

## REVISÃO BIBLIOGRAFICA DE ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS

Bibliographic review of Beta-lactam antibiotics

**Camila Janaina Mangueira de Arruda<sup>1</sup>; Vanessa Felix de Almeida Siqueira<sup>1</sup>; Flávio Junior Mangueira de Souza<sup>1</sup>; Jessica Laís das Neves Silva<sup>1</sup>; Kelly Ferreira dos Santos<sup>1</sup>; Daniela Zacarias Cipriano<sup>1</sup>; Leoní Adriana de Souza Dias<sup>1</sup>; Flavio R. A. Faro<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Centro Universitário Max Planck. Indaiatuba, SP.

**Resumo:** Os Beta-lactâmicos inibem a biossíntese da parede celular bacteriana, possui maior número de antibiótico e é o mais utilizados nas infecções. São caracterizados pela presença do anel Beta-lactâmico responsável pela ação antimicrobiana e pela resistência bacteriana. A ligação do anel a outros compostos caracteriza a classe dos antibióticos beta-lactâmicos em Penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactamos. São antibióticos de ação bactericida, inibem a síntese do peptidoglicano presente na parede celular bacteriana, os beta-lactâmicos apresentam baixa toxicidade, possuem ampla margem terapêutica e tem amplo espectro de ação. A farmacologia desses antimicrobianos é complexa envolve conhecimento farmacocinético, farmacodinâmico, microbiológico, indicações, resistência bacteriana, espectro de ação e por isso escolhemos essa classe de antimicrobianos como objeto de pesquisa. A metodologia de pesquisa do presente estudo concentrou-se em consultas a artigos científicos no banco de dados Scielo, Google acadêmico e livros da biblioteca do Centro Universitário Unimax.

**Palavras-chave:** Beta-lactamicos; Antimicrobiano; Anel Betal-lactâmico.

**Abstract:** Beta-lactams inhibit bacterial cell wall biosynthesis, have a higher number of antibiotics and are the most used in infections. They are characterized by the presence of the Beta-lactam ring responsible for the antimicrobial action and bacterial resistance. Ring binding to other compounds characterizes the class of beta-lactam antibiotics in Penicillins, cephalosporins, carbapenems and monobactates. They are antibiotics of bactericidal action, they inhibit the synthesis of the peptidoglicano present in the bacterial cell wall, the beta-lactamics present low toxicity, they have wide therapeutic margin and it has broad spectrum of action. The pharmacology of these antimicrobials is complex involving pharmacokinetic, pharmacodynamic, microbiological knowledge, indications, bacterial resistance, action spectrum and therefore we chose this class of antimicrobials as the object of research. The research methodology of the present study focused on queries to scientific articles in the database Scielo, Google academic and books of the library of the University Center Unimax.

**Keywords:** Beta-lactams; Antibiotics; Betal-lactam ring.

### Introdução

As doenças infecciosas bacterianas é um grave problema a sociedade, não pela rápida propagação mas também pela sua alta mortalidade e para tratar essas infecções utiliza-se os antibióticos. Atualmente o armamento terapêutico que age contra as infecções bacterianas são constituídos por moléculas que inibem o crescimento ou tem

ação destrutiva das bactéria. São moléculas com especificidade antibacteriana incapazes de prejudicar a célula do homem, mas os antibióticos quando usados por um longo tempo e em altas doses pode prejudicar as células humanas.

