

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Farmácia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Detecção rápida de resistência às polimixinas em Enterobactérias

Graziela Ávila Dias

Porto Alegre, julho de 2017.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Farmácia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de
Farmácia

Detecção rápida de resistência às polimixinas em Enterobactérias

Graziela Ávila Dias

Prof. Dr. Afonso Luís Barth
Orientador

Ms Tanise Vendruscolo Dalmolin
Coorientadora

Porto alegre, julho de 2017.

1 Este trabalho foi escrito segundo as normas da revista “Brazilian Journal
2 of Microbiology”. Para melhor entendimento do artigo, este se apresenta a
3 seguir na língua portuguesa.

4

5 **Detecção rápida de resistência às polimixinas em Enterobactérias**

6 Running title: Testes rápidos fenotípicos para polimixinas

7
8 Graziela Ávila Dias¹, Tanise Vendruscolo Dalmolin^{2,3}, Afonso Luís Barth^{1,2,3*}

9
10 ¹Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
11 (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

12 ²Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade
13 Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

14 ³Laboratório de Pesquisa em Resistência Bacteriana - LABRESIS, Centro de
15 Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto
16 Alegre, RS, Brasil.

17 *Autor correspondente: Telefone: (+55) 51 3359-8607. E-mail:
18 albarth@hcpa.edu.br

19

20 **RESUMO**

21 O número de infecções causadas por Enterobactérias resistentes as
22 polimixinas está aumentando mundialmente. O teste de referência
23 recomendado para avaliação do perfil de suscetibilidade das polimixinas é a
24 microdiluição em caldo, porém é necessário em torno de 24 horas para a
25 obtenção dos resultados. Recentemente, foi desenvolvido o Teste Rápido NP
26 Polimixinas, o qual detecta o crescimento bacteriano na presença de uma
27 concentração definida de polimixinas, baseado no metabolismo da glicose e,
28 consequente, mudança de cor de um indicador de pH, sendo que os resultados
29 do teste podem ser obtidos em até 4 horas. Neste estudo, o desempenho do
30 teste rápido NP polimixinas foi avaliado em 168 isolados clínicos de
31 enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, dos quais, 92 eram
32 resistentes às poliximinas e 76 eram sensíveis. A sensibilidade e especificidade
33 do Teste Rápido NP Polimixinas (com colistina ou polimixina B) foi de 97,9% e
34 97,4% respectivamente. A maioria dos resultados obtidos no estudo (86%) foi
35 após 2 horas. Os dados deste estudo indicaram que o Teste Rápido NP
36 Polimixinas apresentou ótimo desempenho sendo uma metodologia muito mais
37 rápida que o teste de referência. Além do prazo para a obtenção do resultado
38 diminuir significativamente, o Teste Rápido NP Polimixinas deve apresentar
39 menor custo, bem como ser menos trabalhoso que a determinação da
40 Concentração Inibitória Mínima (CIM) por microdiluição em caldo.

41 **Palavras-chaves:** Enterobacteriaceae; teste rápido; resistência; polimixinas.

42

43 INTRODUÇÃO

44 As enterobactérias estão entre os principais patógenos causadores de
45 doenças em seres humanos, podendo causar infecções comunitárias e
46 hospitalares, disseminando-se facilmente entre os seres humanos.¹

47 Dentre os antimicrobianos utilizados para o tratamento de infecções
48 graves causadas por enterobactérias resistentes a múltiplos fármacos,
49 destacam-se os carbapenêmicos.² Atualmente, esse tratamento vem sendo
50 ameaçado pela disseminação de enterobactérias resistentes aos
51 carbapenêmicos (ERC), tornando as opções terapêuticas restritas. Dentre as
52 alternativas terapêuticas para ERC têm-se as polimixinas B e E (também
53 conhecida como colistina), porém, acredita-se que com o aumento de seu uso,
54 o risco de emergência da resistência a esses antimicrobianos torna-se
55 inevitável.³⁻⁵

