

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SUSCETIBILIDADE AOS
ANTIMICROBIANOS DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS DE ORIGEM
CLÍNICA**

**EVALUACIÓN DEL PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD A LOS
ANTIMICROBIANOS DE BACTERIAS GRAMNEGATIVAS DE ORIGEN CLÍNICA**

**EVALUATION OF ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY PROFILE OF
GRAM-NEGATIVE BACTERIA OF CLINICAL ORIGIN**

Ester Terra

<https://orcid.org/0009-0002-8614-9967>

Bacharel em Biomedicina, cursando Mestrado Acadêmico
Universidade Estadual do Rio de Janeiro – UERJ,
Departamento de Bioquímica e Imunologia
Rio de Janeiro- RJ - Brasil
efts.biomed@gmail.com

Wallace de Mello

<https://orcid.org/0009-0001-9294-1734>

Doutor em Biologia Celular e Molecular, Coordenador do Curso de Biomedicina,
Universidade Veiga de Almeida – UVA,
Laboratório de Bioengenharia Tecidual e Tecnologia Celular,
Departamento Acadêmico,
Rio de Janeiro - RJ - Brasil
wallace.mello@uva.br

Débora Ribeiro de Souza Santos

<https://orcid.org/0000-0002-4335-017X>

Doutora em Vigilância Sanitária, Tecnologista em Saúde Pública,
Laboratório de Microrganismos de Referência,
Departamento de Microbiologia,
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS,
Fiocruz, RJ, Brasil
debora.souza@fiocruz.br

ARTIGO CIENTÍFICO

Submetido em: 20/05/2024

Aprovado em: 25/06/2024

RESUMO

A resistência bacteriana representa uma ameaça crescente à saúde global, especialmente entre as bactérias Gram-negativas, conforme evidenciado pela lista de patógenos prioritários da Organização Mundial de Saúde (OMS), que destaca a necessidade urgente de novos antibióticos. Este estudo teve como objetivo a avaliação da susceptibilidade aos antimicrobianos de cepas hospitalares. A resistência aos carbapenêmicos é particularmente preocupante, dada a sua importância clínica e a escassez de opções alternativas. Para isso, foram analisadas 34 cepas de bactérias Gram-negativas de origem clínica, isoladas entre março e outubro de 2023. O fenótipo de resistência revelou uma incidência preocupante de resistência aos carbapenêmicos, entre as cepas analisadas. Os resultados apontam para a necessidade do uso de análises moleculares para uma detecção precisa dos genes de resistência. O monitoramento da resistência antimicrobiana é crucial para compreender a disseminação de microrganismos resistentes, permitindo a implementação de medidas preventivas.

Palavras-chaves: Bactérias. Resistência. Antimicrobianos.

RESUMEN

La resistencia bacteriana representa una amenaza creciente para la salud global, especialmente entre las bacterias gramnegativas, como lo demuestra la lista de patógenos prioritarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que destaca la necesidad urgente de nuevos antibióticos. Este estudio tuvo como objetivo la evaluación de la susceptibilidad a los antimicrobianos de cepas de origen clínico. La resistencia a estos medicamentos es particularmente preocupante, dada su importancia clínica y la escasez de opciones alternativas. Para ello se analizaron 34 cepas de bacterias Gram-negativas de origen clínico, entre marzo y octubre de 2023. El fenotipo de resistencia reveló una incidencia preocupante de resistencia a los carbapenémicos, entre las cepas analizadas. Los resultados apuntan a la necesidad del uso de análisis moleculares para una detección precisa de los genes de resistencia. El monitoreo de la resistencia a los antimicrobianos es crucial para comprender la diseminación de microorganismos resistentes, permitiendo así la implementación de medidas preventivas.

Palabras clave: Bacterias. Resistencia. Antimicrobianos.