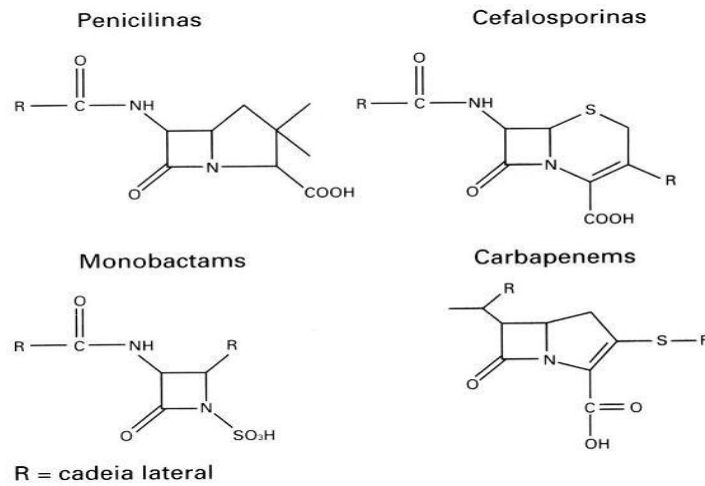
Essa família de antibióticos são os mais utilizados no tratamento das infecções bacterianas, por isso será o objeto de pesquisa desse trabalho.

Em 1928 Alexander Fleming descobre o antibiótico, a penicilina. A penicilina é um antibiótico beta-lactâmico de baixa toxicidade, com essa descoberta acreditou-se que as doenças infecciosas havia acabado, mas o aparecimentos de bactérias como *S. aureus* que produzia beta-lactamases mostrou ao contrário, essas bactérias inativavam as enzimas tornando os antibióticos ineficazes.

O tratamento com os antibióticos veio demonstrar que o consumo indiscriminado promove o desenvolvimento de bactérias resistentes, a farmacologia desses antibióticos é complexa, pois exige conhecimento farmacocinético, farmacodinâmico, composição química.

## **Química**

Os beta-lactâmicos são antimicrobianos que se caracterizam por conter o anel beta-lactâmico em sua estrutura, é uma classe muito importante devido sua baixa toxidade e alta eficácia terapêutica. O anel beta-lactâmico é responsável pela inibição da parede celular bacteriana, é o principal responsável pelo mecanismo de ação dessa classe de antibióticos. O Anel-beta-lactâmico é composto por três átomos de carbono e um de Nitrogênio, mas para que tenha atividade ele deve estar ligado a um radical presente na estrutura química, geralmente outro anel. O que diferencia esses antimicrobianos é o anel ao qual os beta-lactâmicos se ligam classificando-se em Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenêmicos e Monobactâmicos, alterações químicas em cada grupo modificam as características dos antibióticos como afinidade por receptor, espectro de ação, e diferentes formas de resistência desenvolvidas pelas bactérias. Na figura 1 observa-se a estrutura química de cada classe da subfamília dos Beta-Lactamicos.

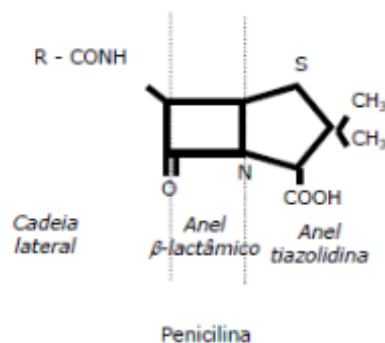


**Figura1.** Principais beta-lactâmicos. Disponível em: <[http://www.icb.usp.br/bmm/mariojac/index.php?option=com\\_content&view=article&id=47&Itemid=57&lang=br](http://www.icb.usp.br/bmm/mariojac/index.php?option=com_content&view=article&id=47&Itemid=57&lang=br)>. Acesso em: 13 Out. 2018.

Apesar de todas as estruturas possuírem um anel beta-lactâmico a química é diferente e pode conter diversas cadeias, o anel beta-lactâmico se funde ao outro anel presente na estrutura criando cada grupo dessa família e diferenciando o mecanismo de ação e outras características de cada classe. Nas penicilinas o anel Beta-lactâmico se funde com o anel tiazolidina, nas cefalosporinas o anel é o dihidrotiazina, nos Carbapenems é o pirrólico. Os Monobactamicos não possuem outro anel em sua estrutura química, é monocíclico e caracterizado por conter o grupo 2-oxoazetidina-1-sufônico.

