

**RESISTÊNCIA A CARBAPENÊMICOS: DESAFIOS EMERGENTES E
IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE PÚBLICA**
**CARBAPENEM RESISTANCE: EMERGING CHALLENGES AND PUBLIC
HEALTH IMPLICATIONS**

Maryana Vicente Pantalião¹
Krysthian de Oliveira Pinto Ribeiro²

RESUMO: A resistência bacteriana representa um desafio crescente para a saúde pública no mundo, que está em constante evolução. Sendo acentuado pelo uso indiscriminado ou inadequado de antibióticos, comprometendo significativamente a eficácia desses medicamentos no enfrentamento de infecções bacterianas. O objetivo deste estudo é analisar a resistência a carbapenêmicos, investigando seus mecanismos, prevalência, fatores de risco, impacto na saúde pública e estratégias de controle, e identificar as espécies bacterianas que têm apresentado maior resistência. O estudo também relaciona o aumento da incidência de bactérias multirresistentes no cenário pós-pandêmico, onde houve utilização em massa de antibióticos mesmo que sem comprovação científica da sua eficácia para COVID-19. A metodologia utilizada se trata de uma revisão bibliográfica descritiva a partir de uma coleta e análise de dados em artigos científicos. Os resultados obtidos confirmam os elevados níveis de resistência em patógenos como *Acinetobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella spp.* e *Pseudomonas aeruginosa*, bem como coproduções de carbapenemases. Além da relação do aumento da resistência após altas utilizações de antibióticos durante a pandemia. Destaca-se também que o desenvolvimento de novos antimicrobianos são cruciais para diminuir os impactos dessa crescente ameaça à saúde global.

Palavras-chave: Resistência Bacteriana; Carbapenêmicos; Resistência a Carbapenêmicos; Carbapenemases; COVID-19.

ABSTRACT: Bacterial resistance represents a growing challenge for public health worldwide, which is constantly evolving. It is accentuated by the indiscriminate or inappropriate use of antibiotics, significantly compromising the efficacy of these drugs in the treatment of bacterial infections. The aim of this study is to analyze carbapenem resistance, investigating its mechanisms, prevalence, risk factors, impact on public health and control strategies, and to identify the bacterial species that have shown the greatest resistance. The study also relates the increase in the incidence of multidrug-resistant bacteria in the post-pandemic scenario, where antibiotics have been used in masse, even

¹ Centro Universitário Salesiano - UNISALES. Vitória/ES, Brasil.

² Centro Universitário Salesiano - UNISALES. Vitória/ES, Brasil.

without scientific proof of their efficacy. The methodology used is a descriptive literature review based on the collection and analysis of data from scientific articles. The results obtained confirm the high levels of resistance in pathogens such as *Acinetobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* spp. and *Pseudomonas aeruginosa*, as well as co-productions of carbapenemases. In addition to the relationship between increased resistance after high levels of antibiotic use during the pandemic. It also highlights that the development of new antimicrobials is crucial to reducing the impacts of this growing threat to global health.

Keywords: Bacterial resistance; Carbapenems; Carbapenem resistance; Carbapenemases; COVID-19.

1. INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DO TEMA

Um desafio significativo para o tratamento de infecções bacterianas no mundo todo é representado pela crescente resistência aos antimicrobianos e o seu impacto na saúde pública. Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou uma relação de agentes patogênicos considerados particularmente preocupantes, para os quais os tratamentos existentes não apresentam mais eficácia satisfatória, classificando-os em três níveis de urgência: crítica, alta e média. Dentre as bactérias destacadas nesse levantamento, aquelas resistentes a carbapenêmicos, como a *Acinetobacter baumannii*, bem como *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacterales* resistentes a carbapenêmicos e cefalosporinas de terceira geração, foram categorizadas na classificação mais elevada de urgência (crítica). Este posicionamento destaca a necessidade iminente de abordagens terapêuticas inovadoras e estratégias eficazes para combater essas cepas bacterianas, uma vez que as opções de tratamento convencionais se revelaram cada vez menos efetivas diante da crescente resistência microbiológica (OPAS, 2017).

Os carbapenêmicos são da classe de antibióticos beta-lactâmicos, e seu amplo espectro de ação os torna eficazes contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Eles exercem sua ação antibacteriana inibindo a síntese da parede celular, um componente importante da estrutura e integridade bacteriana. Devido a essa ação, são prescritos para tratar infecções graves, como pneumonia, sepse, infecções do trato urinário e intra-abdominais. No entanto, a sua eficácia está ameaçada pelo aumento da resistência bacteriana a esses antibióticos, que muitas vezes está associada a mecanismos de resistência como a produção de enzimas carbapenemases, representando um desafio significativo para a prática clínica e a saúde pública em todo o mundo, tornando o tratamento de infecções cada vez mais complexo, a partir da limitação das opções de antibióticos disponíveis e aumentando o risco de complicações graves (Codjoe, Donkor, 2017; Paula *et al.*, 2016).

Nesse sentido, ao longo dos anos, houve um aumento alarmante de resistência bacteriana que se dá a um conjunto de fatores, como o uso inadequado e em

excesso em humanos, na agricultura, pecuária e indústria, que desenvolvem a ineficácia dos antimicrobianos, visto que as bactérias conseguem se adaptar e com isso adquirir uma resistência (Mota *et al.*, 2010).

Outra preocupação crescente está relacionada com a resistência bacteriana intensificada após a pandemia da COVID-19, visto que aumentou o uso de antibióticos durante esse período, após a ocorrência de prescrição em excesso pela semelhança de sintomas por pneumonias bacterianas e a automedicação da população pois não havia um medicamento próprio para o tratamento dessa doença (Del Fiol *et al.*, 2022; Jorge, Goes, Gontijo, 2022).

Entretanto, o desenvolvimento de novos antimicrobianos é um desafio complicado e lento, que envolve etapas como a descoberta de compostos, identificação de alvos bacterianos, testes pré-clínicos e clínicos, regulamentação e aprovação, além do incentivo ao uso responsável. Esses esforços são essenciais para combater a resistência bacteriana e garantir que tenhamos tratamentos eficazes no futuro (Dalmolin *et al.*, 2022; Freire-Moran *et al.*, 2011).

Dessa forma, pode-se entender que a preocupação dessa ameaça a saúde pública é resultado da dificuldade de tratamento de infecções, devido a utilização em massa e indevida desses antibióticos, bem como as internações prolongadas, considerando ainda o cenário pandêmico recente. Enquanto o desenvolvimento de novos antibióticos tem sido lento, limitando as opções para tratamento dessas doenças.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a resistência a carbapenêmicos, investigando seus mecanismos, prevalência, fatores de risco, impacto na saúde pública no período de 2017-2022.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar quais espécies bacterianas estão emergindo como desafios crescentes.
- Examinar os esforços de pesquisa em desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos como alternativas aos carbapenêmicos.
- Analisar a resistência a carbapenêmicos em diferentes espécies bacterianas para avaliar se algumas são mais propensas a desenvolver resistência do que outras.
- Analisar o cenário pós pandemia da COVID-19 e suas implicações na resistência bacteriana.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. ESTRUTURA BACTERIANA

As bactérias são organismos procariontes unicelulares, ou seja, cada célula bacteriana é uma unidade completa e independente, capaz de realizar todas as funções vitais necessárias para sobreviver e se reproduzir. A estrutura básica de uma célula bacteriana inclui: (i) parede celular, uma camada rígida que envolve a célula bacteriana e ajuda a mantê-la estruturalmente intacta. A composição da parede celular varia de uma espécie bacteriana para outra, mas geralmente consiste em uma mistura de polissacarídeos, peptidoglicanos e outros compostos; (ii) membrana plasmática, uma fina camada lipídica que envolve a célula bacteriana e ajuda a regular a entrada e saída de substâncias da célula; (iii) citoplasma: porção gelatinosa do interior da célula bacteriana, onde se encontram os ribossomos, enzimas e outras organelas celulares; (iv) material genético, contido em uma única molécula de DNA circular, localizado em uma região chamada nucleóide. Além do material genético, muitas bactérias também possuem plasmídeos, que são pequenos pedaços de DNA circular que podem ser transferidos entre células bacterianas e flagelos, que são estruturas semelhantes a um chicote, que lhes permitem se mover em meio líquido (Machado *et al.*, 2019, p. 25-27; Tortora, Funke, Case, 2017, p. 73-102).

Além disso, podem ser diferenciadas como Gram-positivas ou Gram-negativas, visualizada principalmente com base em sua resposta à coloração de Gram, um procedimento de coloração utilizado para distinguir as bactérias baseado na sua estrutura de parede celular. As bactérias gram-positivas apresentam uma parede celular mais espessa, com uma camada de peptidoglicanos mais densa do que as bactérias gram-negativas. Além da parede celular, as bactérias gram-positivas possuem uma camada externa chamada de "membrana citoplasmática" que separa a célula bacteriana do ambiente externo. Essa membrana contém lipídios e proteínas e geralmente é menos permeável do que a membrana plasmática das bactérias Gram-negativas. No entanto, as bactérias Gram-negativas possuem uma parede celular mais fina, com uma camada de peptidoglicanos menos densa do que as bactérias Gram-positivas. Além da parede celular, as bactérias Gram-negativas têm uma camada externa adicional, composta principalmente de lipopolissacarídeos (LPS) e proteínas. Essa camada externa é permeável a moléculas pequenas, como nutrientes e íons, mas não a moléculas maiores, como anticorpos. A camada externa também pode ajudar as bactérias a aderirem a superfícies e protegê-las de certos tipos de antibióticos e compostos químicos (Kapoor, Saigal, Elongavan, 2017; Machado *et al.*, 2019, p. 25-27; Tortora, Funke, Case, 2017, p. 73-102).

Machado e outros (2019, p. 27), ainda expõe que existem exceções a essa classificação de Gram:

As micobactérias são um bom exemplo disso, pois apresentam uma camada de peptidoglicanos entrelaçada e ligada a um polímero de arabinoglicano, ficando envolvida por uma cobertura lipídica. Essa parede diferenciada confere a essas bactérias uma nova classificação, bacilo álcool ácido resistente (BAAR). Outra exceção são os micoplasmas, que não possuem parede celular

de peptidoglicanos e tomam posse de esteroides da célula hospedeira para formar sua membrana.