56 As polimixinas são antibióticos polipeptídeos catiônicos de amplo
57 espectro que interagem com lipopolissacarídeos (LPS) e fosfolipídios da
58 membrana celular externa de bactérias Gram-negativas. Normalmente, a
59 resistência às polimixinas está relacionada à modificações na porção lipídica A
60 do LPS bacteriano, levando a uma redução na interação eletrostática catiônica
61 devido à adição de grupos carregados positivamente tais como 4-amino-4-
62 desoxi-L-arabinose (L-Ara4N) e fosfoetanolamina (pEtN).⁶ A resistência as
63 polimixinas também pode ser explicada por mutações cromossomais nos
64 sistemas que regulam as alterações dos LPS bacterianos: PhoP-PhoQ
65 (PhoPQ) e PmrA-PmrB (PmrAB) e em *Klebsiella pneumoniae* por alterações no
66 gene *mgrB*.^{6,7}

67 Em adição, recentemente, Liu e colaboradores descreveram, pela
68 primeira vez, a resistência às polimixinas mediada por gene de localização
69 plasmidial, denominado *mcr-1* (*mobile colistin resistance*). Este gene codifica
70 uma fosfoetanolamina transferase à qual catalisa a adição de pEtN ao lipídio A,
71 levando a uma diminuição na afinidade da polimixina ao LPS.^{4,6}

72 Para a determinação da suscetibilidade às polimixinas, a técnica de
73 referência é a microdiluição em caldo, porém essa técnica demanda um longo
74 período de tempo, sendo que o resultado só pode ser obtido em 24 horas após
75 o isolamento bacteriano. Outras técnicas já foram propostas como difusão em
76 disco e testes de gradiente de difusão (E-test), contudo mostraram-se
77 demoradas e inadequadas, devido à fraca difusão das moléculas das
78 polimixinas em ágar, ocasionando uma baixa sensibilidade.⁵

79 O desenvolvimento de métodos rápidos que garantam a detecção da
80 resistência às polimixinas é fundamental para orientar os médicos na seleção
81 do tratamento adequado para os pacientes.^{8,9} Considerando a real urgência em
82 obter resultados rápidos e satisfatórios, foi desenvolvido um teste, denominado
83 Teste Rápido NP Polimixinas. Este teste consiste na detecção do crescimento
84 bacteriano na presença de uma concentração definida de polimixina (polimixina
85 B ou colistina), baseado no metabolismo do carboidrato (glicose). A formação
86 ácida associada ao metabolismo da glicose pode ser observada através da
87 mudança de cor de um indicador de pH e os resultados do teste NP podem ser
88 alcançados em até 4 horas.⁵

89 Devido aos escassos estudos sobre o Teste Rápido NP Polimixinas na
90 literatura, este estudo tem como objetivo avaliar o desempenho deste método
91 na detecção da resistência às polimixinas em Enterobacteriaceae.

92 **MATERIAIS E MÉTODOS**

93 *Amostras bacterianas*

94 Foram utilizados um total de 168 isolados provenientes de estudos de
95 vigilância, dos quais 158 eram de origem humana¹⁰ e 10 isolados de origem
96 animal.¹¹ Estes isolados foram submetidos à técnica de PCR Multiplex Real-
97 time para detecção genotípica de carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48-like,
98 GES, VIM, IMP)¹² e do gene que confere resistência à colistina (*mcr-1*).⁴

99 *Perfil de suscetibilidade*

100 A suscetibilidade às polimixinas foi determinada pelo método de
101 microdiluição em caldo Mueller Hinton cátion ajustado e interpretado de acordo
102 com as diretrizes do Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade
103 Antimicrobiana (EUCAST). Isolados que apresentaram concentração inibitória
104 mínima (CIM) para colistina e/ou polimixina B ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ foram considerados
105 sensíveis e CIM >2 $\mu\text{g/mL}$ foram considerados resistentes.¹³

106 *Teste Rápido NP Polimixinas*

107 Ambos os antibióticos, polimixina B e sulfato de colistina foram utilizados
108 para avaliar o desempenho do Teste Rápido NP Polimixinas quando
109 comparado com a técnica de referência – microdiluição em caldo. O teste
110 utiliza três soluções: a primeira e a segunda são soluções estoques de sulfato
111 de colistina (0,2 mg/mL) e polimixina B (0,2 mg/mL), respectivamente. A
112 terceira solução é denominada solução rápida NP e contém 2,5% de pó de
113 Mueller-Hinton cátion ajustado, 0,005% de indicador vermelho de fenol e 1% de
114 D(+)-glicose.⁵

115 Para a realização do teste com os isolados clínicos, foram misturadas as
116 soluções estoques de cada antibiótico (polimixina B e colistina) com a solução