## Penicilinas

A penicilina foi o primeiro antimicrobiano utilizado em ser humano, e ainda são os mais utilizados na terapêutica nos dias de hoje. Na figura 2 observa-se a estrutura química da Penicilina



**Figura 2.** Estrutura das Penicilinas. Disponível em: <<https://www.portaled.com.br/especialidades-da-pediatria/alergia-e-imunologia/alergia-aos-beta-lactamicos-a-visao-do-especialista>>. Acesso em: 13 Out. 2018.

A Penicilina é produzida por um fungo chamado *Penicillium chrysogenum*, adicionando-se ao meio de cultura compostos como o ácido fenilacético são desenvolvidos diferentes antimicrobianos como a Penicilina G, e ao adicionar o ácido fenoxiacético obtém-se a Penicilina V. A penicilina tem atividade contra inúmeros bacilos e bactérias Gram-negativos e Gram positivos, mas tem desvantagens como sua rápida eliminação do organismo e principalmente ser vulnerável a ação das beta-lactamases.

Afim de tornar a Penicilina resistente as beta-lactamases pesquisadores descobriram na molécula do antibiótico o ácido 6-aminopenicilânico (6-APA), um composto químico fundamental na molécula da Penicilina, o ácido penicilânico é o núcleo formador das penicilinas. Para formar várias famílias de penicilinas adicionam-se a molécula do 6-APA em diferentes grupos químicos, dotados de novas propriedades físico-química, farmacológicas e terapêuticas. Através da manipulação química da molécula original foram corrigidos tais aspectos negativos, como espectro antibacteriano limitado e inativação na presença de suco gástrico e de beta-lactamase de algumas bactérias. As classes das Penicilinas são divididas em;

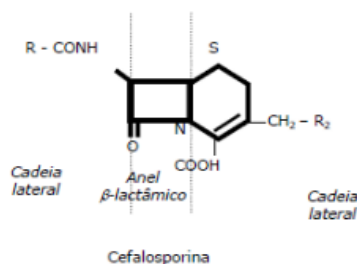
**Benzilpenicilinas:** Dentro dessa classe temos as Penicilinas G cristalina e Penicilinas V.

**Aminopenicilinas:** Nessa classe temos Amoxicilinas e Ampicilinas

**Penicilinas resistente as Beta-Lactamases:** Neste grupo encaixam-se as Meticilina e Oxacilina.

### **Cefalosporina**

O grupo da cefalosporinas é grande e são divididos em gerações, cinco no total, são classificados de acordo com o espectro de ação. Possui em sua molécula o ácido 7-aminocefalosporânico (7-ACA), fazendo uma união ao anel di-hidrotiazínico presente em sua estrutura, são muito parecidos ao ácido 6-aminopenicilina presente nas Penicilinas. Após a descoberta do 7-ACA assim como na penicilina foi importante para a expansão de compostos semi - sintéticos com melhores características. É possível observar na figura 3 a estrutura química da Cefalosporina.



**Figura 3.** Estrutura da Cefalosporina. Disponível em:

<<https://www.portaled.com.br/especialidades-da-pediatria/alergia-e-imunologia/alergia-aos-beta-lactamicos-a-visao-do-especialista>>. Acesso em: 13 Out. 2018.

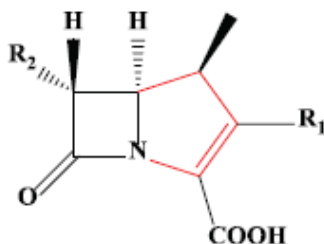
Dependendo do espectro de ação e do composto químico adicionado na molécula da Cefalosporina elas são divididas em 5 grupos, classificadas em 1º, 2º, 3º, 4º e 5º geração. Na tabela 1 pode-se observar as gerações e espectro de ação da Cefalosporina.

