e Laboratório de Microbiologia Clínica do HCSL, utilizando um formulário com dados como: faixa etária, gênero, sítio de infecção, fator de risco, tipo de resistência a antimicrobianos. Foram selecionados laudos de pacientes que apresentaram cultura positiva para *K. pneumoniae*, no período de 01/11/2013 a 31/10/2015.

Os dados de resistência a antimicrobianos foram coletados dos prontuários dos pacientes. A identificação e testes de sensibilidade aos antimicrobianos reportados foram realizados pelo

Laboratório de Microbiologia Clínica, utilizando a metodologia automatizada *MicroScan*® SIEMENS¹⁹.

Foram consideradas ESBL quando apresentaram resistência aos antimicrobianos β -lactâmicos penicilinas e cefalosporinas, e como possível KPC quando apresentaram resistência às penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos. Para confirmação de KPC é necessária uma avaliação fenotípica das cepas isoladas, o que não é realizado para todas as amostras no local do presente estudo, sendo assim, nesse estudo, as cepas resistentes aos β -lactâmicos, inclusive carbapenêmicos, foram consideradas como possíveis KPC.

Os dados coletados dos registros laboratoriais foram tabulados no programa *Microsoft Excel* 2013 e posteriormente analisados qualitativamente. Os gráficos foram criados utilizando o programa *Microsoft Excel* 2013.

Resultados

Foram encontrados 69 casos de cultura positiva para *K. pneumoniae* em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do HCSL, no período de 01/11/2013 a 31/10/2015.

Dos 69 casos de infecções por *Klebsiella pneumoniae*, observa-se que a faixa etária mais comum é acima dos 60 anos, e o sexo prevalente é o masculino (Tabela 1). Além disso, dos sítios de infecções relacionados à assistência à saúde, foram observados 29 casos (42%) por Infecção do Trato Urinário (ITU) (Tabela 1). Dos fatores de risco relacionados à infecção, o uso da Sonda Vesical de Demora (SVD) foi o mais comum (30 casos (43%)) e houve 14 casos (20%) de reinfecção por *K. pneumoniae* (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição de casos de infecção por *Klebsiella pneumoniae* de acordo com a faixa etária, gênero, sítio de IRAS, fator de risco e reinfecção.

Faixa etária (anos)	Feminino (%)	Masculino (%)	Sítio de IRAS (%)	Fator de risco (%)	Reinfecção (%)
0 a 12	12	17	Infecção gastrointestinal (1)	Cirurgia (3)	20
13 a 18	13	0	Infecção de pele e tecido (3)	CVC (25)	
19 a 59	10	13	IPCS (26)	VM (29)	
Acima de 60	14	31	Pneumonia (28) ITU (42)	SVD (43)	

IRAS: Infecções relacionados a assistência à saúde; IPCS: Infecção primária da corrente sanguínea; ITU: Infecção do trato urinário; CVC: Cateter venoso central; VM: Ventilação mecânica; SVD: Sonda vesical de demora.

Os antimicrobianos utilizados pelos pacientes desta pesquisa foram: β - lactâmicos: Ampicilina, Aztreonam; β - lactâmicos + Inibidores de β - Lactamases: Ampicilina+Sulbactam, Amoxicilina+Ácido Clavulânico e Piperacilina+Tazobactama sódica; Carbapenêmicos: Ertapenem, Imipenem e Meropenem; Cefalosporinas de 2ª geração: Cefoxitina e Cefuroxime; Cefalosporinas de 3ª geração: Ceftazidime e Cefotaxima; Cefalosporina de 4ª geração: Cefepima; Aminoglicosídeos: Amicacina, Gentamicina e Tobramicina; Polimixina: Colistina; Quinolona: Ciprofloxacina e Levofloxacina; Epóxidos Fosforados: Fosfomicina; Sulfonamidas: Trimetoprima+Sulfametoxazol; Glicilciclinas:

Tigeciclina. Foram analisados a ação desses 22 antimicrobianos em infecções por *K. pneumoniae*, encontrando para todos esses antimicrobianos, casos de resistência, de ação intermediária e casos de sensibilidade da cepa de *K. pneumoniae* ao antimicrobiano utilizado (Figura 1).