3.2. A DESCOBERTA DOS ANTIBIÓTICOS

Os antibióticos consistem em substâncias sintéticas ou naturais que atuam na inibição ou destruição dos microrganismos, que mesmo em pequenas concentrações possuem a capacidade de atacar especificamente certos microrganismos, ao mesmo tempo em que ajudam o sistema imunológico do corpo a se recuperar e a combater as infecções. Em razão disso, sua descoberta foi um marco importante na história da medicina e da humanidade em geral (Machado *et al.*, 2019, p. 18).

A descoberta dos antibióticos começou por acaso com o trabalho pioneiro do cientista Alexander Fleming em 1928, enquanto ele estudava bactérias e percebeu que uma placa de Petri contendo uma cultura de *Staphylococcus aureus* estava contaminada com esporos de fungos. Ele percebeu que a bactéria não conseguia crescer ao redor dos esporos do fungo, sugerindo que era produzido uma substância que impede o crescimento da bactéria e identificou o fungo como uma espécie de *Penicillium* e isolou essa substância produzida, que denominou de penicilina. No entanto, seu trabalho foi ampliado e a penicilina só se tornou uma droga eficaz devido à complementação dos trabalhos de outros cientistas, como Howard Florey e Ernst Chain, que conseguiram isolar e purificar a substância para que pudesse ser usada clinicamente (Araújo, 2013; Machado *et al.*, 2019, p. 17,18; Pereira, Pita, 2005).

A partir de 1942, a penicilina foi introduzida na prática clínica e rapidamente se tornou um dos medicamentos mais importantes da medicina moderna. Foi amplamente utilizado pelos militares dos EUA e salvou diversas vidas durante a Segunda Guerra Mundial. Desde então, muitos outros antibióticos começaram a ser descobertos e desenvolvidos para combater diferentes tipos de bactérias e infecções, como a tetraciclina, eritromicina e cefalosporina. No entanto, a automedicação e o uso excessivo de antibióticos ao longo das décadas levaram ao surgimento das bactérias resistentes aos medicamentos, tornando o desenvolvimento de novos antibióticos ainda mais importante. Nos dias de hoje, os cientistas continuam a buscar o desenvolvimento de novos antibióticos e a explorar outros meios de prevenir e tratar as infecções bacterianas de forma mais eficaz, a fim de proteger a saúde pública e garantir a eficácia dos antibióticos no futuro (Araújo, 2013; Pereira, Pita, 2005).

3.3. RESISTÊNCIA BACTERIANA

As resistências bacterianas referem-se à capacidade das bactérias de resistir a tratamentos antimicrobianos, e continuarem a crescer e se multiplicar. Dessa forma, a resistência pode ser adquirida de diversas maneiras, e saber como isso ocorre é essencial para o desenvolvimento de estratégias de controle, possibilitando combater essa resistência (Tabela 1) (Faria, De Godoi, Romano, 2021; Kapoor, Saigal, Elongavan, 2017).

Tabela 1: Mecanismos de resistências bacterianas

Mecanismos de Resistências Bacterianas	
Mecanismo De Resistência	Descrição
Mutação genética	Alterações genéticas durante a replicação do DNA bacteriano, resultando na produção de novas proteínas ou enzimas que inativam o antibiótico ou alteram o seu alvo, tornando a bactéria resistente (Baptista, 2013; Lima, Benjamim, Dos Santos, 2017; Scherer, Botoni, Costa-Val, 2016).
Transferência de genes	Troca de genes entre bactérias, incluindo genes de resistência, por meio de plasmídeos, facilitando a disseminação da resistência entre diferentes espécies bacterianas e em diferentes ambientes (Baptista, 2013; Lima, Benjamim, Dos Santos, 2017; Scherer, Botoni, Costa-Val, 2016).
Resistência cruzada	Resistência a um antibiótico específico estendida a outros antibióticos que atuam de maneira semelhante, que ocorre devido a interruptores de resistência que afetam alvos comuns de várias classes de antibióticos (Baptista, 2013; Arruda <i>et al.</i> , 2019; Lima, Benjamim, Dos Santos, 2017).
Biofilmes bacterianos	Barreiras físicas e químicas, que protegem as bactérias contra agentes antimicrobianos. Além disso, essas bactérias presentes no biofilme podem ativar o interruptor de resistência, como a produção de enzimas que inativam o antibiótico (Costa, Silva Junior, 2017; Ortega, 2019).
Inativação do antibiótico	Produção de enzimas que podem degradar ou alterar a estrutura do antibiótico, podendo ocorrer verticalmente (reprodução bacteriana) ou horizontalmente (transferência de genes) (Baptista, 2013; Lima, Benjamim, Dos Santos, 2017; Kapoor, Saigal, Elongavan, 2017; Scherer, Botoni, Costa-Val, 2016).
Alteração do alvo do antibiótico	Modificação nas estruturas bacterianas ou funções do alvo do antibiótico para impedir que ele atue de forma eficaz, por meio de alteração enzimática (Arruda, <i>et al.</i> , 2019; Baptista, 2013; Andrade, Darini; Kapoor, Saigal, Elongavan, 2017; Scherer, Botoni, Costa-Val, 2016).
Por redução da entrada do antibiótico	Alteração da composição da membrana celular bacteriana que impede ou reduz a entrada do antibiótico em suas células (Arruda, <i>et al.</i> , 2019; Baptista, 2013; Andrade, Darini; Scherer, Botoni, Costa-Val, 2016).
Bombas de efluxo	Mecanismo adicional de resistência, no qual as proteínas nas membranas celulares removem o antibiótico da célula bacteriana antes que ele possa agir (Arruda <i>et al.</i> , 2019; Baptista, 2013; Andrade, Darini; Kapoor, Saigal, Elongavan, 2017; Scherer, Botoni, Costa-Val, 2016).

Fonte: Elaboração própria

3.4. CARBAPENÊMICOS

Os carbapenêmicos fazem parte de uma classe de antibióticos beta-lactâmicos, que são amplamente utilizados no tratamento de infecções bacterianas graves, incluindo aquelas que resistem a outros tipos de antibióticos beta-lactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas (Papp-Wallace, 2011; Penido).

Possuem um amplo espectro de ação contra as bactérias Gram positivas e negativas e são frequentemente usados no tratamento de infecções graves, como pneumonia, infecções intra-abdominais, infecções do trato urinário, sepse e infecções de pele e tecidos moles. Sendo também uma escolha comum para o tratamento de infecções hospitalares, onde a resistência bacteriana é mais prevalente. No entanto, é importante ressaltar que o uso excessivo e inadequado desses antibióticos pode contribuir para o desenvolvimento de resistência bacteriana aos mesmos, desencadeando uma preocupação significativa na área da saúde (Aminov, 2010; Aurilio *et al.*, 2022; Papp-Wallace, 2011).

Os principais carbapenêmicos são Imipenem, Meropenem, Ertapenem e Doripenem. O imipenem é o primeiro carbapenêmico que foi introduzido no mercado e possui um amplo espectro de ação e é eficaz contra uma variedade de bactérias, incluindo algumas cepas resistentes a outros antibióticos. No entanto, é frequentemente administrado em combinação com uma enzima chamada cilastatina para evitar rápida degradação renal e prolongar sua ação, sendo eficaz no tratamento de infecções graves (Gales *et al.*, 2002; Kattan, Villegas, Quinn, 2008; LiverTox, 2012).

Já o meropenem, diferente do imipenem, é conhecido por sua estabilidade renal, não sendo necessária a combinação com outro medicamento. Também é um antibiótico de amplo espectro utilizado no tratamento de infecções graves, frequentemente considerado uma opção de tratamento importante em hospitais, incluindo aquelas causadas por bactérias resistentes a outros antibióticos. Além disso, apresenta boa penetração em tecidos e fluidos corporais como o líquido cérebro-espinhal em pacientes com meningite bacteriana. O ertapenem possui uma meia-vida mais longa no corpo em comparação com o Imipenem e o Meropenem, o que permite que seja administrado em uma única dose diária, podendo ser vantajoso em determinadas situações de tratamento, sendo utilizado principalmente em infecções graves por multirresistentes, especialmente gram-negativos produtores de beta-lactamases (Gales *et al.*, 2002; Penido).

Por fim, o doripenem também é eficaz contra muitas cepas de bactérias resistentes a outros antibióticos e utilizado no tratamento de infecções graves. Além disso, o espectro de ação e a força do Doripenem no tratamento de infecções por *Pseudomonas spp.* mesmo em infecções resistentes a Meropenem e Imipenem com Cilastatina vem se expandindo. Porém em 2008 o Doripenem foi liberado para o tratamento de infecções intra-abdominais e do trato urinário nos Estados Unidos e na Europa apenas (Greer, 2008; Kattan, Villegas, Quinn, 2008; Penido).

Entretanto, os carbapenêmicos não apresentam atividade contra *Enterococcus*

faecium, *Staphylococcus aureus* resistente à metilina e *Stenotrophomonas maltophilia*, além disso, o ertapenem não possui atividade antimicrobiana contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus spp.*, tornando-o mais limitado em comparação com imipenem, meropenem e doripenem. É importante notar que o uso de carbapenêmicos é reservado para infecções graves e muitas vezes é uma opção de tratamento de última linha devido à preocupação com o desenvolvimento de resistência bacteriana (Greer, 2008; Papp-Wallace, 2011; Penido; Zhanel *et al.*, 2007).

3.4.1. Mecanismo de Ação

Os antibióticos são classificados em diferentes grupos com base em suas estruturas químicas e seu mecanismo de ação, podendo ser bactericida ou bacteriostático. Os antibióticos bactericidas apresentam a capacidade de matar as bactérias diretamente, atacando processos específicos das bactérias, como a síntese da parede celular, a replicação do DNA ou a função das membranas celulares. Por outro lado, os antibióticos bacteriostáticos inibem o crescimento e a reprodução das bactérias, mas não as matam diretamente, interferindo na síntese de proteínas, metabolismo ou a replicação do DNA, reduzindo a capacidade das bactérias de se multiplicarem, ao impedir o crescimento e a reprodução das bactérias, os antibióticos permitem que o sistema imunológico do corpo combata a infecção com mais eficácia (Kapoor, Saigal, Elongavan, 2017; Machado, *et al.*, 2019, p. 43-48; Mota *et al.*, 2010; Tortora, Funke, Case, 2017, p. 551-563).