ABSTRACT

Bacterial resistance poses a growing threat to global health, especially among Gram-negative bacteria, as evidenced by the World Health Organization (WHO) list of priority pathogens, which highlights the urgent need for new antibiotics. This study aimed to evaluate the antimicrobial susceptibility of hospital strains. Resistance to carbapenems is particularly worrying given its clinical importance and the scarcity of alternative options. For this, 34 strains of Gram-negative bacteria of clinical origin were analyzed, isolated between March and October 2023. The resistance phenotype revealed a worrying incidence of resistance to carbapenems, among the strains analyzed. The results point to the need to use molecular analysis for accurate detection of resistance genes. The monitoring of antimicrobial resistance is crucial for understanding the spread of resistant microorganisms, thus allowing the implementation of preventive measures.

Keywords: Bacteria. Resistance. Antimicrobials.

1 INTRODUÇÃO

Em 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma lista de bactérias para as quais novos antibióticos são urgentemente necessários. Essa lista foi atualizada em 2024 e, com isso, a OMS alerta mais uma vez para o perigo crescente da resistência aos antimicrobianos (WHO, 2017). Atualmente, 15 bactérias fazem parte dessa lista e estão classificadas em três categorias de acordo com a urgência em que se necessitam de novos antibióticos: prioridade crítica, alta ou média. Classificados como críticos estão incluídas as enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos ou às cefalosporinas de terceira geração (WHO, 2024). As bactérias Gram-negativas compõem um grupo diverso de microrganismos responsáveis por uma gama de infecções e são caracterizadas por possuírem parede celular com uma camada fina de peptídeoglicana envolvida por uma membrana externa, que contém lipopolissacarídeos (LPS) e proteínas específicas (Nikaido *et al.*, 2003; BLAIR *et al.*, 2015). Atualmente, as limitadas opções para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-negativas multirresistentes produtoras de beta-lactamases de espectro estendido e/ou carbapenemases têm sido uma das maiores preocupações (Wyres *et al.*, 2020; Tamma; Simner, 2018).

Dentre as classes de antibióticos utilizadas para o tratamento de infecções bacterianas estão os beta-lactâmicos, que atuam inibindo a síntese da parede celular das bactérias; fluoroquinolonas, que agem inibindo a síntese do DNA bacteriano e os macrolídeos, aminoglicosídeos e tetraciclina, que inibem a síntese proteica das bactérias (Chang *et al.*, 2019).

O fenótipo de resistência bacteriana é determinado por diferentes mecanismos utilizados para sobrevivência das bactérias à ação dos antibióticos. Esses mecanismos podem incluir a modificação do alvo do antibiótico, a redução de permeabilidade celular, produção de enzimas inativadoras e a expulsão do antibiótico da célula. Além disso, as bactérias também podem adquirir genes de resistência por meio de transferência horizontal, o que pode resultar em diferentes fenótipos de resistência a diferentes classes de antibióticos e levar à rápida disseminação desses genes (Boucher *et al.*, 2009; Bush *et al.*, 2018).

Bactérias produtoras de carbapenemases são capazes de hidrolisar todos os beta-lactâmicos, como penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos, em vários graus, como doripenem, ertapenem, imipenem e meropenem (Bharadwaj *et al.*, 2022; Bonomo *et al.*, 2018). A produção dessas enzimas é especialmente problemática quando

encontrada entre as enterobactérias, devido à sua capacidade de se espalhar e colonizar pacientes em ambientes de saúde e na comunidade. Prevenir a transmissão desses microrganismos é de extrema importância para a saúde pública (Bonomo *et al.*, 2018; Tzouvelekis *et al.*, 2012).

Na rotina laboratorial a identificação do fenótipo de resistência bacteriana é realizada tanto por métodos convencionais quanto automatizados. Os métodos convencionais incluem o teste de susceptibilidade aos antimicrobianos pela técnica de Kirby-Bauer (disco-difusão), onde a sensibilidade à droga é avaliada pela medida da zona de inibição do crescimento bacteriano em torno do disco contendo o antibiótico e, a determinação da concentração mínima inibitória (CMI), na qual diferentes concentrações de antibióticos são testadas para determinar a menor concentração capaz de inibir o crescimento bacteriano. Os pontos de corte para a interpretação desses resultados são padronizados pelo Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos - BrCAST (BrCAST, 2024).