117 NP em uma proporção de 1: 40, obtendo assim, o antibiótico diluído contendo
118 5µg/mL de sulfato de colistina e polimixina B, respectivamente.⁵

119 O inóculo bacteriano foi padronizado em 3,0-3,5 da escala de McFarland
120 ($\approx 10^9$ UFC/mL) em cloreto de sódio (NaCl) 0,85%. Para realização do teste
121 foram utilizadas placas de poliestireno de 96 poços e, para cada isolado, um
122 volume de 50 µL da suspensão bacteriana foi inoculada em 3 poços distintos:
123 1) Poço somente com 150 µL da solução rápida NP (sem antibióticos), 2) Poço
124 com 150 µL do sulfato de colistina diluído e 3) Poço com 150 µL de polimixina
125 B diluído. A concentração bacteriana final foi de $\approx 10^8$ UFC/mL em cada poço e
126 a concentração final de sulfato de colistina e polimixina B foi 3,75 µg/mL,
127 respectivamente.⁵

128 Concomitantemente ao teste dos isolados clínicos, foram avaliados um
129 controle positivo (amostra com resistência à colistina), um controle negativo
130 (*Escherichia coli* ATCC 25922- sensível à colistina) e controle do meio (NaCl
131 em substituição da suspensão bacteriana). A placa foi incubada por até 4 horas
132 à $35^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$, com a primeira leitura após os primeiros 15 minutos e após a
133 cada hora, até totalizar 4 horas.⁵

134 O teste foi considerado positivo (polimixina resistente) quando o isolado
135 cresceu na presença de colistina e polimixina B, mudando a coloração do poço
136 contendo o antibiótico da cor laranja para amarela, exatamente a mesma cor
137 do poço contendo somente solução rápida NP sem o antibiótico. Isto indica o
138 metabolismo da glicose e, então, o crescimento da bactéria. O teste foi
139 considerado negativo (polimixina sensível) quando o isolado não cresceu na
140 presença dos antibióticos (a cor permaneceu laranja).⁵

141 As amostras com resultados discrepantes entre o Teste Rápido NP
142 Polimixinas e microdiluição em caldo tiveram os testes repetidos em mais duas
143 oportunidades.

144 **RESULTADOS**

145 Para a determinação do desempenho do Teste Rápido NP Polimixinas,
146 foram avaliados 168 isolados, dos quais 92 eram resistentes às polimixinas e
147 76 eram sensíveis. Dentre os isolados resistentes (CIM entre 4 e >64 µg/mL), a
148 maioria era *K. pneumoniae* (n=71) e 17 isolados eram das espécies *Morganella*
149 *morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri* e *Serratia marcescens*, que
150 apresentam resistência intrínseca às polimixinas. Dois isolados de *K.*
151 *pneumoniae* produtores da enzima KPC, com CIM de 4 µg/mL e 32 µg/mL,
152 apresentaram resultados falso-negativos quando comparados ao teste
153 referência (Tabela 1).

154 Dos isolados sensíveis às polimixinas (CIM entre ≤0,125 e 2 µg/mL), a
155 maioria era *K. pneumoniae* (n=59), seguido de *E. coli* (n=12), dentre outras
156 espécies. Dois isolados de *E. coli* portadoras do gene *mcr-1*, com CIM de 1
157 µg/mL e 2 µg/mL, respectivamente, apresentaram resultados falso-positivos
158 (Tabela 2).

159 O tempo para o teste apresentar resultado positivo foi, para a maioria
160 dos isolados, de 2 horas (n=79), seguido de 1 hora para 11 isolados e somente
161 2 isolados apresentaram resultado positivo em 3 horas (Figura 1). A
162 sensibilidade e especificidade do Teste Rápido NP Polimixinas para os isolados
163 testados foram de 97,9% e 97,4%, respectivamente.