Os beta-lactâmicos são uma classe de antibióticos bactericidas, a qual inclui penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos. Eles possuem um anel beta-lactâmico na sua estrutura química que se ligam às proteínas ligadoras de penicilinas (PLPs) e atuam na inibição da enzima transpeptidase que age na síntese do peptidoglicano, presente na parede celular bacteriana. Dessa forma, a inibição dessa enzima leva ao bloqueio na capacidade de formação das ligações cruzadas essenciais no peptidoglicano, resultando no enfraquecimento da parede celular bacteriana e com isso a célula bacteriana pode sofrer lise, ou seja, sua parede se rompe, levando à morte da bactéria, por isso são eficazes apenas contra bactérias que possuem uma parede celular do tipo peptidoglicano, apresentando baixa toxicidade e grande eficácia (Arruda *et al.*, 2019; Azevedo, 2014; Guimarães, Momesso, Pupo, 2010; Kapoor, Saigal, Elongavan, 2017; Papp-Wallace, 2011; Penido).

Visto que seu mecanismo de ação ocorre a partir da inibição da síntese da parede celular bacteriana, os carbapenêmicos são um grupo de antibióticos altamente eficazes no tratamento de infecções bacterianas graves (Machado, *et al.*, 2019, p. 106-107; Papp-Wallace, 2011; Penido)

3.5. RESISTÊNCIA A CARBAPENÊMICOS

A presença de bactérias resistentes a esses medicamentos limita as opções de

tratamento e representa um desafio significativo para a medicina. Um dos principais fatores desse aumento é o uso excessivo e inadequado de antibióticos, incluindo carbapenêmicos, tanto em seres humanos quanto em animais, expondo frequentemente as bactérias a esses medicamentos e criando um ambiente propício para a seleção de cepas bacterianas resistentes. Além disso, os ambientes de saúde, como hospitais, onde os carbapenêmicos são frequentemente usados para tratar infecções graves, são locais propícios para a pressão seletiva, visto que a concentração de pacientes doentes e o uso recorrente de antibióticos nesses ambientes favorecem o desenvolvimento de resistência (Silva, 2020; Paula *et al.*, 2016; Mota *et al.*, 2010).

Portanto, a resistência aos carbapenêmicos pode ocorrer de várias maneiras, envolvendo a capacidade das bactérias de inativar ou evitar a ação desses medicamentos. Tendo a produção de carbapenemases como um dos mecanismos mais preocupantes de resistência, que são um tipo específico de enzimas da classe beta-lactamases, produzidas por algumas bactérias para inativar os antibióticos beta-lactâmicos, a partir da quebra do anel beta-lactâmico tornando-o ineficaz. Ainda possuem a capacidade de inativar penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos que são frequentemente usados no tratamento de infecções graves. Algumas carbapenemases como a KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases) e a NDM (New Delhi metallo-beta-lactamases), são particularmente preocupantes devido à sua capacidade de conferir resistência a antibióticos de último recurso, visto que, os genes presentes nas enzimas de beta-lactamases podem ser transmitidos através de cromossomos ou de plasmídeos, que são propagados de forma rápida e fácil. As beta-lactamases são categorizadas a partir da classificação de Ambler, proposta em 1980, com base em suas características moleculares e mecanismos de ação, o que facilita na escolha de tratamentos eficazes e na compreensão da resistência (Silva, 2020; Kattan, Villegas, Quinn, 2008; Schirmer, Beccaria, Coser, 2020).

Outra estratégia de resistência envolve a modificação das PLPs, que são o alvo dos carbapenêmicos, em que as bactérias podem modificar essas proteínas para impedir que os carbapenêmicos se liguem a elas efetivamente. Além disso, algumas bactérias desenvolvem sistemas de efluxo ativo que bombeiam os carbapenêmicos para fora das células bacterianas antes que possam exercer seu efeito, reduzindo assim sua eficácia. Podem ocorrer também modificações na parede celular bacteriana para torná-la menos permeável aos carbapenêmicos, dificultando que esses medicamentos alcancem seu alvo dentro da célula (Silva, 2020; Kattan, Villegas, Quinn, 2008; Schirmer, Beccaria, Coser, 2020).

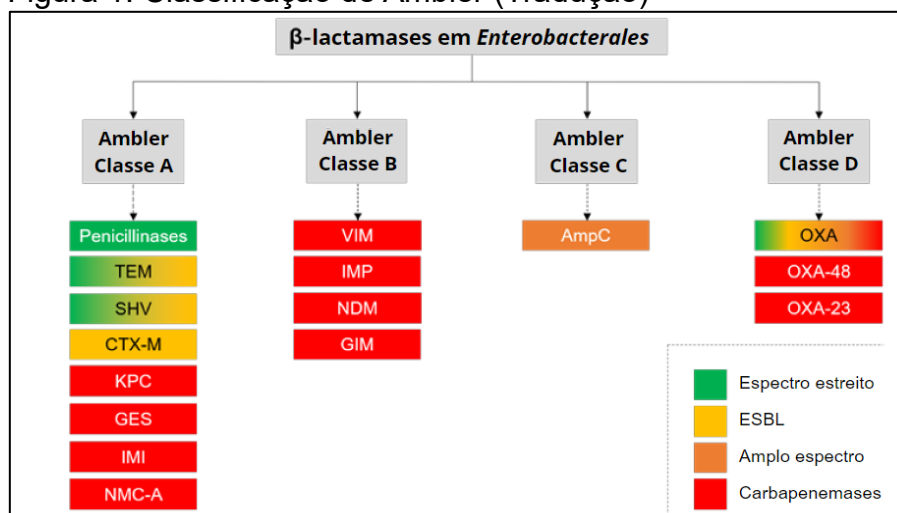
As infecções causadas por bactérias produtoras de carbapenemases estão associadas a diversos fatores de risco, principalmente em ambientes de cuidados de saúde, como hospitais e unidades de terapia intensiva. Pacientes que passam tempo nessas unidades têm um risco aumentado de adquirir infecções, visto que a transmissão geralmente ocorre por meio do contato direto com pacientes colonizados ou infectados, seja por contato físico, superfícies

contaminadas ou equipamentos médicos contaminados. Profissionais de saúde desempenham um papel crítico na prevenção da disseminação, mas se não seguirem rigorosas práticas de higiene das mãos, podem contribuir para a transmissão (Silva, 2020; Paula *et al.*, 2016).

3.5.1. Classificação de Ambler

A classificação de Ambler é um método para classificar as enzimas beta-lactamases, utilizando as características moleculares e mecanismos de ação como base para as dividir em quatro classes principais, sendo elas: A, B, C e D (Figura 1). Além disso, ainda existem duas classificações diferentes de enzimas que apresentam resistência aos beta-lactâmicos, as serino-beta-lactamases (SBLs) e as metalo-beta-lactamases (MBL), que são diferenciadas pela forma de desativação dos antibióticos (Silva, 2020; Noster, Thelen e Hamprecht, 2021; Rios, De Almeida; Seco, 2016).

Figura 1: Classificação de Ambler (Tradução)



Fonte: Noster, 2021

As SBLs, compostas pelas classes A, C e D possuem uma serina em sua estrutura, que age atacando o anel beta-lactâmico presente nos antibióticos e forma uma ligação covalente com o anel. Isso faz com que o anel se quebre e torna os antibióticos ineficazes. Por outro lado, os MBLs, composta pela classe B de Ambler, utilizam íons metálicos, como o zinco, para coordenar a quebra do anel beta-lactâmico dos antibióticos, resultando na inativação dos antibióticos e tornando-os ineficazes (Bertoncheli e Hörner, 2008; Silva, 2020; Mendes *et al.*, 2006).

Dependendo de suas características moleculares e mecanismos de resistência, as carbapenemases são geralmente incluídas nas classes A, B ou D dessa classificação de Ambler, enquanto a classe C é composta pelas beta-lactamases cefalosporinas que são ativas principalmente contra as cefalosporinas. As

beta-lactamases de amplo espectro, assim como as beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs), pertencem à classe A, como por exemplo a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), possuindo a capacidade de inativar cefalosporinas e penicilinas, além de serem capazes de quebrar os carbapenêmicos. A classe B inclui metalo-beta-lactamases (MBLs), elas não podem funcionar sem íons metálicos, como o zinco e são particularmente perigosas em termos de resistência e antibióticos visto que podem hidrolisar vários beta-lactâmicos, incluindo carbapenêmicos, sendo composta pela maioria das carbapenemases como a metalo-beta-lactamases de Nova Delhi (NDM). Já a classe D inclui as beta-lactamases oxacilinases, elas apresentam resistência principalmente à penicilina, mas também podem ser capazes de inativar as cefalosporinas e carbapenêmicos, tendo como exemplo a OXA-48 na inativação de carbapenêmicos (Bertoncheli, Hörner, 2008; Mendes *et al.*, 2006; Seco, 2016).

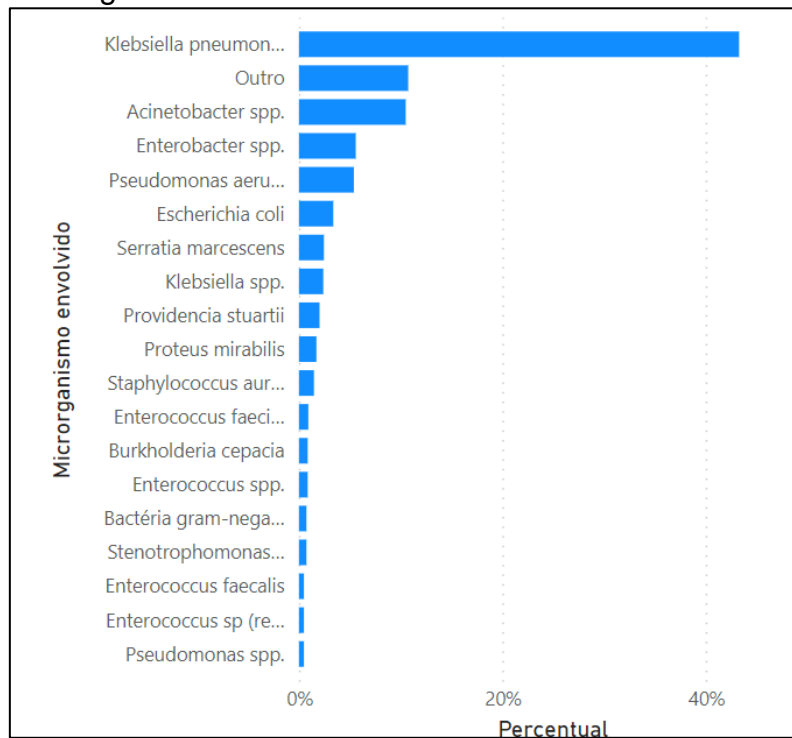
3.6. PREVALÊNCIA DE RESISTÊNCIA NO BRASIL

Em 2009 surgiu o primeiro registro de detecção de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) no Brasil, relatando a descoberta do KPC-2 em 2006. Isso ocorreu dez anos após a primeira identificação do KPC-2 no mundo, em 1996, nos Estados Unidos. A descoberta do KPC-2 no Brasil teve origem em Recife, no Nordeste do país, e documentou a presença dessa variante em pacientes locais. Entretanto, até o presente momento, essa variante é a única documentada no Brasil, apesar de haver outras 23 variantes descritas em diversas partes do mundo. A NDM foi detectada pela primeira vez no Brasil em 2013, em um paciente de Porto Alegre. Isso ocorreu quatro anos após a detecção inicial da NDM-1, que foi encontrada numa cepa de *K. pneumoniae* responsável por infecções do trato urinário e em uma cepa de *E. coli* proveniente das fezes de um paciente sueco de origem indiana. Comparado ao caso do KPC, que levou 10 anos desde sua descrição inicial até sua detecção no Brasil, as cepas produtoras de NDM-1 foram identificadas muito mais cedo, sugerindo um potencial mais significativo de disseminação no Brasil (Sampaio, Gales; 2016).