Entre os testes automatizados temos o sistema VITEK[®], que utiliza cartões com diferentes concentrações de antibióticos, sendo capaz de detectar a sensibilidade e a CMI da cepa de forma rápida, agilizando o resultado e consequentemente o tratamento adequado do paciente (Johnson *et al.*, 2019). Testes rápidos para a detecção de carbapenemases em culturas bacterianas também podem ser utilizados na rotina laboratorial. No entanto, esses testes possuem limitações e os resultados obtidos devem ser confirmados através de técnicas moleculares (Depka *et al.*, 2022).

A determinação do perfil de susceptibilidade de bactérias é de extrema importância para o tratamento correto e o uso racional de antimicrobianos. Portanto, a identificação fenotípica e molecular da resistência bacteriana é fundamental para a prevenção da disseminação desses microrganismos (Nordmann; Naas; Poirel, 2011).

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

Foram selecionadas 34 cepas de bactérias Gram-negativas, de origem clínica, isoladas entre os meses de março a outubro de 2023. Foram incluídos neste estudo cepas provenientes de urinocultura, hemocultura, lavado broncoalveolar, aspirado traqueal, líquido pleural, fragmentos de tecido e “swab” retal (vigilância para pesquisa de portadores).

Os cultivos foram realizados em ágar MacConkey e ágar tripton de soja (TSA) enriquecido com 5% de sangue desfibrinado de equino. Todas as placas foram incubadas em estufas com temperatura de 36,5°C +/- 1,5°C por aproximadamente 24 horas.

Após o período de incubação, todas as amostras tiveram seu perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos determinado, através do cartão de antibiograma (AST-N409), pelo sistema automatizado VITEK®2, de acordo com as instruções do fabricante.

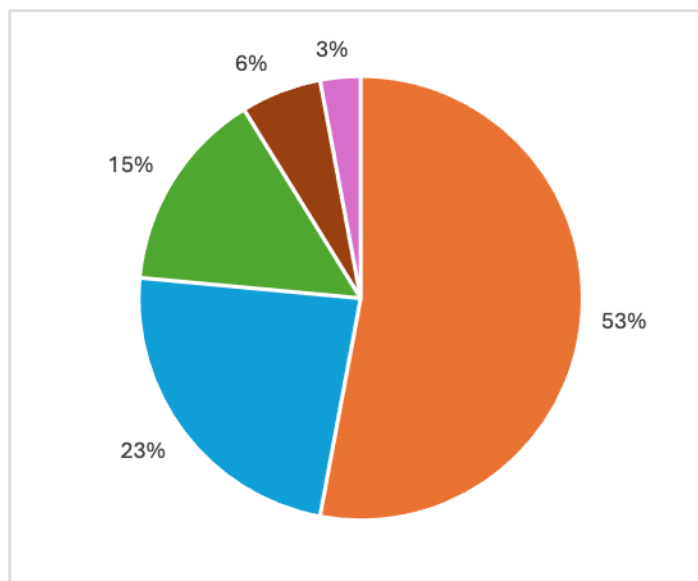
Os antimicrobianos e as concentrações avaliadas foram: amicacina (8; 16 e 64 ug/mL), ampicilina (4; 8 e 32 ug/mL), ampicilina/sulbactam (4/2; 16/8 e 32/16 ug/mL), cefepime (2; 8; 16 e 32 ug/mL), cefoxitina (8; 16 e 32 ug/mL), ceftazidima (1; 2; 8 e 32ug/mL), ceftriaxona (1; 2; 8 e 32 ug/mL), cefuroxima (2; 8 e 32 ug/mL), ciprofloxacina (0,5; 2 e 4 ug/mL), colistina (4; 16 e 32 ug/mL), ertapenem (0,5; 1 e 6 ug/mL), gentamicina (4; 6 e 32 ug/ mL), imipenem (1; 2; 6 e 32 ug/mL), meropenem (0,5; 2; 6 e 12 ug/mL), piperacilina/tazobactam (2/4; 8/4; 24/4; 32/4; 32/8 e 48/8 ug/mL) e tigeciclina (0,75; 2 e 4 ug/mL). Os resultados dos testes de sensibilidade foram reportados como: sensível, intermediário ou resistente, de acordo com os critérios determinados pelo documento do BrCAST.