**Tabela 1.** Gerações, exemplos e espectro de ação da Cefalosporinas

GRUPO	EXEMPLO	ESPECTRO DE AÇÃO
1º GERAÇÃO	Cefalotina Cefaloridina Cefradina Ceradroxil Cefazolina Cefalexina Cefatrizina	Tem ação contra algumas espécies de <i>Staphylococcus</i> e <i>Streptococcus</i> , também eficazes contra <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Proteus mirabilis</i>
2º GERAÇÃO	Cefamandol Cefaclor Cefuroxima Cefonicida Cefoxitina Cefotetan	Mais eficaz contra bactérias Gram-negativas produtoras de beta-lactamases;
3º GERAÇÃO	Cefotaxima Cefsulodina Ceftazidima Cefoperazona Ceftiaxona Cefixima	Bactérias Gram-negativo e Gram-positivo. Usados em infecções hospitalares
4º GERAÇÃO	Cefepime Cefpiroma	Mesma atividade contra Gram-negativas, e mais potentes para Gram-positivas do que os de terceira geração. Mais resistentes à degradação por beta-lactamases
5º GERAÇÃO	Ceftaroline Ceftobiprole	Tem ação contra estafilococos meticilino-resistentes

## Carbapenemos

Trata-se de um antibiótico de amplo espectro, resistente a muitas bactérias produtoras de Beta- lactamases, são utilizados em infecções causadas por bactérias produtoras de beta-lactamases de amplo espectro. Os Carbapenemos apresenta resistência contra a hidrólise das beta-lactamases se tornando uma opção de antibiótico importante no combate a infecções causadas por bactérias resistentes.

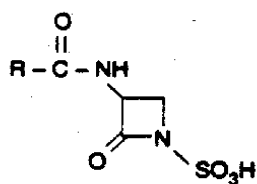


**Figura 4.** Estrutura dos Carbapenens. Disponível em: <[https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG\\_21378.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG_21378.pdf)>. Acesso em 13 Out. 2018

Observar-se na figura 4 que a estrutura química dos carbapenens possui uma cadeia pentacíclica insaturada ligada a um átomo de carbono que caracteriza o anel carbapenema ligado ao anel beta-lactâmico diferente dos outros representantes da família, os Carbapenens também são caracterizados pela presença de uma cadeia hidroxietila em sua composição. O uso indiscriminado dessa classe de antibiótico provocou o aumento no números de bactérias resistentes, essas bactérias desenvolvem uma enzima que hidrolisam a maioria dos beta-lactâmicos chamada carbapenemases, as bactéria que produzem essas enzimas tem grande poder de disseminação aumentando assim as famílias de bactérias resistentes a esses antibióticos.

## Monobactâmicos

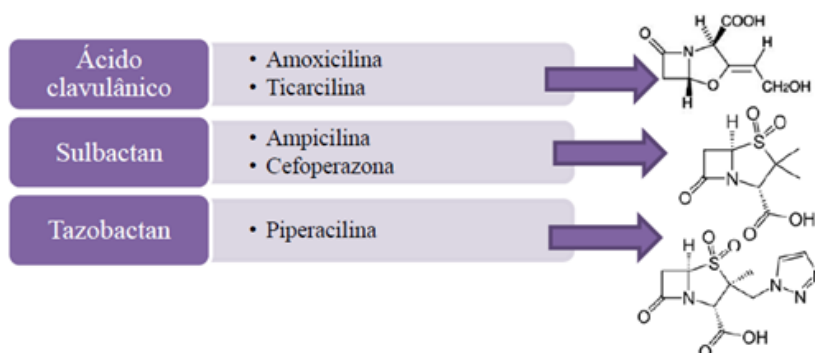
São fármacos com um anel B-lactâmico monocíclico, o espectro de atividade limita-se a bastonetes gram-negativos aeróbios, não apresentam nenhuma atividade contra bactérias Gram-positivos, observa-se a estrutura química na figura 5.