Desde 2012, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem supervisionado as notificações de surtos infecciosos em serviços de saúde em todo o país, que envolve a identificação de situações com aumentos significativos nas estatísticas de uma infecção ou colonização durante um período determinado, ou quando microrganismos com mecanismos de resistência novos ou incomuns na epidemiologia do país ou na epidemiologia hospitalar são detectados. Segundo dados de 2012 a 2020, os microrganismos que foram mencionados com mais frequência como os principais responsáveis pelos surtos de infecções e colonizações são a *Klebsiella pneumoniae* (43,17%), *Acinetobacter spp.* (10,47%), *Enterobacter spp.* (5,57%) e *Pseudomonas aeruginosa* (5,39%). Além disso, é importante notar que, em alguns casos, microrganismos como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Acinetobacter baumannii*, também foram especificados na categoria "Outros", indicando possíveis problemas na qualidade das notificações realizadas pelos serviços de

saúde (Figura 2) (ANVISA, 2021b).

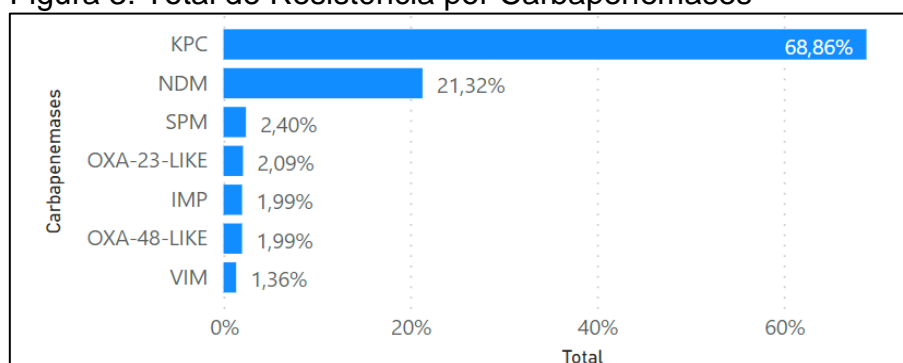
Figura 2: Distribuição dos registros de surtos infecciosos por microrganismo envolvido



Fonte: ANVISA, 2021b

Além disso, a grande maioria dos surtos relatados desencadeada por bactérias que desenvolveram resistência a carbapenêmicos, obteve a enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) apontada como a principal causa de resistência aos antimicrobianos, presente em 68,57% dos mecanismos de resistência notificados, ainda foram notificadas como carbapenemases resistentes as enzimas NDM, SPM, OXA-23 (Figura 3).

Figura 3: Total de Resistência por Carbapenemases



Fonte: ANVISA, 2021b

3.7. CENÁRIO NO PERÍODO PÓS PANDEMIA

A COVID-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2), foi identificada pela primeira vez na cidade de Wuhan, na China em 2019 e desencadeou uma pandemia global que afetou países no mundo todo, com impactos na saúde pública, economia, educação e na vida cotidiana. De acordo com o Ministério da Saúde (2020), o primeiro caso notificado da doença no Brasil foi em fevereiro de 2020, no hospital Albert Einstein (Loureiro, Miranda, 2023; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A pandemia da COVID-19 teve um impacto adicional nessa questão da resistência bacteriana, visto que durante esse período houve um aumento de internações e do uso de antibióticos, muitas vezes de forma adversa, devido à incerteza inicial sobre o tratamento da doença e em parte pela semelhança dos sintomas com pneumonias bacterianas, embora poucos casos de fato apresentaram essa coinfeção bacteriana (Loureiro, Miranda, 2023; Silva, Nogueira, 2021).

A transmissão de informações incorretas e a carência de tratamentos baseados em evidências científicas, combinadas com a gravidade da COVID-19 em alguns casos e o desejo de explorar todas as soluções possíveis para o tratamento da doença, levaram vários países a continuarem com a terapia antimicrobiana. Essa abordagem resultou em um aumento nas taxas de distribuição de antimicrobianos para pacientes com COVID-19, o que pode agravar ainda mais a disseminação da resistência microbiana a nível global, prejudicando a capacidade do corpo humano de combater doenças infecciosas comuns e emergentes, e afetar outros avanços na assistência à saúde (Oliveira, Silva, Gonçalves, 2021; Massarine *et al.*, 2023).

3.8. MÉTODOS DE DETECÇÃO DE RESISTÊNCIA

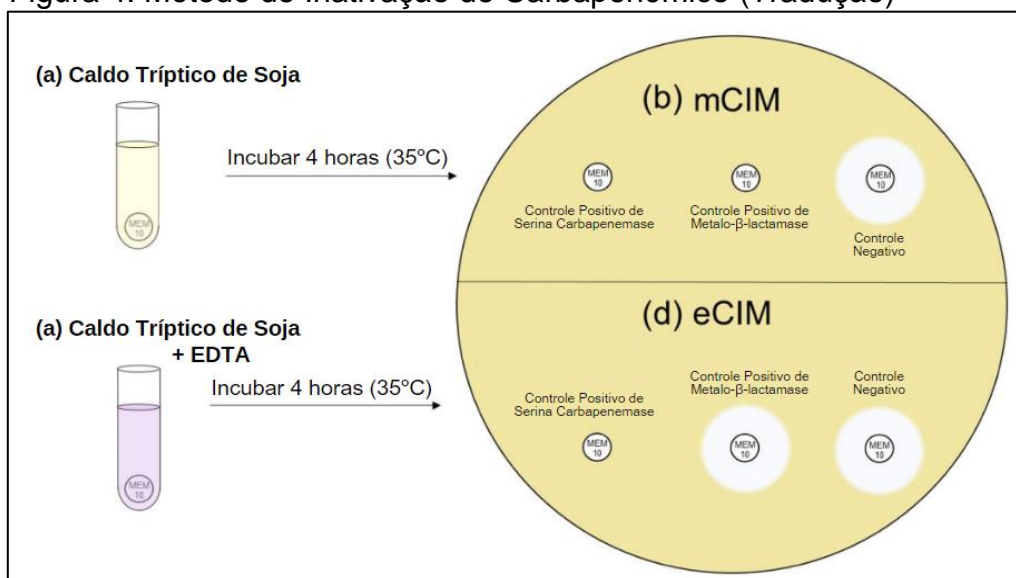
O EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) define pontos de corte clínico e de triagem usados na interpretação de testes de sensibilidade a antibióticos. Os valores de corte apropriados para a detecção de possíveis produtores de carbapenemase são de acordo com o diâmetro do halo de inibição (mm) com discos de 10 µg de Meropenem (<28) e Ertapenem (<25) e quando detectados, devem ser submetidos a testes de detecção de carbapenemase (BrCAST, 2018).

O Teste de disco combinado é um método utilizado para detectar a presença de carbapenemases utilizando discos com meropenem, juntamente com diferentes inibidores de carbapenemases, como por exemplo o ácido borônico, utilizado na inibição de carbapenemases da classe A; o ácido dipicolínico e o EDTA inibindo carbapenemases da classe B; e a cloxacilina, que inibe β-lactamases AmpC, é adicionada para diferenciar hiperprodução de AmpC com perda simultânea de porinas da produção de carbapenemase. A interpretação dos resultados é realizada comparando as zonas de proteção ao redor dos discos contendo carbapenêmicos com e sem inibidores (BrCAST, 2018).

Já os testes colorimétricos, são específicos para identificar a presença de enzimas que conferem resistência às antibióticos da classe dos carbapenêmicos baseando na capacidade das carbapenemases de hidrolisar os carbapenêmicos, resultando em alterações visíveis de cor, de acordo com o teste utilizado, como o Carba NP, que detecta a hidrólise de carbapenêmico a partir da alteração da cor amarelo para vermelho (BrCAST, 2018).

O Método de Inativação de Carbapenêmico (CIM), é baseado no princípio de detectar a hidrólise enzimática de um carbapenêmico por meio da incubação com uma suspensão bacteriana. Nesse método, discos de teste de sensibilidade a antibióticos são utilizados como substrato. O procedimento consiste em incubar, por aproximadamente duas horas, uma alça bacteriana carregada com colônias em crescimento com um disco contendo meropenem. Em seguida, esse disco é transferido para um meio de cultura previamente inoculado com *Escherichia coli* ATCC 25922. A interpretação dos resultados se baseia na presença ou ausência de uma zona de inibição ao redor do disco. Se a enzima carbapenemase estiver presente e for ativa, haverá ausência de zona de inibição, indicando que o meropenem foi hidrolisado. Por outro lado, se não houver atividade de carbapenemase, ocorrerá a formação de uma zona de inibição, pois o meropenem permanecerá intacto no disco (Figura 4) (BrCAST, 2018).

Figura 4: Método de Inativação de Carbapenêmico (Tradução)



Fonte: Smith, 2019

A Detecção de Hidrólise de Carbapenêmico por MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight) é uma técnica baseada em espectrometria de massa para identificar a presença de carbapenemases, envolvendo a incubação de uma suspensão bacteriana com um carbapenêmico e a análise subsequente do espectro de massa resultante, no qual alterações

nos picos de massa específicos indicam a hidrólise enzimática (BrCAST, 2018).