164

165 **DISCUSSÃO**

166 O número de infecções causadas por Enterobactérias resistentes às
167 polimixinas tem aumentado mundialmente.⁸ O teste referência recomendado
168 para a detecção de resistência às polimixinas é o teste de microdiluição em
169 caldo, porém, este teste requer em torno de 24 horas para a obtenção dos
170 resultados.¹⁴

171 O Teste Rápido NP Polimixinas é considerado um teste fácil de realizar,
172 sensível, específico e rápido, sendo aproximadamente 2 horas o tempo
173 necessário para obter os resultados. A maioria dos resultados obtidos em
174 nosso estudo (86%) foi alcançada em até 2 horas, semelhante aos resultados
175 reportados pelos criadores do teste.⁵ Em estudo realizado com culturas de
176 sangue, mais da metade dos resultados relatados foram atingidos em até 2
177 horas.⁸ Estes achados demonstram a agilidade do método, que poderá
178 contribuir para a identificação rápida de isolados resistentes às polimixinas.

179 Em nosso estudo, a sensibilidade e especificidade do Teste Rápido NP
180 Polimixinas para os isolados testados foram de 97,9% e 97,4%
181 respectivamente, similares aos resultados encontrados pelos idealizadores do
182 teste, os quais foram 99,3% e 95,4% para sensibilidade e especificidade,
183 respectivamente.⁵ Um outro estudo, realizado em enterobactérias recuperadas
184 de infecções sanguíneas, apresentou sensibilidade e especificidade de 100%.
185 Contudo, foi relatada a presença de falso-positivos em 30% de colônias
186 bacterianas recuperadas de meios acidificantes (meio de MacConkey, por
187 exemplo).¹⁵ O Teste Rápido NP Polimixinas aplicado em culturas de sangue,
188 também obteve um ótimo desempenho, apresentando apenas 1 resultado

189 falso-negativo (amostra com CIM de 8 mg/L) dentre 73 amostras testadas,
190 quando comparado a técnica referência.⁸

191 Outro estudo comparando o desempenho do Teste Rápido NP
192 Polimixinas, sistema automatizado BD Phoenix e o método de referência
193 microdiluição em caldo, constatou que dos 83 isolados resistentes às
194 polimixinas, apenas 1 apresentou resultado falso-negativo quando avaliado
195 pelo método Teste Rápido NP Polimixinas, enquanto que o sistema Phoenix
196 apresentou falha na detecção de 10 isolados resistentes.¹⁶

197 Nosso estudo apresentou como limitação o fato que a maioria das
198 amostras testadas era da espécie *K. pneumoniae*, sendo que outras espécies
199 da família Enterobacteriaceae, como *Enterobacter sp*, *E.coli*, poderiam
200 apresentar resultados diferentes para o Teste Rápido NP Polimixinas.

201 O Teste Rápido NP Polimixinas demonstrou ótimo desempenho para a
202 detecção de isolados de enterobactérias resistentes e sensíveis tanto para
203 polimixina B quanto para colistina quando comparados ao método de referência
204 microdiluição em caldo, não ocorrendo resultados discrepantes entre os dois
205 antimicrobianos. Além do prazo para a obtenção do resultado diminuir
206 significativamente de aproximadamente 24 horas (teste referência) para no
207 máximo 4 horas (Teste Rápido NP Polimixinas), o Teste Rápido NP Polimixinas
208 deve apresentar menor custo bem como ser menos trabalhoso que a
209 determinação da CIM por microdiluição em caldo. A rápida identificação de
210 isolados resistentes às polimixinas pode contribuir para um início precoce da
211 terapia antimicrobiana correta, bem como a rápida implementação de medidas
212 de precaução de contato para isolados resistentes às polimixinas, prevenindo o
213 desenvolvimento de surtos com isolados multirresistentes.

214

215 **REFERÊNCIAS**

- 216 1. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase
217 producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10): 1791-
218 1798.
- 219 2. Baughman RP. The Use of carbapenems in the treatment of serious
220 infections. *J Intensive Care Med.* 2009;24(4):230-241.
- 221 3. Irrgang A, Roschanski N, Tenhagen B, Grobbel M, Skladnikiewicz-
222 Ziemer T, Thomas K, et al. Prevalence of *mcr-1* in *E. coli* from livestock
223 and food in Germany, 2010–2015. *PlosOne.* 2016;11(7):e0159863.
- 224 4. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al.
225 Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1
226 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular
227 biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(2):161–168.
- 228 5. Nordmann P, Jayol A, Poirel L. Rapid Detection of Polymyxin Resistance
229 in Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(6):1038-1043.
- 230 6. Giamarellou H. Epidemiology of infections caused by polymyxin-resistant
231 pathogens. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(6):614-621.
- 232 7. Caniaux I, van Belkum A, Zambardi G, Poirel L, Gros MF. MCR: modern
233 colistin resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;36(3):415-420.
- 234 8. Jayol A, Dubois V, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of polymyxin-
235 resistant Enterobacteriaceae from blood cultures. *J Clin Microbiol.* 2016;
236 54(9):2273-2277.
- 237 9. Nordmann P, Poirel L. Plasmid-mediated colistin resistance: an
238 additional antibiotic resistance menace. *Clin Microbiol Infect.*
239 2016;22(5):398-400.