Em relação à resistência a antimicrobianos, observou-se que 25 casos (36%) apresentaram ESBL, 20 casos (28%) resistência aos carbapenêmicos, que foram consideradas como possível KPC, e 25 (36%) outros tipos de resistência, que se referem à resistência aos outros antimicrobianos, exceto β -lactâmicos. Ainda, alguns pacientes mostraram ESBL e resistência aos carbapenêmicos (Figura 2).

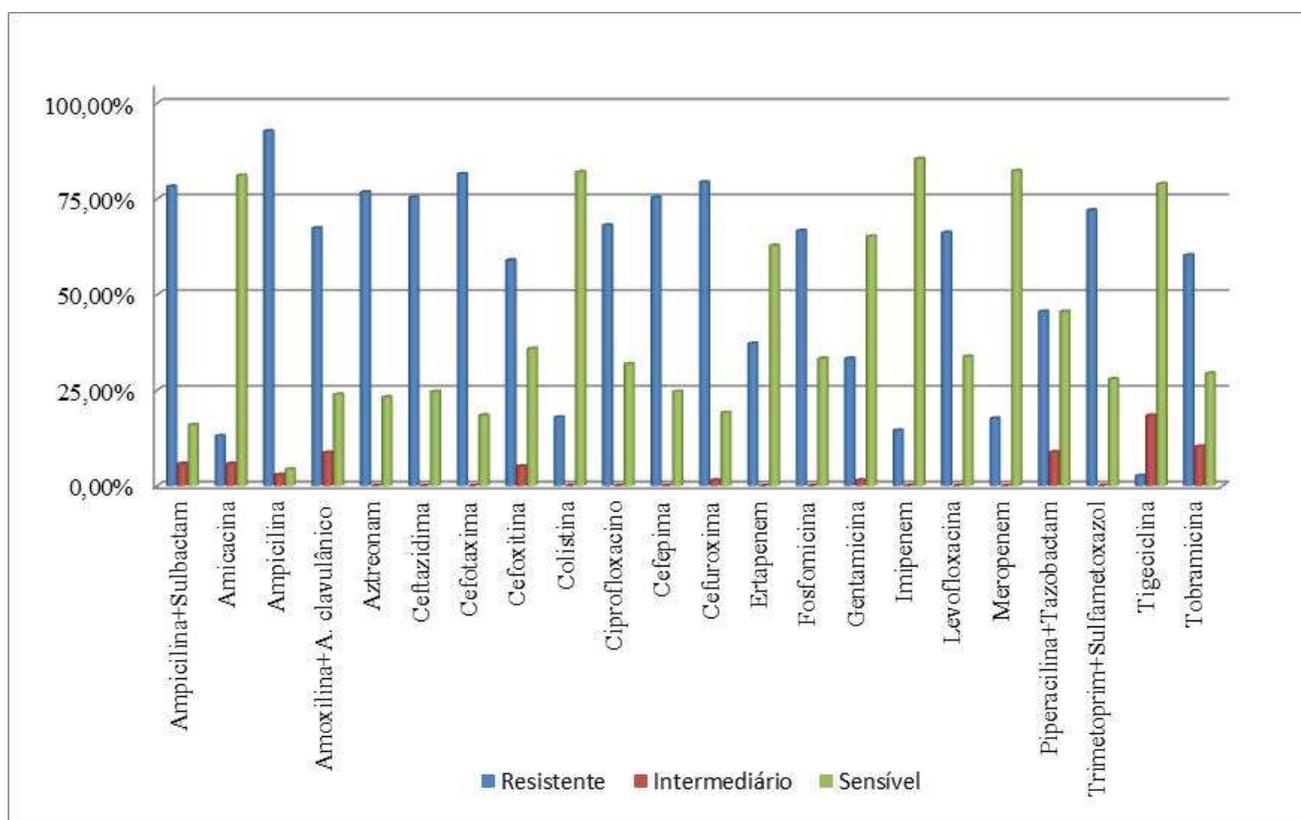


Figura 1 - Perfil de suscetibilidade de *Klebsiella pneumoniae* aos antimicrobianos utilizados no tratamento das infecções de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas Samuel Libânio.