Os testes imunocromatográficos para detectar carbapenemases são métodos rápidos e práticos de diagnóstico que se baseiam na detecção de antígenos específicos associados à presença de carbapenemases, também conhecidos como ensaios de fluxo lateral, capazes de detectar as enzimas KPC, VIM, IMP, NDM e OXA-48 (NG-Test CARBA 5). Se a bactéria na amostra produzir carbapenemases, os antígenos correspondentes serão presentes na amostra (BrCAST, 2018; NG-BIOTECH LABORATORIES; Zhu *et al.*, 2021).

Além desses testes, ainda é possível fazer a detecção de carbapenemases a partir de métodos moleculares como o GeneXpert, uma avançada plataforma de diagnóstico molecular projetada para realizar testes de diagnóstico rápido e preciso de diversas doenças infecciosas, utilizando a técnica de PCR em tempo real. A automatização do processo, desde a extração do material genético até a detecção final, torna a plataforma eficiente e de fácil utilização. A sua principal característica é a capacidade de realizar a amplificação e detecção simultânea do material genético alvo, proporcionando resultados rápidos e confiáveis. Para cada teste, são utilizados cartuchos descartáveis que contêm todos os reagentes necessários, minimizando riscos de contaminação cruzada e simplificando as operações (Lima *et al.* 2017).

3.9. NOVOS ANTIMICROBIANOS

A descoberta e o desenvolvimento de antibióticos enfrentam grandes obstáculos científicos e técnicos, pois as bactérias podem se adaptar e desenvolver resistência rapidamente. Por causa disso, é necessário fazer constantes inovações para acompanhar essas mudanças e visto que os antibióticos são geralmente usados por períodos curtos, diferindo de outros medicamentos de uso contínuo (Freire-Moran *et al.*, 2011).

Aminov (2010) destaca que as possibilidades de tratamento de infecções bacterianas multirresistentes encontram-se limitadas, resultando em taxas elevadas de morbidade e mortalidade. E ainda sugere que diante da ampla variedade de genomas sequenciados, existe a possibilidade de implementar uma abordagem mais sofisticada, definindo alvos essenciais de maneira mais precisa em nível molecular, como uma "bala mágica". Outras menções que podem contribuir para o desenvolvimento de novas terapias antibacterianas estão nas estratégias de intervenção que não se concentram apenas em alvos individuais, mas também em redes biológicas e na terapia combinada de antibióticos como potenciador para uma intervenção eficaz.

Entretanto, a pesquisa e o desenvolvimento de antibióticos são caros e demorados, o que desestimula muitas empresas farmacêuticas a investirem nesse campo. Começando pela descoberta de novos compostos com atividade antimicrobiana, sendo realizadas em laboratórios de pesquisa acadêmica e farmacêutica, onde os investigadores buscam identificar iniciações promissoras. Após isso, os componentes passam por testes pré-clínicos para verificar sua capacidade antimicrobiana, toxicidade e farmacocinética. Essa fase envolve

estudos em animais e testes de laboratório que fornecem informações importantes sobre a eficácia e segurança dos medicamentos em teste. O progresso para ensaios clínicos em seres humanos envolve as pesquisas que apresentam resultados positivos, esses ensaios consistem em três etapas, em que um número cada vez maior de indivíduos é selecionado para avaliar a segurança, eficácia e dosagem adequada do fármaco. Essas fases de desenvolvimento podem levar anos de experiência com recursos e conhecimento científico, e embora os ensaios clínicos sejam concluídos com sucesso, ainda é necessária uma aprovação regulatória (Dalmolin *et al.*, 2022; Queiroz *et al.*, 2012).

Daniel (2020), ressalta que a indústria farmacêutica não consegue acompanhar o avanço da resistência bacteriana, o que resultou em uma redução na produção de novos antimicrobianos nas últimas três décadas. No entanto, há uma necessidade urgente de desenvolver novas antibióticos para lidar com uma variedade de bactérias multirresistentes, como *P. aeruginosas*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecium*.

A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou dois novos compostos de beta-lactâmicos que demonstram eficácia contra cepas de bactérias produtoras de carbapenemase KPC. O primeiro, conhecido como ceftazidima-avibactam (CZA), recebeu aprovação em fevereiro de 2015, enquanto o segundo, chamado meropenem-vaborbactam (MVB), obteve aprovação em outubro de 2017, entretanto não está disponível no Brasil ainda. Avibactam e vaborbactam são inovadores de beta-lactamases que apresentam uma ação potente contra carbapenemases da classe A de Ambler, incluindo a enzima KPC. Esses avanços representam importantes acréscimos ao arsenal de tratamento contra bactérias multirresistentes. O desenvolvimento da combinação ceftazidima-avibactam foi projetado para inibir as beta-lactamases que apresentam atividade contra as cefalosporinas mencionadas. O avibactam, componente do fármaco, atua na inibição da enzima KPC, permitindo que a ceftazidima recupere sua eficácia contra Enterobactérias produtoras de KPC. O ceftazidima-avibactam, um medicamento inovador, demonstra utilidade em situações de infecções provocadas por bactérias Gram-negativas de difícil tratamento, especialmente quando as opções terapêuticas são limitadas ou inexistentes. A combinação destes fármacos representa uma das últimas alternativas para tratar infecções causadas por bactérias resistentes aos carbapenêmicos. Portanto, é crucial que seu uso seja criterioso e prudente, reservando-se como opção para pacientes com infecções documentadas de difícil tratamento ou em regiões com alta prevalência dessas infecções (Ackley *et al.*, 2020; Schirmer, Beccaria, Coser, 2020).

4. METODOLOGIA

A presente pesquisa adota uma abordagem metodológica por revisão bibliográfica científica e de caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa de literatura, a partir de artigos encontrados nas bases de dados utilizadas, a

National Library of Medicine (PubMed), Google Acadêmico e Órgãos Públicos. A revisão de literatura foi realizada a partir das seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Seguindo essa sistemática, os principais descritores utilizados para a pesquisa foram “Resistência a carbapenêmicos”, “Carbapenêmicos”, “Carbapenemase” “Brasil” e “COVID-19”, utilizando o operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão utilizados foram artigos completos de livre acesso; artigos publicados em inglês, português e espanhol; artigos publicados nos últimos 5 anos (2017-2022). Já os critérios de exclusão foram resumos e trabalhos que não fossem relacionados ao tema.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após realizar a busca nos bancos de dados a partir dos descritores definidos, foram encontrados aproximadamente 10.710 artigos no total. Após essa etapa, foram analisados e excluídos os estudos que não possuíam relação direta com o presente trabalho, bem como os artigos de informações repetidas e sem fonte confiável. Dessa forma, foram selecionados 15 artigos para uma análise mais detalhada das publicações que tivessem maior relevância para o presente trabalho, chegando no fim a uma escolha de 8 artigos para a representação, além de análises realizadas a partir de documentos e relatórios publicados pelos Órgãos Públicos.

Dessa forma, foram analisados os dados de resistência aos antimicrobianos no ano de 2022 a partir de um Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 30 publicado pela ANVISA 2022c, que avalia os indicadores nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência Microbiana (RM). Ao coletar os dados sobre o perfil de resistência aos antimicrobianos em UTI, foi realizada uma seleção dos grupos de análise, que foram compostos pelo antimicrobiano carbapenêmico; por microrganismos gram-negativos; tipo de infecção Primária da Corrente Sanguínea Laboratorial (IPCSL) e do Trato Urinário (ITU); nas unidades de UTI Adulto. No qual foram obtidas as seguintes informações sobre as resistências bacterianas relacionadas aos carbapenêmicos no Brasil no ano de 2022 (Tabelas 2 e 3).

De acordo com esses dados, pode-se observar que houve altos níveis de resistência por *Acinetobacter* (83,50% e 84,90%), *Klebsiella pneumoniae* (60,80% e 53,70%), *Klebsiella spp.* (50,50%) e *Pseudomonas aeruginosa* (46,30% e 50,70%) tanto em IPCSL quanto em ITU, respectivamente, no ano de 2022. Esses níveis representam a preocupação no controle das resistências, principalmente em ambientes hospitalares, sendo possível identificar quais bactérias tem maior prevalência de resistência a esse antimicrobiano em específico, ainda se considera que essa variedade de resistência também gera grande preocupação no tratamento.

Tabela 2: Infecção Primária da Corrente Sanguínea Laboratorial – IPCSL

Infecção primária da corrente sanguínea laboratorial – IPCSL				
Bactéria	Nº Isolados	Nº Testados	Nº Resistentes	% Resistência
<i>Acinetobacter</i>	1946	1903	1589	83,50
<i>Enterobacter spp.</i>	634	616	186	30,20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3830	3172	1927	60,80
<i>Klebsiella spp.</i>	707	666	336	50,50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1522	1508	698	46,30
<i>Serratia spp.</i>	553	540	235	43,50

Fonte: Elaboração própria

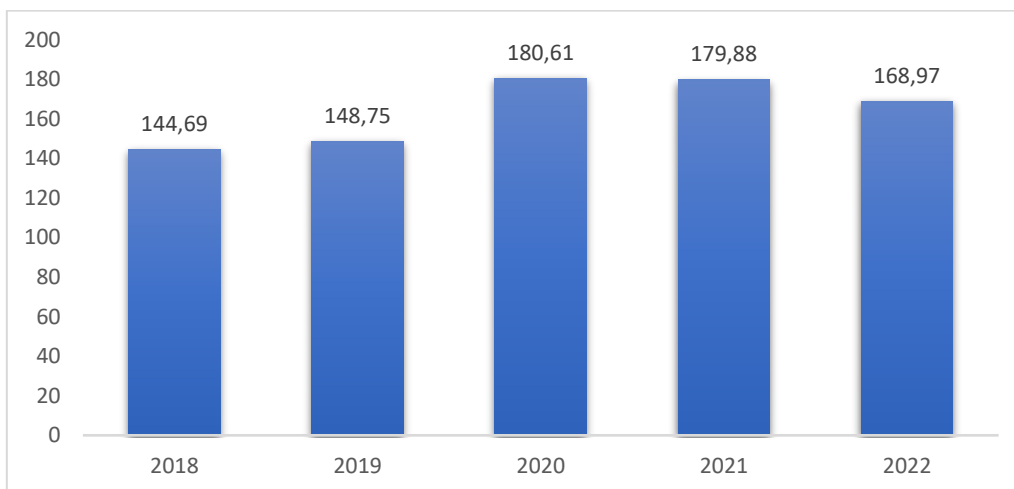
Tabela 3: Infecção do Trato Urinário – ITU

Infecção do Trato Urinário – ITU				
Bactéria	Nº Isolados	Nº Testados	Nº Resistentes	% Resistência
<i>Acinetobacter</i>	565	582	494	84,9
<i>Enterobacter spp.</i>	856	484	128	26,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5504	338	1818	53,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2092	1872	950	50,7
<i>Serratia spp.</i>	134	131	50	38,2

Fonte: Elaboração própria

Além dessas informações, foram publicados também os dados do consumo de antimicrobianos na UTI Adulto pela ANVISA 2022c, na qual podemos comparar o nível de utilização antes da pandemia da COVID-19, durante e após a pandemia (Gráfico 1). A partir desse gráfico é possível identificar a elevação da utilização do Meropenem (carbapenêmico) no cenário antes e depois da pandemia no Brasil, saindo da mediana de Dose Diária Definida (DDD/1000pac-dia) de 148,45 no ano de 2019 para 180,61 no ano de 2020, quando começaram os casos da COVID-19 no Brasil. Destacando que os resultados encontrados impactam diretamente nas opções de escolha de drogas terapêuticas disponíveis na UTI adulto e no controle do avanço da multirresistência, principalmente nesse período de crise de saúde, que foi a pandemia. A compreensão dessas tendências é fundamental para o desenvolvimento de estratégias eficazes no enfrentamento da multirresistência e na garantia de escolhas terapêuticas mais informadas em cenários de crise de saúde.