- 240 10. Rozales FP, Ribeiro VB, Magagnin CM, Pagano M, Lutz L, et al.
241 Emergence of NDM-1-producing Enterobacteriaceae in Porto Alegre.
242 Brazil. *Int J Infect Dis*. 2014;25:79-81.
- 243 11. Lentz SA, de Lima-Morales D, Cuppertino VM, Nunes LS, Motta AS,
244 Zavascki AP, et al. Letter to editor: *Escherichia coli* harbouring *mcr-1*
245 gene isolated from poultry not exposed to polymyxins in Brazil. *Euro*
246 *Surveill*. 2016;21(26): pii=30267.
- 247 12. Monteiro J, Widen RH, Pignatari AC, Kubasek C, Silbert S. Rapid
248 detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. *J*
249 *Antimicrob Chemother*. 2012;67:906-909.
- 250 13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).
251 Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters.
252 Version 7.1. 2017.
- 253 14. Humphries RM. Susceptibility testing of the polymyxins: where are we
254 now? *Pharmacotherapy*. 2015;35(1):22–27.
- 255 15. Bakthavatchalam YD, Veeraraghavan B, Mathur P, Purighalla S,
256 Richard VS. Polymyxin Nordmann/Poirel test for rapid detection of
257 polymyxin resistance in Enterobacteriaceae: Indian experience. *Indian J*
258 *Med Microbiol*. 2016;34:564-565.
- 259 16. Jayol A, Nordmann P, Lehours P, Poirel L, Dubois V. Comparison of
260 methods for detection of plasmid-mediated and chromosomally-encoded
261 colistin resistance in Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infection*. 2017.
262 In Press. doi:10.1016/j.cmi.2017.06.002.
- 263

264 **Tabela 1.** Características dos isolados resistentes as polimixinas.

Espécies	Enzimas	CIM**					
		4 µg/mL	8 µg/mL	16 µg/mL	32 µg/mL	64 µg/mL	>64 µg/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=71)	NDM					1	1
	KPC	9*	10	15	18*	11	5
	MCR+KPC	1					
<i>Serratia marcescens</i> (n=9)	KPC		2			4	3
<i>Morganella morganii</i> (n=4)	NDM						1
	KPC	1				1	
	OXA-48						1
<i>Enterobacter cloacae</i> (n=2)	OXA-48					1	
<i>Proteus mirabilis</i> (n=2)	NDM					1	
	KPC				1		
<i>Providencia rettgeri</i> (n=2)	NDM						2
<i>Escherichia coli</i> (n=1)	MCR+KPC	1					
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n=1)	NDM	1					

265 *Resultados falso-negativos no Teste Rápido NP Polimixinas.

266 **Realizada por microdiluição em caldo.

267

268
269

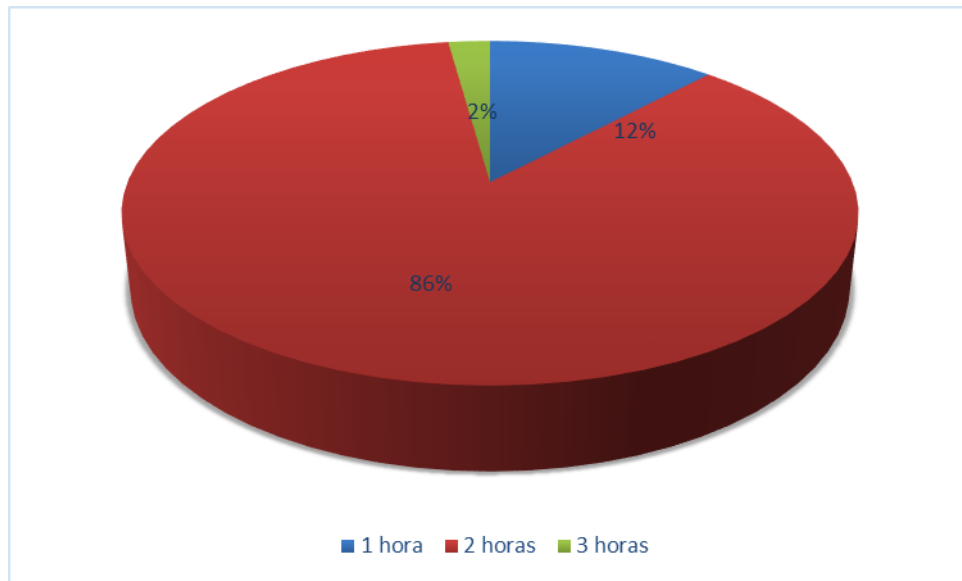
Tabela 2. Características dos isolados sensíveis as polimixinas.