**Figura 5.** Estrutura química dos Monobactâmicos. Disponível em: <http://cmgm.stanford.eduq/biochem200/04Theriot/04Theriot.htm>. Acesso em: 11 Nov. 2018  
Os monobactâmicos não possuem amplo espectro de ação, após a descoberta do ácido 3-aminobactâmico (3-AMA), foi possível desenvolver antibióticos semi - sintético com maior ação antibacteriana.

### Inibidores das Beta-lactamases

São compostos químicos adicionados aos antibióticos capazes de inibir a ação da beta-lactamase, são estruturas semelhantes as Penicilinas, possuem ligação amida e possuem uma cadeia lateral modificada apresentando uma estrutura bicíclica, características que permitem aos inibidores ligar-se as beta-lactamases e inativar a enzima, restaurando a atividade principal do antibiótico. A figura 6 demonstra esses inibidores suas estruturas químicas e os antibióticos que são associados.



**Figura 6.** Inibidores das beta-lactamases, antibióticos associados e estrutura química. Disponível em: < [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG\\_21378.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG_21378.pdf)>. Acesso em: em 13 Out. 2018

### Mecanismo de ação

Para tratar uma infecção é importante que o antimicrobiano exerça seu efeito na célula bacteriana, e não prejudique as células do homem. Para desenvolver um antibiótico é importante saber as diferenças dos tipos de células, para que tenha ação somente na célula bacteriana. Os seres vivos são divididos em procarióticas e eucariotas, as células humanas e as bactérias fazem parte desse grupo. As procariotas são estruturas simples, não possuem membrana nuclear, não possui núcleo nem organelas, estruturas presentes nas células humanas. Mas ao contrário da célula humana possuem parede celular, um revestimento celular externo que apresenta em sua estrutura uma molécula chamada de peptidoglicano. Os beta-lactâmicos atuam em específico nessa molécula presente na parede celular da bactéria, os antibióticos dessa classe interferem na síntese do peptidoglicano, que é um componente importante para a sobrevivência da bactéria, esse

componente não é encontrado na célula humana. As bactérias que possuem maior teor de peptidoglicano na parede celular são coradas de roxo na técnica de coloração de Gram, e classificadas como Gram positivas, as que possuem menos teor são coradas de vermelho e classificadas como Gram negativas. A técnica de coloração de Gram é de extrema importância, pois condicionam o espectro de ação dos antibióticos.

### **Farmacocinética**

A farmacocinética estuda como o fármaco age dentro do corpo, como a absorção, distribuição, metabolização e excreção do fármaco. Mas para acontecer todas essas fases tem a principal que é a liberação do fármaco, onde o fármaco se liberta da sua forma farmacêutica, é uma fase muito importante que influencia todo o processo. Após o fármaco ser liberado ele passa então pelas 4 fases, absorção, distribuição, metabolização e excreção.

Absorção é a passagem do fármaco da via de administração para via sistêmica através de membranas biológicas, como as membranas do organismo são compostas por porções hidrofílicas e lipofílicas, então a solubilidade do fármaco é um dos fatores mais importantes.

Os Beta-lactâmicos em sua grande maioria são ácidos fracos, são absorvidos facilmente em pH mais baixo, são lipossolúveis, tendo fácil absorção. Este grupo de antibiótico atravessa a membrana plasmática por transporte ativo ou difusão passiva.

Distribuição é a passagem do fármaco da corrente sanguínea para os locais de ação. A distribuição é determinada pelas características químicas que apresenta, pela forma que se relaciona com os tecidos e sangue. As proteínas plasmáticas e a lipossolubilidade do fármaco influenciam a sua distribuição. Quando os antimicrobianos se ligam as proteínas eles se tornam mais hidrossolúveis, aumentando sua capacidade de dispersão pelo organismo, nos beta-lactâmicos essa ligação pode variar. Quando os Beta-lactâmicos corre pela corrente sanguínea ele pode chegar a todos os pontos do organismo em diferentes concentrações. Esses antimicrobianos tem facilidade para atravessar a barreira placentária, já a barreira hemato-encefálica as cefalosporinas de 3º e 4º geração e os monobactâmicos sempre atravessam, a penicilina só consegue atravessar essa barreira quando ela encontra-se inflamada.