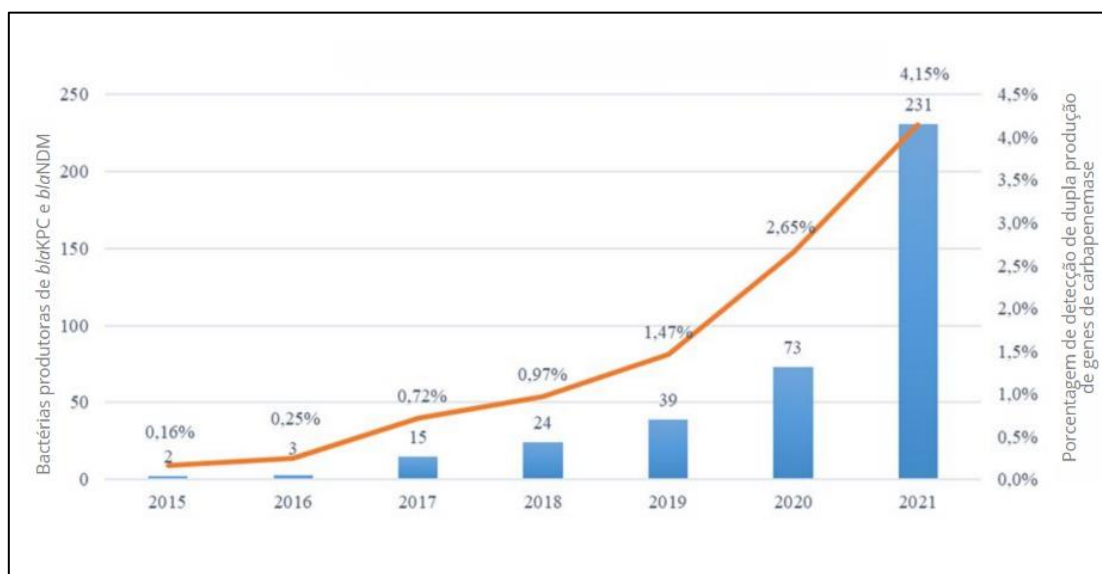
Gráfico 1: Evolução do consumo de Meropenem (DDD/1000pac-dia)



Fonte: Elaboração própria

A nota técnica Nº 74/2022-CGLAB/DAEVS/SVS/MS divulgou sobre a produção simultânea de KPC e NDM, que foi detectada principalmente em complexo *Klebsiella pneumoniae*, seguido por *Pseudomonas aeruginosa*. Observa-se que durante o período da pandemia da COVID-19 houve um aumento elevadíssimo dessa coprodução no ano de 2018 para 2021, indicando que esse cenário foi um precursor dessas condições resistentes (Figura 5).

Figura 5: Frequência de isolados albergado *blaKPC* e *blaNDM* estratificado por ano, de 2015 a 2021 no Brasil (Tradução)



Fonte: ANVISA, 2021d

Após registros de casos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos associada aos genes KPC e NDM nos estados do Paraná e de Santa Catarina foi emitido um alerta de risco pela ANVISA 2021a, que ainda reforça que os casos devem ser notificados no Sistema Nacional de Vigilância e Monitoramento de Surtos Infeciosos em Serviços de Saúde.

O estudo realizado por Vásquez-Ponce *et al.*, 2022, identificou isolados resistentes aos carbapenêmicos e CZA (ceftazidima-avibactam), principalmente do complexo *K. pneumoniae*, muitos coproduzindo como carbapenemases NDM-1 e KPC-2, outra preocupação significativa na saúde pública que foi detectada pela primeira vez em 2013 no Brasil. Essa coprodução ocorre quando uma única cepa bacteriana abriga ambos os genes que codificam essas enzimas de resistência, tornando-se altamente resistentes a praticamente todos os antibióticos beta-lactâmicos disponíveis sendo importante considerar também o aumento como possível consequência da pandemia da COVID-19, que pode ser considerada ao amplo uso de antibióticos em pacientes.

Almeida *et al.*, 2022, realizou um estudo sobre a fisiopatogenia da COVID-19, juntamente com o contexto pandêmico, que propicia o surgimento de coinfeções bacterianas, especialmente por microrganismos multirresistentes (MDR). Além disso, coinfeções em pacientes com COVID-19 estão associadas a maior morbidade, mortalidade e prolongamento de internações, gerando impactos econômicos significativos devido a contribuição do uso indiscriminados de antibióticos durante esse período.

Ruiz-Garbajosa e Cantón 2021, relatam que estudos durante a pandemia de COVID-19 revelaram que a prevalência de coinfeção bacteriana na admissão de pacientes era inicialmente baixa, resultando em prescrições excessivas de antimicrobianos usados para pneumonia adquirida na comunidade. Contudo, ao longo da pandemia, houve um aumento nas superinfecções, especialmente em pacientes graves em UTIs, frequentemente causadas por microrganismos multirresistentes. Com a superlotação hospitalar, devido à COVID-19, levou a um colapso nas medidas de controle de infecção, resultando em surtos de bactérias resistentes.

Outro estudo que relata o aumento significativo de organismos multirresistentes durante a pandemia foi realizado por Lai *et al.* 2021, que menciona bactérias como *Klebsiella pneumoniae* produtora de β -lactamases de espectro específico (ESBL), *Enterobacterales* produtoras de metalo- β -lactamases (NDM) de Nova Delhi resistentes a carbapenem, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), entre outros, representando um desafio adicional para a saúde pública durante a pandemia de COVID-19. Isso nos leva a uma preocupação de saúde pública mundial, com potencial para sobrecarregar hospitais e aumentar as taxas de mortalidade.

De acordo com estudos realizados por Hobson *et al.* 2022, sinaliza que no mesmo ano que o CZA foi comercializado, houve um caso da primeira cepa resistente ao antibiótico, possivelmente devido às bombas de efluxo, identificados principalmente nos EUA. Ainda destaca a capacidade dinâmica da enzima KPC em se modificar estruturalmente e aceitar mudanças na sequência

molecular (inserções ou deleções), que é chamada de "plasticidade" e representa a capacidade da enzima de se adaptar a diferentes ambientes moleculares, como novos substratos, o que compromete a sua eficácia no futuro.

Um estudo realizado por Gu *et al.* 2022 sobre o desenvolvimento de inibidores da NDM desde 2018, expõe a ameaça global representada por patógenos portadores da enzima NDM-1, devido à sua disseminação global e à flexibilidade dessa enzima em lidar com diferentes substratos. A necessidade urgente de desenvolver inibidores clinicamente disponíveis para a NDM-1 é enfatizada, entretanto, destacou que até o momento não há nenhuma droga clinicamente aprovada. Foram exploradas diversas abordagens para descobrir os inibidores, incluindo desenvolvimento sistemático, triagem virtual, ensaios de inibição enzimática e reaproveitamento de compostos. No entanto, alguns problemas são apontados em relação à validação molecular e celular de certos compostos.

Estudos publicados por McCreary, Heil e Tamma, 2021 e Soriano, Montufar e Blandino-Ortiz, 2022 revela a aprovação do cefiderocol pela FDA em 2019, para uso nos Estados Unidos, no tratamento de infecções complicadas do trato urinário em adultos, incluindo pielonefrite, causadas por bactérias gram-negativas, quando outras opções de tratamento são limitadas ou não são toleradas. Com o objetivo de avaliar a eficácia do cefiderocol, foram conduzidas uma série de estudos a partir de 2014, que envolveram a análise de amostras clínicas de bacilos Gram-negativos multirresistentes de todo o mundo. Durante essas análises, foi realizado um comparativo da atividade *in vitro* do cefiderocol em relação a outros antibióticos. Os resultados desses estudos confirmam a eficácia do cefiderocol como uma opção robusta no combate a diversas cepas de bactérias, tais como *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, que apresentam resistência aos carbapenêmicos. Essa validação reforça a posição do cefiderocol como uma ferramenta poderosa no tratamento de infecções causadas por esses patógenos resistentes a múltiplos antibióticos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados apresentados revelam uma preocupante situação de resistência a carbapenêmicos, que compromete as opções terapêuticas e destaca a urgência no desenvolvimento de estratégias para enfrentar essa ameaça emergente. O aumento no consumo antibióticos, principalmente após o período inicial da pandemia de COVID-19, sugere uma possível relação entre o aumento das resistências bacterianas. Isso reforça a necessidade de um controle mais rigoroso no uso desses medicamentos, dada a influência direta na escolha de tratamentos e no avanço da multirresistência, especialmente em tempos de pandemia. Além disso, a busca por novos inibidores de beta-lactamases é urgente, considerando os elevados níveis de resistências e as rápidas aquisições de mecanismos de resistências.

REFERÊNCIAS

ACKLEY, Renee et al. Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [S.l.], v. 64, n. 5, p. 1-2, 21 abr. 2020. American Society for Microbiology. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1128/aac.02313-19>> Acesso em: 02 nov. de 2023.