Este estudo é parte de um projeto de pesquisa, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz (CEP FIOCRUZ/IOC), sob a identificação CAAE 71419623.8.0000.5248 (número do parecer: 6.621.960).

2.2 RESULTADOS

Todas as 34 cepas analisadas foram devidamente identificadas pelo sistema Vitek®2 da seguinte forma: 53% foram identificadas como *Klebsiella pneumoniae* (n=18), 23% como *Pseudomonas aeruginosa* (n=8), 15% *Acinetobacter baumannii* (n=5;), 6% *Enterobacter cloacae* (n= 2) e 3% *Escherichia coli* (n= 1) (Figura 1).

Figura 1 – Distribuição dos microrganismos encontrados



Legenda: *Klebsiella pneumoniae*= laranja; *Pseudomonas aeruginosa*= azul claro; *Acinetobacter baumannii*= verde; *Enterobacter cloacae*= marrom; *Escherichia coli*= lilás.

Fonte: Do autor, 2024.

A avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos revelou elevada resistência entre as cepas analisadas (tabelas 1 e 2). Das 18 cepas de *K pneumoniae*, 17 apresentaram resistência a todas as cefalosporinas testadas (cefotaxima, cefuroxima, cefuroxima acetil, ceftazidima, ceftriaxona e cefepime) e aos carbapenêmicos (ertapenem, imipenem e meropenem), com apenas uma cepa sensível ao imipenem e meropenem. Entre os aminoglicosídeos, 5 cepas de *K. pneumoniae* apresentaram resistência a amicacina, 14 cepas foram sensíveis e uma não foi testada. Para gentamicina os resultados foram de 9 cepas resistentes, 8 sensíveis e uma cepa não testada. A maioria das cepas apresentou resistência a ciprofloxacina (n=16) e a tigeciclina (n=15), 2 cepas foram sensíveis e uma cepa não foi testada para tigeciclina. Duas cepas de *K. pneumoniae* apresentaram resistência a colistina. Resultados semelhantes foram observados nas 2 cepas de *E. cloacae*, com resistência a todas as penicilinas, cefalosporinas e também ao ciprofloxacina e tigeciclina. Uma cepa foi resistente aos 3 carbapenêmicos testados e a outra, apresentou resultados nas categorias de resistente, sensível e intermediário ao ertapenem, imipenem e meropenem, respectivamente. A única cepa de *E. coli* avaliada apresentou sensibilidade apenas frente à amicacina, gentamicina, tigeciclina e colistina. Entre os não fermentadores verificamos resistência ainda mais elevada frente a todas as classes de antimicrobianos testadas.

Tabela 1. Perfil de susceptibilidade às penicilinas e cefalosporinas das cepas analisadas

	Amostras	Penicilinas				Cefalosporinas				
		AP	AS	P/T	CX	A/C	CF	CZ	CR	CP
01	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
02	<i>A. baumannii</i>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
03	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
04	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
05	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
06	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	NT	R	R	R	R	R	R
07	<i>E. coli</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R
08	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
09	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
10	<i>A. baumannii</i>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
11	<i>A. baumannii</i>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
12	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	NT	R	R	R	R	R	R
13	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
14	<i>P. aeruginosa</i>	I	I	NT	R	R	R	R	R	R
15	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
16	<i>A. baumannii</i>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
17	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
18	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
19	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
20	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
21	<i>E. cloacae</i>	NT	NT	R	R	R	R	R	R	R
22	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
23	<i>E. cloacae</i>	NT	NT	R	R	R	R	R	R	R
24	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
25	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
26	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	NT	R	NT	R
27	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
28	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	I	I	I	I	I	I
29	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R
30	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
31	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R
32	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	NT	I	NT	R
33	<i>K. pneumoniae</i>	NT	R	R	R	R	R	R	R	R
34	<i>A. baumannii</i>	NT	NT	R	NT	NT	NT	NT	NT	NT