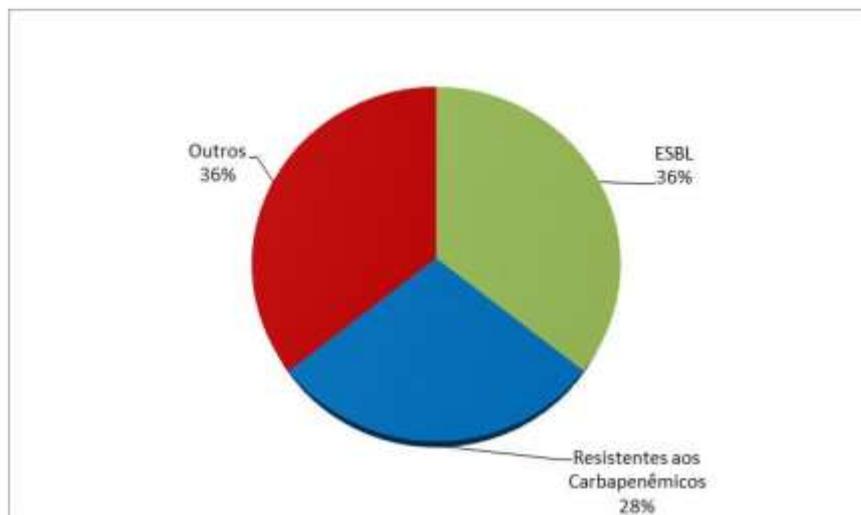


Figura 2 - Tipo de resistência de *Klebsiella pneumoniae* aos antimicrobianos utilizados no tratamento das infecções de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas Samuel Libânio. ESBL: β -Lactamase de espectro estendido.

Discussão

O presente trabalho demonstra que infecção hospitalar por *K. pneumoniae* foi mais comum em homens do que em mulheres, assim como em outros tipos de infecção²⁰. A maioria dos casos foi em pacientes com mais de 60 anos, o que provavelmente é devido à redução da atividade imunológica e aumento dos fatores de risco nessa faixa etária^{20,21}.

Dos sítios de infecções relacionados à assistência à saúde, obteve-se um maior número de pacientes com ITU e o principal fator de risco foi a utilização de sonda vesical de demora, diferente dos resultados obtidos em outros trabalhos, que apresentaram como fatores de risco a infecção respiratória e ventilação mecânica^{13,15}, que pode ser devido as diferenças nas amostras avaliadas. Alguns pacientes tiveram reinfecção devido ao antimicrobiano utilizado anteriormente não ter sido eficaz, promovendo uma mudança em seu perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos.

As infecções por *K. pneumoniae* são tratadas por diferentes classes de antimicrobianos, dependendo do caso, da comorbidade, do sítio de infecção, do espectro de ação, da atividade antibacteriana e do mecanismo de ação^{1,2}. Os antimicrobianos utilizados pelos pacientes desta pesquisa pertencem às classes: β - lactâmicos; β - lactâmicos+Inibidores de β - Lactamases; Carbapenêmicos; Cefalosporinas; Aminoglicosídeos; Quinolona e Epóxidos Fosforados. Foi observado que os antimicrobianos

utilizados para o tratamento de infecções por *K. pneumoniae*, com melhor resposta, foram Amicacina, Colistina, Ertapenem, Gentamicina, Imipenem, Meropenem e a Tigeciclina, corroborando com dados anteriores²².