Metabolismo é o processo de inativação do fármaco, esse processo também é conhecido como biotransformação e ocorre no fígado, baço, pâncreas, rins. Ocorre em duas fases.

Fase I: Reações de oxidação e redução;

Fase II: Reações de conjugação e hidrólise.

Antibióticos com alta solubilidade são facilmente excretados, os beta-lactâmicos se mantem em sua forma ativa até sua eliminação isso quer dizer que em sua grande maioria não sofrem metabolização, com exceção das cefalosporinas 1º G que sofre desacetilização, os carbapenems que são inativados no rim, e as penicilinas que são transformadas em ácido penicilóico. Os Beta-lactamicos em sua grande maioria são eliminados pelos rins após filtração glomerular.

### **Espetro de ação antibacteriano**

Em sua maioria os beta-lactamicos tem ação contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. As Penicilinas V e G tem ação contra bactérias Gram-positivas, as Aminopenicilinas tem atividade estendida aos bacilos Gram-negativos. Muitos anaeróbicos são sensíveis a penicilina.

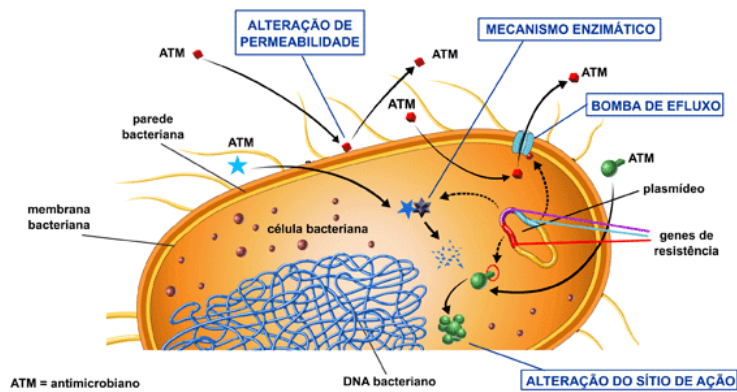
As Cefalosporinas aumentam o espectro de ação da Penicilina, incluindo os bacilos Gram-negativos aeróbicos neste grupo pode existir variações por ser dividido em gerações, e por ser resistente ou não as beta-lactamases.

Os Carbapenemicos possuem maior espectro de ação, tem ação em bactérias Gram-positivas e negativas.

As monobactâmicos são ativos na maioria das bactérias Gram-negativas, mas não tem ação contra infecções causadas por bactérias Gram-positivo e bactérias anaeróbias.

### **Resistencia aos beta-lactâmicos**

A resistência aos antimicrobianos podem ser desenvolvidas de várias formas, mas no caso dos Beta-lactâmicos as bactérias desenvolveram 4 formas diferentes de resistência, demonstrados na figura 7.



**Figura 7.** Tipos de resistências desenvolvidas pelas bactérias aos antimicrobianos. Disponível em:

[http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo3/mec\\_animacao.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mec_animacao.htm). Acesso em 01 Nov. 2018.

**Mecanismo enzimático:** é o mais importante mecanismo de resistência bacteriana, pois desenvolvem enzimas que inativam ou modificam a estrutura química do antimicrobiano os tornando inativos.

**Alteração da Permeabilidade:** A permeabilidade da membrana bacteriana é de extrema importância para que o antimicrobiano tenha seu efeito, as bactérias tem a capacidade de alterar a permeabilidade da membrana celular e assim bloquear a penetração do antibiótico impedindo que chegue em seu local de ação.

**Alteração do sitio de ação:** essa alteração impede o efeito desejado do antimicrobiano, envolve alteração de estrutura de proteínas envolvidas no transporte, e alterações de proteínas importante que ativam e inativam os fármacos.