Legenda: AP= ampicilina; AS= ampicilina com sulbactam; P/T= piperacilina com tazobactam; CX= cefuroxima; AC= cefuroxima/Acetil; CF= cefoxitina; CZ= ceftazidima; CR= ceftriaxona; CP= cefepime; R= Resistente; I= Intermediário (sensível, aumentando a exposição); S= Sensível; NT= Não testado.

Fonte: Do autor, 2024

Tabela 2. Perfil de susceptibilidade aos carbapenêmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e polimixina das cepas analisadas

	Amostras	Carbapenêmicos			Aminoglicosídeos		FQ	GL	Polimixina
		E	IM	MP	AM	GN	CI	TI	CO
01	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	S	S	R	R	S
02	<i>A. baumannii</i>	R	R	R	NT	NT	R	R	R
03	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	R	R	R	R
04	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	S	R	R	S
05	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	NT	R	R	R
06	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	NT	NT	NT
07	<i>E. coli</i>	R	R	R	S	S	R	S	S
08	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	S	S	R	R	S
09	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	R	R	R	S
10	<i>A. baumannii</i>	R	R	R	S	R	R	EI	S
11	<i>A. baumannii</i>	R	R	R	NT	R	R	EI	S
12	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	NT	NT	R	R	R
13	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	S	R	R	R	S
14	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	NT	NT	I	I	I
15	<i>K. pneumoniae</i>	R	NT	R	S	S	R	S	NT
16	<i>A. baumannii</i>	R	R	R	NT	NT	R	R	R
17	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	S	R	R	R	S
18	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	S	S	R	R	S
19	<i>K. pneumoniae</i>	R	S	S	S	R	R	R	S
20	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	S	S	S	S	S
21	<i>E. cloacae</i>	R	S	I	S	R	R	R	S
22	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	S	S	S	R	S
23	<i>E. cloacae</i>	R	R	R	R	R	R	R	S
24	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	S	S	R	R	S
25	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	S	R	R	R	S
26	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	NT	R	R	NT	NT
27	<i>K. pneumoniae</i>	R	NT	R	NT	R	R	NT	NT
28	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	NT	NT	I	I	I
29	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	NT	NT	R	R	R
30	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	R	R	R	S
31	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	NT	NT	R	R	R
32	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	S	NT	R	NT	NT
33	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	S	R	R	R	S
34	<i>A. baumannii</i>	R	R	R	NT	S	R	EI	S

Legenda: FQ= fluoroquinolona; GL= glicilglicina; E= ertapenem; IM= imipenem; MP= meropenem; AM= amicacina; GN= gentamicina; CI= ciprofloxacina; TI= tigeciclina; CO= colistina.; R= Resistente; I= Intermediário (sensível, aumentando a exposição); S= Sensível; NT= Não testado; EI= Evidências insuficientes sobre o uso desse fármaco para a espécie testada.

Fonte: Do autor, 2024

2.3 DISCUSSÃO

Em 17 de maio de 2024 a OMS publicou uma lista atualizada de patógenos bacterianos prioritários. Nesta lista as enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, enterobactérias resistentes às cefalosporinas de terceira geração e *Acinetobacter baumannii* constam no grupo de prioridade crítica. No grupo de alta prioridade, dentre outros microrganismos, encontra-se *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos. Este estudo revelou uma predominância significativa de *Klebsiella pneumoniae* (n=18), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (n=8), e *Acinetobacter baumannii* (n=5). Todos esses microrganismos apresentaram resistência a, pelo menos, um dos carbapenêmicos testados. Este achado confirma o cenário preocupante de resistência aos antimicrobianos já descrito pela OMS (WHO, 2024).