O levantamento realizado neste trabalho mostrou grande quantidade de cepas de *K. pneumoniae* do tipo ESBL, assim como em estudo anterior⁶. A classe dos β - lactâmicos possui em seu núcleo estrutural o anel β - lactâmico, o qual oferece atividade antimicrobiana²³. A resistência das bactérias aos β - lactâmicos se dá pela sua capacidade de modificar a estrutura do antimicrobiano e a sua permeabilidade. Elas possuem mecanismos enzimáticos que destroem o β - lactâmicos e criam uma via metabólica alternativa. Para evitar a destruição do anel β - lactâmicos pelas enzimas β -lactamases, utiliza-se a combinação deste antimicrobiano a um inibidor de β -lactamase. Os inibidores se ligam irreversivelmente às β -lactamases como substratos suicidas e as mantem inativas, porém as ESBL são mais resistentes à ação dos inibidores de β -lactamases^{11,24}.

Além disso, foram encontrados neste estudo casos de cepas de *K. pneumoniae* do tipo KPC, assim como em estudos anteriores¹⁵⁻¹⁷. A KPC é capaz de hidrolisar o anel β -lactâmico até mesmo dos carbapenêmicos, devido a isso, são resistentes a ação das cefalosporinas, penicilina e carbapenêmicos^{10,12}.

Além das cepas ESBL e possível KPC, foi observado resistência a outros tipos de antimicrobianos utilizados para tratamento das infecções por *K. pneumoniae*. A classe dos Aminoglicosídeos age penetrando no interior da célula bacteriana se ligando a subunidade 30S do ribossomo, diminuindo a síntese proteica e alterando o funcionamento da membrana celular, causando sua morte. A resistência a estes agentes antimicrobianos se dá por modificação enzimática. Os Aminoglicosídeos modificados perdem a capacidade de se ligar ao ribossomo, portanto não inibem a síntese proteica bacteriana. A classe Polimixina age causando a ruptura do envelope celular devido o deslocamento dos íons de Ca e Mg que são estabilizadores da membrana, assim há a perda do conteúdo celular e morte da bactéria. A resistência a essa classe se dá provavelmente pela mutação do genoma da bactéria. A classe Quinolona inibe a atividade do DNA girase, esta enzima torna a molécula de DNA ativa. Quando se inibe essa enzima, o DNA ocupa toda bactéria e sintetiza descontroladamente proteínas e RNA mensageiro, causando a morte da bactéria. Pertencem a essa classe as Fluorquinolonas. A resistência ocorre pela mutação no DNA de enzimas alvos ou por alteração na permeabilidade da membrana. A classe Sulfonamidas atua inibindo o metabolismo do ácido fólico por mecanismo de competição. Possui um efeito bacteriostático. Pertencem a essa classe as sulfanilamidas, sulfisoxazol, sulfacetamida, ácido para-aminobenzoico, sulfadiazina e sulfametoxazol. A resistência ocorre pela mutação das bactérias. A classe Glicilciclinas liga-se a subunidade ribossômica 30S inibindo a tradução proteica das bactérias. A resistência ocorre pela redução intracelular do antimicrobiano fazendo com que diminua o acesso das tetraciclinas ao ribossomo^{23,25}.

Observa-se em estudos anteriores e no presente trabalho que há diferenças nos tipos de respostas aos vários antimicrobianos utilizados para tratamento de infecções por *K. pneumoniae*, sendo que o tratamento ideal permanece ainda indefinido²².

Conclusão

Conclui-se que as infecções hospitalares por *K. pneumoniae* no HCSL são mais comuns em homens idosos e que essa bactéria apresenta diversos mecanismos de resistência aos

antimicrobianos, destacando-se os tipos ESBL e KPC, o que por sua vez dificulta a resposta ao tratamento com os antimicrobianos disponíveis. A resistência microbiana observada neste estudo possibilitou o conhecimento do perfil microbiológico de *K. pneumoniae* no HCSL.