Espécies	Enzimas	CIM**					
		≤0.125 µg/mL	0.125 µg/mL	0.25 µg/mL	0.5 µg/mL	1 µg/mL	2 µg/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=59)	NDM				1		
	KPC	18	1	25	8	4	
	OXA-48			1			1
<i>Escherichia coli</i> (n=12)	KPC			2			
	MCR-1			1		2*	7*
<i>Enterobacter cloacae</i> (n=2)	KPC		1	1			
<i>Enterobacter aerogenes</i> (n=1)	OXA-48						1
<i>Enterobacter gergoviae</i> (n=1)	KPC			1			
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n=1)	KPC	1					

270
271
272

*Resultados falso-positivos no Teste Rápido NP Polimixinas.

**Realizada por microdiluição em caldo.



273
274
275
276

Figura 1. Porcentagem de isolados em relação ao tempo necessário para o Teste Rápido NP Polimixinas apresentar resultado positivo (n=92 isolados).

277
278

Material Suplementar: Resultado do Teste Rápido NP Polimixinas em Enterobacteriaceae.

Isolado	Espécie	CIM ($\mu\text{g/mL}$) polimixina ^a	Resistente (R)/ Sensível (S)	Teste NP ^b	Tempo até apresentar resultado positivo	Mecanismo de resistência
215	<i>E. coli</i>	2	S	+	2h	MCR-1
221	<i>E. coli</i>	1	S	+	2h	MCR-1
249	<i>E. coli</i>	2	S	-	-	MCR-1
251	<i>E. coli</i>	2	S	-	-	MCR-1
252	<i>E. coli</i>	2	S	-	-	MCR-1
254	<i>E. coli</i>	2	S	-	-	MCR-1
274	<i>E. coli</i>	0,25	S	-	-	MCR-1
279	<i>E. coli</i>	2	S	-	-	MCR-1
283	<i>E. coli</i>	2	S	-	-	MCR-1
295	<i>E. coli</i>	1	S	-	-	MCR-1
613	<i>K. pneumoniae</i>	$\leq 0,125$	S	-	-	KPC
631	<i>K. pneumoniae</i>	0,5	S	-	-	KPC
648	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
782	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
792	<i>K. pneumoniae</i>	0,125	S	-	-	KPC
797	<i>E. coli</i>	0,25	S	-	-	KPC
800	<i>K. pneumoniae</i>	0,5	S	-	-	KPC
816	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
818	<i>K. pneumoniae</i>	1	S	-	-	KPC
990	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
1141	<i>K. pneumoniae</i>	0,5	S	-	-	KPC
1142	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
1149	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
1265	<i>K. pneumoniae</i>	$\leq 0,125$	S	-	-	KPC
1513	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
1539	<i>K. oxytoca</i>	$\leq 0,125$	S	-	-	KPC
1613	<i>K. pneumoniae</i>	$\leq 0,125$	S	-	-	KPC
1667	<i>K. pneumoniae</i>	$\leq 0,125$	S	-	-	KPC
1883	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
1926	<i>K. pneumoniae</i>	0,5	S	-	-	NDM
2057	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	OXA-48
2158	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
2198	<i>K. pneumoniae</i>	$\leq 0,125$	S	-	-	KPC
2306	<i>K. pneumoniae</i>	$\leq 0,125$	S	-	-	KPC
2379	<i>K. pneumoniae</i>	$\leq 0,125$	S	-	-	KPC
2419	<i>K. pneumoniae</i>	$\leq 0,125$	S	-	-	KPC
2440	<i>K. pneumoniae</i>	$\leq 0,125$	S	-	-	KPC
2443	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
2447	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC

2449	<i>K. pneumoniae</i>	1	S	-	-	KPC
2451	<i>K. pneumoniae</i>	≤0,125	S	-	-	KPC
2523	<i>E. coli</i>	0,25	S	-	-	KPC
2524	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
2618	<i>K. pneumoniae</i>	≤ 0,125	S	-	-	KPC
2668	<i>K. pneumoniae</i>	≤ 0,125	S	-	-	KPC
2749	<i>K. pneumoniae</i>	≤ 0,125	S	-	-	KPC
2955	<i>K. pneumoniae</i>	≤ 0,125	S	-	-	KPC
2974	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
3125	<i>K. pneumoniae</i>	2	S	-	-	OXA-48
3323	<i>E. cloacae</i>	0,125	S	-	-	KPC
3456	<i>K. pneumoniae</i>	≤ 0,125	S	-	-	KPC
3569	<i>K. pneumoniae</i>	≤0,125	S	-	-	KPC
3653	<i>K. pneumoniae</i>	1	S	-	-	KPC
3886	<i>E. aerogenes</i>	2	S	-	-	OXA-48
3921	<i>K. pneumoniae</i>	0,5	S	-	-	KPC
4087	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
4096	<i>K. pneumoniae</i>	0,5	S	-	-	KPC
4151	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
4173	<i>K. pneumoniae</i>	0,5	S	-	-	KPC
4187	<i>K. pneumoniae</i>	1	S	-	-	KPC
4276	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
4285	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
4690	<i>K. pneumoniae</i>	0,5	S	-	-	KPC
4724	<i>K. pneumoniae</i>	≤0,125	S	-	-	KPC
4785	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
4802	<i>E. cloacae</i>	0,25	S	-	-	KPC
4806	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
4848	<i>K. pneumoniae</i>	≤0,125	S	-	-	KPC
4854	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
4893	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
4913	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
4920	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
4925	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
4928	<i>K. pneumoniae</i>	0,5	S	-	-	KPC
4940	<i>K. pneumoniae</i>	0,25	S	-	-	KPC
4942	<i>E. gergoviae</i>	0,25	S	-	-	KPC
85	<i>S. marcescens</i>	64	R	+	2h	KPC
144	<i>S. marcescens</i>	64	R	+	2h	KPC
434	<i>K. pneumoniae</i>	8	R	+	2h	KPC
889	<i>K. pneumoniae</i>	16	R	+	2h	KPC
907	<i>K. pneumoniae</i>	4	R	+	2h	KPC
908	<i>K.pneumoniae</i>	16	R	+	2h	KPC
921	<i>Serratia</i>	>64	R	+	2h	KPC