O perfil de resistência encontrado, entre as cepas analisadas, foi bastante elevado e corrobora com artigos científicos publicados em revistas nacionais e internacionais. Um estudo realizado por Nicoletti, ainda em 2010, encontrou resultados semelhantes em cepas de *K. pneumoniae*, isoladas em um hospital público de São Paulo. Desde então, as taxas de resistência aos antimicrobianos estão subindo de forma alarmante em todo o mundo. Kiffer e colaboradores (2023) demonstraram o impacto da pandemia de COVID-19 no aumento da detecção de genes de resistência. Fato atribuído, possivelmente, ao elevado número de hospitalizações em unidades de terapia intensiva, realização de procedimentos invasivos e prescrição desnecessária e/ou inadequada de antibióticos (Kiffer *et al.*, 2023).

A baixa resistência aos aminoglicosídeos encontrada entre as cepas deste estudo, foi semelhante ao que foi observado por Antchevis (2017) em hospitais de Porto Alegre, onde cepas de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases (KP-KPC) apresentaram sensibilidade aos aminoglicosídeos. Apesar dos aminoglicosídeos apresentarem um bom resultado, *in vitro*, contra KP-KPC, poucos estudos indicam o uso dos mesmos como monoterapia em infecções severas, sendo indicado apenas para algumas infecções urinárias por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (Antchevis, 2017).

Tang e colaboradores (2016) avaliaram 36 cepas de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos e encontraram taxas de 94,4% de sensibilidade à amicacina. O estudo trouxe uma combinação de aminoglicosídeos e tigeciclina ou colistina frente a produtores de KPC, que demonstrou resultados semelhantes. Porém é importante ressaltar que colistina é uma droga nefrotóxica, que se acumula facilmente nas células tubulares renais, levando à

diferentes graus de injúria renal aguda, sendo indicada somente como tratamento secundário e dependendo do quadro do paciente é contraindicado (Antochevis, 2017).

Dentre as 29 cepas avaliadas frente a polimixina, pelo VITEK[®]2, neste estudo, 20 cepas foram sensíveis, 7 resistentes e 2 foram enquadradas na categoria de intermediário (sensível, aumentando a exposição). A determinação da susceptibilidade à colistina ou polimixina B deve ser realizada por microdiluição em caldo, conforme descrito no documento BrCAST (BrCAST, 2024). Em situações de ampla resistência aos antimicrobianos faz-se necessário o uso deste antibiótico, apesar da toxicidade conhecida.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados obtidos e nas análises realizadas, a alta incidência de resistência observada, especialmente aos carbapenêmicos, sugere a importância de estratégias abrangentes para lidar com essa problemática. O uso de métodos moleculares para detecção de genes de resistência é de suma importância. O monitoramento genético traz um olhar mais amplo para disseminação de genes de resistência e poderá auxiliar nas medidas preventivas contra a disseminação de multirresistência.

Entretanto é importante ressaltar que os perfis de resistência encontrados neste estudo dizem somente sobre a população estudada, porém estão em consonância com achados em todo o mundo. O perfil de susceptibilidade entre as cepas estudadas revela o desafio substancial para o tratamento dessas infecções, considerando a importância clínica dos carbapenêmicos.

A análise da resistência bacteriana não é apenas uma preocupação científica, mas uma questão crítica de saúde pública, que exige ações coordenadas em níveis locais, nacionais e globais. Diante desses desafios, é imperativo promover estudos e metodologias que agilizem o diagnóstico de cepas multirresistentes, além da contínua vigilância epidemiológica para acompanhar as mudanças nos padrões de resistência ao longo do tempo. Essa abordagem poderá fornecer, de forma antecipada, resultados para ajustar estratégias de prevenção e controle, garantindo uma resposta rápida e eficiente diante da evolução dinâmica da resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

ANTOCHEVIS, L. C. **Avaliação do perfil de sensibilidade e caracterização molecular de isolados de *Klebsiella pneumoniae* produtores de KPC isoladas de corrente sanguínea**

em quatro hospitais de Porto Alegre. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2017.