ALMEIDA, Laine Andreotti de; LIMA, Stephanie Garcia; DELAFIORI, Claudia Regina; GARCIA, Doroti de Oliveira. **Coinfecções Bacterianas Em Pacientes Com A Covid-19 – Revisão De Literatura**: resumo expandido publicado nos anais da iii mostra dos trabalhos de conclusão de curso da especialização em vigilância laboratorial em saúde pública. 2022. 7 f. Monografia (Especialização) - Curso de Especialização em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública, Instituto Adolfo Lutz, Jardim do Serido, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.53934/9786500475319>> Acesso em: 02 nov. de 2023.

AMINOV, Rustam I. A Brief History of the Antibiotic Era: lessons learned and challenges for the future. **Frontiers In Microbiology**, [S.l.], v. 1, n. 134, p. 1-7, dez. 2010. Frontiers Media SA. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>> Acesso em: 28 mar. de 2023.

ANDRADE, Leonardo Neves de; DARINI, Ana Lúcia da Costa. **Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos**. Curso Básico De Antimicrobianos Divisão De MI – CM – FMRP-USP Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4145358/mod_folder/content/0/3.%20Mecanismos%20de%20resist%C3%Aancia.pdf> Acesso em: 17 jun. 2023.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alerta de Risco GVIMS/GGTES/Anvisa no 01/2021 Assunto: Identificação de Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenêmicos, produtora de KPC e NDM. 2021a. Disponível em: <<https://ameci.org.br/wp-content/uploads/2021/09/ALERTA-01-2021-PSEUDOMONAS-PRODUTORA-DE-KPC-e-NDM.pdf>> Acesso em: 02 nov. de 2023.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim Informativo Sobre os Surtos Infeciosos Notificados Pelos Serviços de Saúde do Brasil de 2012 a 2020. 2021b. Disponível em: <<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojNDgwZDZkMWQzMzY2Mi00NTIyLTk5ZGQzMzQ1ZjJINWI2MmRkliwidCI6ImI2N2FmMjNmLWZjZjMtNGQzNS04MG M3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>> Acesso em: 28 out. de 2023.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 30 - Avaliação Nacional dos indicadores de IRAS e RM - 2022 - Sem os dados do Estado de São Paulo. 2022c. Disponível em: <<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojNDgwZDZkMWQzMzY2Mi00NTIyLTk5ZGQzMzQ1ZjJINWI2MmRkliwidCI6ImI2N2FmMjNmLWZjZjMtNGQzNS04MG M3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>>

MzMtYWQ5YmQ4N2RhNDYyYliwidCl6lml2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9> Acesso em: 28 out. de 2023.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTA TÉCNICA N° 74/2022-CGLAB/DAEVS/SVS/MS. 2022d. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/notas-tecnicas-vigentes/nota-tecnica-no-74-2022-cglab-daevs-svs-ms/view>> Acesso em: 02 nov. de 2023.

ARAÚJO, Ana Brígida Neves. **As doenças infecciosas e a História dos Antibióticos.** 2013. 79 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2013. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5524/1/PPG_16550.pdf> Acesso em: 28 mar. de 2023.

ARRUDA, C. J. M.; et al. **Revisão bibliográfica 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> Acesso em: 28 mar. 2023.

AURILIO, Caterina et al. Mechanisms of Action of Carbapenem Resistance. **Antibiotics**, [S.l.], v. 11, n. 3, p. 421, 21 mar. 2022. MDPI AG. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11030421>> Acesso em: 28 mar. de 2023.

AZEVEDO, Sílvia Marisa Moreira. **Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos.** 2014. 70 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG_21378.pdf> Acesso em: 28 mar. 2023.

BAPTISTA, Maria Galvão De Figueiredo Mendes. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos.** Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia - Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde, Lisboa, 2013. Disponível em: <<https://recil.ensinolusofona.pt/bitstream/10437/3264/1/Mecanismos%20de%20Resist%C3%aancia%20aos%20Antibi%C3%B3ticos%20-%20Maria%20Galv%C3%A3o%20Ba.pdf>> Acesso em: 17 jun. 2023.

BERTONCHELI, Claudia de Mello; HÖRNER, Rosmari. Uma revisão sobre metalo- β -lactamases. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S.l.], v. 44, n. 4, p. 577-599, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s1516-93322008000400005>> Acesso em: 31 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Brasil confirma primeiro caso do novo Coronavírus. 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/02/brasil-confirma-primeiro-caso-do-novo-coronavirus>> Acesso em: 28 out. de 2023.

BrCAST. Brazilian Committee Antimicrobial Susceptibility Testing.

Orientações do EUCAST para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica – 2018. Disponível em: <<https://brcast.org.br/documentos/documentos-3/>> Acesso em: 02 nov. de 2023.

CARBAPENEMASE RESISTANCE DETECTION - NG-Test® CARBA-5.

Disponível em: <<https://www.ngbiotech.com/ng-test-carba-5/#1658126971787-2015d01a-c08e>> Acesso em: 02 nov. de 2023.

CODJOE, Francis; DONKOR, Eric. Carbapenem Resistance: a review. **Medical Sciences**, [S.l.], v. 6, n. 1, p. 1-10, 21 dez. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/medsci6010001>> Acesso em: 21 out. de 2023.

COSTA, Anderson Luiz Pena da; SILVA JUNIOR, Antonio Carlos Souza. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (Unifap)**, [S.l.], v. 7, n. 2, p. 45-57, 23 ago. 2017. Universidade Federal do Amapá. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>. Acesso em: 18 jun. 2023.

DALMOLIN, Jaqueline et al. Medicamentos e fatores que afetam os resultados dos exames laboratoriais. **Brazilian Journal Of Development**, [S.l.], v. 8, n. 5, p. 35017-35030, 6 maio 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.34117/bjdv8n5-152>> Acesso em: 21 out. de 2023.

DANIEL, Cristiane. **Pesquisa De Novos Antibióticos Anti-Pseudomonas aeruginosas Utilizando Métodos In Silico.** 2020. 77 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2020. Disponível em: <https://tede.unioeste.br/bitstream/tede/5690/5/Cristiane_Daniel2020.pdf> Acesso em: 21 out. de 2023.

DEL FIOL, Fernando de Sá; et al. Consumption Trends of Antibiotics in Brazil During the COVID-19 Pandemic. **Frontiers In Pharmacology**, [S.l.], v. 13, p. 01-10, 21 mar. 2022. Disponível em: <[doi: 10.3389/fphar.2022.844818](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.844818)> Acesso em: 21 out. de 2023.

FARIA, Lucas Forato; DE GODOI, Lorena Berlofa Franco; ROMANO, Luís Henrique. **Principais mecanismos de resistência bacteriana relacionados ao uso indiscriminado de antibióticos.** Revista Saúde em Foco – Edição nº 13 – Ano: 2021. Disponível em: <<https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp->

content/uploads/sites/10001/2021/11/PRINCIPAIS-MECANISMOS-DE-RESIST%C3%80NCIA-BACTERIANA-RELACIONADOS-AO-USO-INDISCRIMINADO-DE-ANTIBI%C3%93TICOS.pdf> Acesso em: 28 mar. 2023.

FREIRE-MORAN, Laura et al. Critical shortage of new antibiotics in development against multidrug-resistant bacteria—Time to react is now. **Drug Resistance Updates**, [S.I.], v. 14, n. 2, p. 118-124, abr. 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.drug.2011.02.003>> Acesso em: 21 out. de 2023.

GALES, Ana C.; MENDES, Rodrigo E.; RODRIGUES, José; SADER, Hélio S. Comparação das atividades antimicrobianas de meropenem e imipenem/cilastatina: o laboratório necessita testar rotineiramente os dois antimicrobianos?. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.I.], v. 38, n. 1, p. 13-20, jan. 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442002000100004>> Acesso em: 07 out. de 2023.

GREER, Nickie D. Doripenem (Doribax): the newest addition to the carbapenems. **Baylor University Medical Center Proceedings**, [S.I.], v. 21, n. 3, p. 337-341, jul. 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/08998280.2008.11928422>> Acesso em: 07 out. de 2023.

GU, Xiaoxia; ZHENG, Mengzhu; CHEN, Lixia; LI, Hua. The development of New Delhi metallo- β -lactamase-1 inhibitors since 2018. **Microbiological Research**, [S.I.], v. 261, p. 127079, ago. 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.micres.2022.127079>> Acesso em: 07 out. de 2023.

GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, [S.I.], v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422010000300035>> Acesso em: 28 mar. 2023.

HOBSON, Claire Amaris et al. Klebsiella pneumoniae Carbapenemase Variants Resistant to Ceftazidime-Avibactam: an evolutionary overview. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [S.I.], v. 66, n. 9, p. 2-8, 20 set. 2022. American Society for Microbiology. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1128/aac.00447-22>> Acesso em: 02 nov. de 2023.

JORGE, Genesy Pérez; GOES, Isabella Carolina Rodrigues dos Santos; GONTIJO, Marco Tulio Pardini. Les misérables: a parallel between antimicrobial resistance and covid-19 in underdeveloped and developing countries. **Current Infectious Disease Reports**, [S.I.], v. 24, n. 11, p. 175-186, 4 out. 2022. Disponível em: <[doi:10.1007/s11908-022-00788-z](https://doi.org/10.1007/s11908-022-00788-z)> Acesso em: 02 nov. de 2023.

KAPOOR, Garima; SAIGAL, Saurabh; ELONGAVAN, Ashok. Action and resistance mechanisms of antibiotics: a guide for clinicians. **Journal Of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, [S.l.], v. 33, n. 3, p. 300, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4103/joacp.joacp_349_15> Acesso em: 28 mar. de 2023.

KATTAN, Juan Nicolas; VILLEGAS, María Virginia; QUINN, John P. New developments in carbapenems. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.l.], v. 14, n. 12, p. 1102-1111, dez. 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02101.x>> Acesso em: 02 nov. de 2023.

LAI, Chih-Cheng; CHEN, Shey-Ying; KO, Wen-Chien; HSUEH, Po-Ren. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [S.l.], v. 57, n. 4, p. 106324, abr. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106324>> Acesso em: 02 nov. de 2023.

LIMA, Camila Correa; BENJAMIM, Sandra Cristina Calixto; DOS SANTOS, Rosana Francisco Siqueira. **Mecanismo de Resistência Bacteriana Frente aos Fármacos: Uma Revisão**. Revista CuidArt, jan-jun 2017. Disponível em: <http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2017v1/15%20Artigo_Mecanismo%20resist%C3%Aancia%20bacteriana%20a%20antibi%C3%B3ticos_27-07-17.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2023.