Referências

1. Trabulsi LR, Alterthum F. Microbiologia. 5. ed. São Paulo: Atheneu; 2008.
2. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Microbiologia. 10. ed. Porto Alegre: Artmed; 2012.
3. Moreira VC, Freire D. *Klebsiella pneumoniae* e sua resistência a antibióticos [tese]. Goiânia: Pontifícia Universidade Católica de Goiás; 2014.
4. Coelho IC, Silva FL, Nunes MRCM, Lopes LS, Carneiro LP, Ferreira PHPB. Avaliação da suscetibilidade da *Klebsiella pneumoniae* aos beta-lactâmicos. Rev Epidemiol Control Infec. 2015; 5(2): 2238-3360.
5. Jaskulski MR. Avaliação da presença de ESBL, carbapenemase do tipo KPC e porinas como mecanismo de resistência em cepas de *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter* spp [tese]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2013.
6. Meyer G, Picoli SU. Fenótipos de betalactamases em *Klebsiella pneumoniae* de hospital de emergência de Porto Alegre. J Bras Patol Med Lab. 2011; 47(1): 25-31.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Boletim Informativo da Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde-Rede RM. 7 de março de 2014; 4. ed (7).
8. Andrade LN. Genética e epidemiologia molecular de enterobactérias produtoras de KPC no Brasil [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo; 2011.
9. Guimarães PDC, Vieira FO. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC): bactérias multirresistentes [Internet]. Belo Horizonte: Centro Universitário Metodista Izabela Hendrix; 2013. Disponível em: <https://docplayer.com.br/19894762-A-klebsiella-pneumoniae-carbapenemase-kpc-bacterias->

multirresistentes-guimaraes-p-d-c-1-vieira-f-o-2.html.

10. Conselho Federal de Farmácia (CFF). Nota técnica nº02/2010: *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase. 2010.

11. Azevedo SMM. Farmacologia dos antibióticos beta-lactâmicos [tese]. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2014.

12. Figueiral ACD, Faria MGI. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: a problem without solution? Braz J Surg Clin Res. 2015; 9(1): 45-48.

13. Moura MEB, Campelo SMA, Brito FCP, Batista OMA, Araújo TME, Oliveira ADS. Infecção hospitalar: estudo de prevalência em um hospital público de ensino. Rev Brasil Enferm. 2007; 60(4): 416-21.

14. Norcia BMM, Capobianco JD, Vespero EC, Pelisson M. Pacientes pediátricos portadores de enterobactéria resistente aos carbapenêmicos em um hospital escola do Sul do Brasil. J Infec Control. 2015; 4(1): 2316-5324.

15. Perna TDGS, Puiatti MA, Perna DH, Pereira NMM, Couri MG, Ferreira CMD. Prevalência de infecção hospitalar pela bactéria do gênero *klebsiella* em uma Unidade de Terapia Intensiva. Rev Soc Bras Clin Med. 2015;13(2):119-123.

16. Rosa TCRA. Análise de aspectos epidemiológicos e clínicos e caracterização de genes de resistência das enterobactérias produtoras de carbapenemases em um hospital do Distrito Federal [monografia]. Brasília: Universidade de Brasília-Faculdade de Ceilândia; 2014.

17. Seibert G, Hörner R, Meneghetti BH, Righi RA, Dal Forno NLF, Salla A. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em um

hospital escola. Einstein (São Paulo). 2014;12(3): 282-286

18. Institucional Quem Somos 2018 [Internet]. Pouso Alegre: Hospital das Clínicas Samuel Libânio-Fundação de Ensino Superior do Vale do Sapucaí. Disponível em: <http://www.hcsl.edu.br/menu/quemsomos.asp>.

19. Oplustil CP, Zoccoli CM, Tobouti NR, Sinto SI. Procedimentos básicos em microbiologia clínica. 2. ed. São Paulo: Savier; 2004.

20. Gomes R, Nascimento EF, Araújo FC. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. Cad Saúde Pública. 2017; 23(3): 565-574.

21. Ewers I, Rizzo LV, Filho JK. Imunologia e envelhecimento. Einstein (São Paulo). 2008; 6(Supl 1): S13-S20.

22. Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2012;11-32.

23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [Internet]. Antimicrobianos: bases teóricas e uso clínico, RM Controle. 2007. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/conceitos.htm

24. Tavares, W. Resistência bacteriana. In: Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2001.

25. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.