BHARADWAJ, A. *et al.* Bactérias multirresistentes: seu mecanismo de ação e profilaxia. **Biomed Res Int.**, p.5419874, 2022.

BLAIR, J M. A. *et al.* Mecanismos moleculares de resistência à antibióticos. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, 2015.

BONOMO, R. A. *et al.* Carbapenemase-Producing Organisms: a global scourge. **Clin Infect Dis.**, v.66, n.8, p.1290-1297, 2018.

BOUCHER H. W. *et al.* Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the infectious diseases society of america. **Clin Infect Dis.**, v.48n. 1, p.1-12, 2009.

BRAZILIAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING - BrCAST (BrCAST). **Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos.** Disponível em: <https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/09/Tabela-pontos-de-corte-BrCAST-13-04-2024.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2022.

BUSH, K.; BRADFORD, P. A. β -lactams and β -lactamase inhibitors: an overview. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v.6, n.8, p.a025247, 2016.

CHANG, F. *et al.* Resistência a antibióticos e virulência: compreendendo a relação entre patógenos bacterianos. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 4, p.707, 2019.

DEPKA, D. *et al.* Conventional and real-time PCR targeting blaOXA genes as reliable methods for a rapid detection of carbapenem-resistant acinetobacter baumannii clinical strains. **Antibiotics**, Basel, Switzerland, v. 11, n.4, p.455, 2022.

JOHNSON, J. K.; ROBINSON, G. .L.; SCHLACKMAN, J. L. O sistema automatizado de teste de suscetibilidade e identificação microbiana Vitek 2. *In*: Manual de procedimentos de microbiologia clínica. 4. ed. p. 3.1.12.1-3.1.12.

KIFFER, C.R.V. *et al.* A 7-year brazilian national perspective on plasmid-mediated carbapenem resistance in enterobacterales, pseudomonas aeruginosa, and acinetobacter baumannii complex and the impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on their occurrence. **Clin Infect Dis.**, v.5, n.77 (Suppl 1), p. S29-S37, 2023.

NIKAIDO, H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. **Microbiol Mol Biol Rev.**, v. 67, n.4, p.593-656, 2003.

NICOLETTI, A. G. **Avaliação da prevalência de carbapenemases em amostras de enterobactérias isoladas no Complexo Hospital São Paulo/UNIFESP.** 2010. 142 f. Dissertação (Mestrado em Ciências), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, 2010.

NORDMANN, P.; NAAS, T.; POIREL, L. Global spread of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. **Emerg Infect Dis.**, v.17, 10, p. 1791-1798, 2011.

POIREL, L. *et al.* Multiplex PCR para detecção de genes de carbapenemase adquiridos. **Microbiologia Diagnóstica e Doenças Infecciosas**, v. 70, n. 1, p.119-123, 2011.

TAMMA, P. D.; SIMNER, P. J. Detecção fenotípica de organismos produtores de carbapenemase a partir de isolados clínicos. **J Clin Microbiol.**, v.56, n.11, p. e01140-18, 2018.

TANG, H. J. *et al.* Colistin-sparing regimens against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing K. 30 pneumoniae isolates: combination of tigecycline or doxycycline and gentamicin or amikacin. **J Microbiol Immunol Infect.**, 2016.

TZOUVELEKIS, L. S. *et al.* Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. **Clin Microbiol Rev.**, v.25, n.4, p. 682-707, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed.** Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Acesso em: 20 nov. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO bacterial priority pathogens list, 2024:** bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>. Acesso em: 25 jun. 2024.

WYRES, K. L.; LAM, M. M.C.; HOLT, K. E. Genômica populacional de *Klebsiella pneumoniae*. **Nat Rev Microbiol.**, v.18, n.6, p.344-359, 2020.