**Bomba de Efluxo:** esse mecanismo retira o antimicrobiano do meio intracelular, impedindo a ação do fármaco em seu local de ação.

O uso indiscriminado de antibióticos desenvolvem cada vez mais bactérias resistentes, diminuindo as opções e eficácia terapêutica, tornando-se necessário a pesquisa de novas moléculas.

## Uso clínico

Para tratar uma infecção é necessário que seja observado o microrganismo causador, a dose administrada, posologia, a via a ser administrada, o tempo do tratamento e pôr fim a escolha do antibiótico. Para tratar uma infecção é importante que o antibiótico seja o indicado, as infecções que utilizam os Beta-lactâmicos são amplas, essa família de

antibiótico além do amplo espectro de ação alguns desses antimicrobianos são capazes de penetrar a barreira hemato-encefálica, são excretados via renal e tem boa distribuição nos fluidos corporais. Na tabela 2 pode-se visualizar alguns antibióticos e suas indicações.

**Tabela 2.** Indicação de alguns beta-lactâmicos

<b>Antibiótico</b>	<b>Indicação terapêutica</b>
Amoxicilina	Endocardite bacteriana, úlcera, associação com outros antibióticos e inibidores da secreção ácida gástrica
Ampicilina	Infeções respiratórias, bronquite, otite, sinusite, infecções urinárias, infecções devidas algumas estirpes de Salmonella. Gonorreia.
Cefaclor	Infeções causadas por bactérias Gram-positivo e Gram-negativo, infecções urinárias, faringites, sinusites, infecções respiratórias, infecções de pele e amigdalites. O Cefaclor apresenta uma boa atividade contra o <i>H. influenzae</i> .
Cefotaxima	Infeções graves causadas por bactérias Gram-negativo multirresistentes, meningites bacterianas devidas a Gram-negativo
Aztreonamo	Infeções graves causadas por bactérias Gram-negativo.
Imipenemo	Infeções graves causadas por microrganismos multirresistentes Gram-positivo, Gram-negativo ou anaeróbios.
Amoxicilina com ácido clavulânico	Infeções respiratórias, bronquite, otite, sinusite, infecções urinárias, pode ser útil no tratamento de infecções respiratórias por <i>H. influenzae</i> resistentes à ampicilina/amoxicilina.

---

Benzilpenicilina Benzatínica	Infeções causadas por <i>Streptococcus pyogenes</i> , sífilis e febre reumática.
Benzilpenicilina Potássica	Infeções como faringite, amigdalite, otite média, pneumonia, endocardite estreptocócica e meningite meningocócica ou pneumocócica

---

### Discussões

Os Beta-Lactâmicos é uma ampla classe de antibióticos, que inclui os Carbapenens, Penicilinas, Monobactâmicos e as Cefalosporinas, sendo a classe mais utilizada nos dias de hoje. Esses antibióticos possuem complexa farmacologia, são lipossolúveis e por isso possui fácil absorção, esses antibióticos podem chegar em todos os pontos do organismo em diferentes concentrações por penetrarem facilmente as membranas plasmáticas. Mas cada um desse antibióticos possuem diferentes indicações, as Cefalosporinas de 3º e 4º geração por exemplo tem a capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica e por isso são indicados para o tratamento de Meningites bacterianas, são muito utilizados em infecções hospitalares, as Penicilinas é o antimicrobiano mais utilizado dentro dessa classe, possui baixa toxicidade, na família das Penicilinas temos a Amoxicilina e a Ampicilina que são indicadas para tratar doenças como infecções urinárias, infecções respiratórias, infecções de garganta, Otites, Pneumonia, Septicemia entre outras, dentro das Penicilinas existe a Amoxicilina com Ácido Clavulânico que é indicada para o tratamento de infecções respiratórias causadas por *H. Influenzae* que são resistentes as Amoxicilina e Ampicilina, já os Carbapenens são antibióticos de espectro estendido sendo ativos contra bactérias produtoras de Beta-lactamases, essa classe possui uma resistência a hidrolise causada pela enzima bacteriana por isso são indicados para graves infecções causada por bactéria resistentes. Os Beta-lactâmicos também são responsáveis pelo desenvolvimento da resistência bacteriana, o uso indiscriminado desses antimicrobianos faz com que a bactéria desenvolva uma enzima capaz de hidrolisar o anel presente na estrutura desses fármacos, diminuindo sua eficácia.