966	<i>K. pneumoniae</i>	64	R	+	2h	KPC
1071	<i>M. morganni</i>	>64	R	+	2h	KPC
1120	<i>S. marcescens</i>	64	R	+	2h	KPC
1188	<i>K. pneumoniae</i>	16	R	+	2h	KPC
1269	<i>S. marcescens</i>	8	R	+	2h	KPC
1274	<i>S. marcescens</i>	8	R	+	2h	KPC
1490	<i>S. marcescens</i>	64	R	+	2h	KPC
1721	<i>P. mirabilis</i>	32	R	+	2h	KPC
1762	<i>K. pneumoniae</i>	64	R	+	2h	KPC
2089	<i>K. pneumoniae</i>	8	R	+	2h	KPC
2220	<i>K. pneumoniae</i>	4	R	+	2h	KPC
2311	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	2h	KPC
2445	<i>K. pneumoniae</i>	64	R	+	1h	KPC
2446	<i>K. pneumoniae</i>	>64	R	+	2h	KPC
2450	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	-	-	KPC
2452	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	1h	KPC
2454	<i>K. pneumoniae</i>	>64	R	+	2h	KPC
2456	<i>K. pneumoniae</i>	64	R	+	1h	KPC
2458	<i>S. marcescens</i>	>64	R	+	2h	KPC
2459	<i>K. pneumoniae</i>	4	R	-	-	KPC
2464	<i>K. pneumoniae</i>	8	R	+	1h	KPC
2466	<i>K. pneumoniae</i>	16	R	+	1h	KPC
2470	<i>K. pneumoniae</i>	8	R	+	1h	KPC
2480	<i>K. pneumoniae</i>	16	R	+	2h	KPC
2624	<i>K. pneumoniae</i>	16	R	+	2h	KPC
2641	<i>K. pneumoniae</i>	4	R	+	2h	KPC
3026	<i>E. cloacae</i>	64	R	+	3h	OXA-48
3111	<i>K. pneumoniae</i>	4	R	+	2h	MCR-1
3116	<i>K. oxytoca</i>	4	R	+	2h	NDM
3254	<i>K. pneumoniae</i>	4	R	+	2h	KPC
3268	<i>K. pneumoniae</i>	16	R	+	2h	KPC
3419	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	2h	KPC
3431	<i>E. coli</i>	4	R	+	2h	KPC/MCR
3506	<i>Serratia</i>	>64	R	+	2h	KPC
3513	<i>K. pneumoniae</i>	4	R	+	2h	KPC
3514	<i>K. pneumoniae</i>	8	R	+	2h	KPC
3517	<i>M. morganii</i>	>64	R	+	2h	NDM
3527	<i>K. pneumoniae</i>	8	R	+	2h	KPC
3529	<i>K. pneumoniae</i>	>64	R	+	2h	NDM
3742	<i>K. pneumoniae</i>	64	R	+	2h	NDM
3854	<i>K. pneumoniae</i>	16	R	+	2h	KPC
3865	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	2h	KPC
3894	<i>M. morganii</i>	>64	R	+	1h	OXA-48
3916	<i>P. mirabilis</i>	>64	R	+	2h	NDM

3922	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	2h	KPC
4001	<i>K. pneumoniae</i>	16	R	+	2h	KPC
4005	<i>K. pneumoniae</i>	4	R	+	2h	KPC
4008	<i>K. pneumoniae</i>	4	R	+	2h	KPC
4020	<i>P. rettgeri</i>	>64	R	+	2h	NDM
4053	<i>K. pneumoniae</i>	64	R	+	2h	KPC
4086	<i>K. pneumoniae</i>	16	R	+	2h	KPC
4090	<i>K. pneumoniae</i>	16	R	+	2h	KPC
4099	<i>K. pneumoniae</i>	16	R	+	2h	KPC
4101	<i>K. pneumoniae</i>	>64	R	+	2h	KPC
4110	<i>K. pneumoniae</i>	64	R	+	2h	KPC
4112	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	2h	KPC
4176	<i>K. pneumoniae</i>	16	R	+	2h	KPC
4178	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	2h	KPC
4182	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	2h	KPC
4183	<i>K. pneumoniae</i>	>64	R	+	2h	KPC
4200	<i>E. cloacae</i>	>64	R	+	2h	OXA-48
4217	<i>K. pneumoniae</i>	4	R	+	2h	KPC
4243	<i>K. pneumoniae</i>	8	R	+	2h	KPC
4275	<i>K. pneumoniae</i>	8	R	+	2h	KPC
4447	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	2h	KPC
4463	<i>K. pneumoniae</i>	16	R	+	2h	KPC
4467	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	2h	KPC
4471	<i>M. morganni</i>	4	R	+	2h	KPC
4520	<i>P. rettgeri</i>	>64	R	+	2h	NDM
4528	<i>K. pneumoniae</i>	64	R	+	2h	KPC
4565	<i>K. pneumoniae</i>	8	R	+	2h	KPC
4734	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	2h	KPC
4771	<i>K. pneumoniae</i>	64	R	+	2h	KPC
4780	<i>K. pneumoniae</i>	8	R	+	2h	KPC
4788	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	2h	KPC
4804	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	2h	KPC
4811	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	2h	KPC
4812	<i>K. pneumoniae</i>	16	R	+	3h	KPC
4843	<i>K. pneumoniae</i>	64	R	+	1h	KPC
4844	<i>K. pneumoniae</i>	64	R	+	1h	KPC
4853	<i>K. pneumoniae</i>	>64	R	+	1h	KPC
4859	<i>K. pneumoniae</i>	64	R	+	2h	KPC
4906	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	2h	KPC
4911	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	2h	KPC
4935	<i>K. pneumoniae</i>	32	R	+	1h	KPC

279
280

^aConcentração Inibitória Mínima

^bResultado do Teste Rápido NP Polimixinas