LIMA, Taiza Maschio de; BELOTTI, Naiara Cristina Ule; NARDI, Susilene Maria Tonelli; PEDRO, Heloisa da Silveira Paro. Teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico da tuberculose. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, [S.l.], v. 8, n. 2, p. 65-76, jun. 2017. Instituto Evandro Chagas. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232017000200008>> Acesso em: 02 nov. de 2023.

LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Carbapenems. [Updated 2017 Jan 15]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548705/>> Acesso em: 07 out. de 2023.

LOUREIRO, Andressa Ribeiro; MIRANDA, Luciana Mascarenhas Bastos. **O Aumento De Prescrições De Antibióticos Durante A Pandemia Da Covid-19, E Possíveis Impactos Com Uso Indiscriminado**. 2023. 17 f. TCC (Graduação) - Curso de Curso de Farmácia, Faculdade Ages, Jacobina, 2023. Disponível em: <<https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/33559>> Acesso em: 28 out. de 2023.

MACHADO, O. V. O. et al. **Antimicrobianos - Revisão Geral para**

Graduandos e Generalistas. EdUnichristus - Editora do Centro Universitário Christus, 2019 Disponível em:

<https://www.unichristus.edu.br/uni_editoras/antimicrobianos-revisao-geral-para-graduandos-e-generalistas/>. Acesso em: 28 mar. 2023.

MASSARINE, Natália Cassago Marcos et al. How Did COVID-19 Impact the Antimicrobial Consumption and Bacterial Resistance Profiles in Brazil?

Antibiotics, [S.l.], v. 12, n. 9, p. 1374, 28 ago. 2023. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12091374>> Acesso em: 28 out. de 2023.

MCCREARY, Erin K.; HEIL, Emily L.; TAMMA, Pranita D. New Perspectives on Antimicrobial Agents: cefiderocol. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [S.l.], v. 65, n. 8, p. 4-4, 16 jul. 2021. American Society for Microbiology.

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1128/aac.02171-20>> Acesso em: 02 nov. de 2023.

MENDES, R. E. et al. Metallo-beta-lactamases. **Jornal Brasileiro De Patologia E Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 2, p. 103–113, abr. 2006. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442006000200007>> Acesso em: 31 out. 2023.

MOTA, Letícia M.; VILAR, Fernando Crivelenti; DIAS, Larissa B. A.; NUNES, Tiago F.; MORIGUTI, Julio C.. Uso racional de antimicrobianos. **Medicina (Ribeirão Preto)**, [S.l.], v. 43, n. 2, p. 164-172, 30 jun. 2010. Disponível em:

<DOI:10.11606/issn.2176-7262.v43i2p164-172> Acesso em: 06 out. de 2023.

NOSTER, Janina; THELEN, Philipp; HAMPRECHT, Axel. Detection of Multidrug-Resistant Enterobacterales—From ESBLs to

Carbapenemases. **Antibiotics**, [S.l.], v. 10, n. 9, p. 1140, 21 set. 2021.

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10091140>> Acesso em: 06 out. de 2023.

OLIVEIRA, Lucas Jahel de; SILVA, Kêmilly Souza; GONÇALVES, Ana Carolina dos Santos. **Aumento Do Uso De Antibióticos Durante A Pandemia De Covid-19 Em Cidade No Interior De Minas Gerais.** Recima21 – Revista Científica Multidisciplinar – Issn 2675-6218, [S.l.], v. 2, n. 8, p. 1-8, 15 set.

2021. RECIMA21 – Revista Científica Multidisciplinar. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.47820/recima21.v2i8.617>> Acesso em: 28 out. de 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE- OPAS. OMS publica lista de bactérias para as quais se necessitam novos antibióticos urgentemente. OPAS, Distrito Federal-BR, 2017. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/27-2-2017-oms-publica-lista-bacterias-para-quais-se-necessitam-novos-antibioticos>> Acesso em: 24 de novembro de 2021.

ORTEGA, Letícia de Lima. **Resistência bacteriana:** aquisição, mecanismos e prevenção. 2019. 46 f. TCC (Graduação) - Curso de Odontologia, Universidade

Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019. Disponível em:
<<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/201644/TCCleticiaortega.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> Acesso em: 18 jun. 2023.

PAPP-WALLACE, Krisztina M.; ENDIMIANI, Andrea; TARACILA, Magdalena A.; BONOMO, Robert A. Carbapenems: past, present, and future. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [S.l.], v. 55, n. 11, p. 4943-4960, nov. 2011. American Society for Microbiology. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1128/aac.00296-11>> Acesso em: 18 jun. 2023.

PAULA, Victor Gomes et al. Enterobactérias produtoras de carbapenemase: prevenção da disseminação de superbactérias em UTIs. **Universitas: Ciências da Saúde**, [S.l.], v. 14, n. 2, p. 1-11, 27 dez. 2016. Disponível em:
<[DOI:10.5102/ucs.v14i2.3847](https://doi.org/10.5102/ucs.v14i2.3847)> Acesso em: 18 jun. 2023.

PENIDO, C. Carbapenêmicos (beta-lactâmicos). Curso Básico De Antimicrobianos Divisão De MI – CM – FMRP-USP Disponível em:
<https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4496201/mod_folder/content/0/6.%20Carbapen%C3%AAmicos.pdf> Acesso em: 28 mar. 2023.

PEREIRA, Ana Leonor; PITA, João Rui. **ALEXANDER FLEMING (1881-1955) - Da descoberta da penicilina (1928) ao Prêmio Nobel (1945)**. Revista da Faculdade de Letras HISTÓRIA Porto, III Série, vol. 6, 2005, pp. 129-151. Disponível em:
<<https://ojs.letras.up.pt/index.php/historia/article/view/3787/3541>> Acesso em: 28 mar. 2023.

QUEIROZ, Geisiany Maria de; SILVA, Lucélia Magalhães da; PIETRO, Rosemeire Cristina Linhari Rodrigues; SALGADO, Hérica Regina Nunes. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 5, n. 3, p. 132-138, abr. 2012. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-621473>> Acesso em: 21 out. de 2023.

Rios, Vaneska Magalhães e Margarete Teresa Gottardo de Almeida. Carbapenemases: um problema em evolução. Pós-Graduação “Lato-Sensu” em Microbiologia Clínica - Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto – SP. Disponível em:
<https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Noticias_ACET/noticia_1_carbapenemases.pdf> Acesso em: 28 mar. 2023.

RUIZ-GARBAJOSA, Patricia; CANTÓN, Rafael. COVID-19: impact on prescribing and antimicrobial resistance. **Revista Española de Quimioterapia**, [S.l.], v. 34, n. 1, p. 63-68, 30 set. 2021. Disponível em: <[doi:10.37201/req/s01.19.2021](https://doi.org/10.37201/req/s01.19.2021)> Acesso em: 14 out. de 2023.

SAMPAIO, Jorge Luiz Mello; GALES, Ana Cristina. Antimicrobial resistance in

Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. **Brazilian Journal Of Microbiology**, [S.l.], v. 47, p. 31-37, dez. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.002>> Acesso em: 18 jun. 2023.

SCHERER, Carolina Boesel; BOTONI, Larissa Silveira; COSTA-VAL, Adriane Pimenta. **Mecanismos de ação de antimicrobianos e resistência bacteriana**. Medvep Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária; 2016; 4(13); 12-20. Disponível em: <<https://medvep.com.br/wp-content/uploads/2020/09/Mecanismos-de-a%C3%A7%C3%A3o-de-antimicrobianos-e-resist%C3%Aancia-bacteriana.pdf>> Acesso em: 18 jun. 2023.

SCHIRMER, Andreia Assis; BECCARIA, Camila da Silva; COSER, Hevelyn Santos. Enterobactérias Produtoras De Carbapenemase (Kpc): Alternativas Para Farmacoterapia Atual. **Revista Brasileira de Cirurgia e Pesquisa Clínica** -BJSCR, vol. 33, n.3, 2020. Disponível em: <www.mastereditora.com.br/periodico/20210207_100930.pdf> Acesso em: 18 jun. 2023.

SECO, Bruna Mara Silva. **Persistência de plasmídeos que codificam carbapenemases do tipo New-Delhi-Metalo-Beta-Lactamase**. 2016. 105 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Análises Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9136/tde-28042016-101448/publico/Bruna_Mara_Silva_Seco_original.pdf> Acesso em: 07 out. de 2023.

SILVA, Danyelle Freiria da. **Resistência A Carbapenêmicos Em Enterobacteriales**. 2020. 47 f. Curso de Especialização Vigilância Laboratorial em Saúde Pública, Instituto Adolfo Lutz, Campinas, 2020. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/12/1140609/programa-25-danyelle-freiria-da-silva.pdf>> Acesso em: 18 jun. 2023.

SILVA, Líllian O. P.; NOGUEIRA, Joseli M. R. Uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia: o aumento da resistência bacteriana pós-covid-19. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [S.l.], v. 53, n. 2, p. 185-186, abr. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.202100963>> Acesso em: 28 out. de 2023.

SMITH, K. **Opening the Black Box of Phenotypic Carbapenemase Detection**. American Society For Microbiology, 2019. Disponível em: <<https://asm.org/Articles/2019/May/Opening-the-Black-Box-Phenotypic-Carbapenemase-Det>> Acesso em: 02 nov. de 2023.

SORIANO, María Cruz; MONTUFAR, Jessie; BLANDINO-ORTIZ, Aaron. Cefiderocol. **Revista Española de Quimioterapia**, [S.l.], v. 35, n. 1, p. 31-34, 22 abr. 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.37201/req/s01.07.2022>>

Acesso em: 02 nov. de 2023.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

VÁSQUEZ-PONCE, Felipe et al. Detecting KPC-2 and NDM-1 Coexpression in *Klebsiella pneumoniae* Complex from Human and Animal Hosts in South America. **Microbiology Spectrum**, [S.l.], v. 10, n. 5, p. 0-5, 26 out. 2022. American Society for Microbiology. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1128/spectrum.01159-22>> Acesso em: 02 nov. de 2023.

ZHANEL, George G et al. Comparative Review of the Carbapenems. **Drugs**, [S.l.], v. 67, n. 7, p. 1027-1052, 2007. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200767070-00006>> Acesso em: 28 out. de 2023.

ZHU, Ying et al. Carbapenemase detection by NG-Test CARBA 5—a rapid immunochromatographic assay in carbapenem-resistant Enterobacterales diagnosis. **Annals Of Translational Medicine**, [S.l.], v. 9, n. 9, p. 769-769, maio 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-8216>> Acesso em: 02 nov. de 2023.