## Conclusão

Os Beta-lactâmicos é a classe de antibiótico mais utilizada nos dias de hoje, devido seu espectro, indicações clínicas e características farmacocinéticas, são antimicrobianos capazes de penetrar barreira placentária e hemato-encefálica, mas o uso indiscriminado desses antibióticos desde sua descoberta vem diminuindo drasticamente sua eficácia, trazendo o risco a sociedade de ficar sem antimicrobianos eficientes. O maior problema é o surgimento de bactérias resistentes a essa classe de antibióticos, devido a esse aumento os antibióticos que existem no mercado não são capazes de combater essas bactérias, principalmente quando são Gram-negativas. É de extrema importância a orientação dos profissionais de saúde a população do uso correto e racional dos antibióticos.

## Referências

- AZEVEDO, Silvia Marisa Moreira. **Farmacologia dos antibióticos beta-lactâmicos**, 2014. Disponível em: <[https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG\\_21378.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG_21378.pdf)>. Acesso em 13 Out. 2018.
- BRUNTON, Laurence; CHABNER, Bruce; KNOLLMAN, Bjorn. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12º. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- KADOSAKI, Líria Leimy; SOUZA, Sara Falcão; BORGES, Jaqueline C. M. **Análise do uso e da resistência bacteriana aos antimicrobianos em nível hospitalar**. Disponível em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-2-1.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2017.
- KATZUNG, Bertran G; MASTERS, Susan B; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia básica e clínica**. 12º. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
- LOUREIRO, Rui João. et al. **O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução**. Disponível em: <<http://www.elsevier.pt/pt/revistas/-323/artigo/o-uso-antibioticos-e-as-resistencias-bacterianas-breves-S087090251500067X>>. Acesso em: 02 Out. 2018.
- MACIEL, Bruna Calil; MATOS, Liliana P. V.; **A bactéria multirresistente Klebsiella Pneumoniae Carbapenamase (KPC)**, Disponível em: file:///C:/Users/Home/Downloads/553-2077-1-SM%20(7).pdf. Acesso em: 03 Out. 2018.
- MENEZES, Joana M. R.; PORTO, Maria L. S.; PIMENTA, Carla L. R. M. **Perfil da infecção bacteriana em ambiente hospitalar** 2016. Disponível em: <<https://rigs.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewFile/15027/12746>>. Acesso em: 02 nov. 2017.
- RIBEIRO, Marcelo. **As principais bactérias de importância clínica e os mecanismos de resistência no contexto das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS)**, 2016. Disponível em: <<http://seer.umc.br/index.php/revistaumc/article/view/13>>. Acesso em: 11 nov. 2018.
- SEIBERT, Gabriela. **Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Klebsiella pneumoniae carbapenemase em um hospital escola**, 2014. Disponível em: <[https://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/3131-282-286\\_port](https://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/3131-282-286_port)>. Acesso em: 02 nov. 2017.

SANTOS, Neusa de Queiroz. **A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar**, 2004. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=71409807>. Acesso em: 11 nov. 2017.

SALES, Vanessa. et al. **Análise microbiológica de superfícies inanimada de uma unidade de terapia intensiva e a segurança do paciente**, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.12707/r///1293>>. Acesso em: 07 nov. 2017.

SOARES, Valéria Martins. **Emergência de Klebsiella pneumoniae produtora de carbapenemase (KPC) em um hospital terciário**. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo>>. Acesso em: 16 nov. 2017.

SILVA, Penildon **Livro de Farmacologia**. 8°. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.