



Ministério da Educação
Universidade Federal do Rio Grande
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

IMPACTO DAS INFECÇÕES CAUSADAS POR *Klebsiella pneumoniae* NA
TAXA DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E NO USO DE ANTIBIÓTICOS
EM UM HOSPITAL DE ATENDIMENTO TERCIÁRIO NO EXTREMO SUL DO
BRASIL

ANA CRISTINA BATISTA LINO

RIO GRANDE, 2023

Ministério da Educação
Universidade Federal do Rio Grande
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

IMPACTO DAS INFECÇÕES CAUSADAS POR *Klebsiella pneumoniae* NA
TAXA DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E NO USO DE ANTIBIÓTICOS
EM UM HOSPITAL DE ATENDIMENTO TERCIÁRIO NO EXTREMO SUL DO
BRASIL

ANA CRISTINA BATISTA LINO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Rio Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

ORIENTADORA: Andrea von Groll

RIO GRANDE, 2023

Ficha Catalográfica

L758i Lino, Ana Cristina Batista.
Impacto das infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae* na taxa de resistência antimicrobiana e no uso de antibióticos em um hospital de atendimento terciário no extremo sul do Brasil / Ana Cristina Batista Lino. – 2023.
53 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Rio Grande/RS, 2023.
Orientadora: Dra. Andrea von Groll.

1. Enterobactéria 2. ESBL 3. Resistência microbiana 4. Uso racional de antimicrobianos I. Groll, Andrea von II. Título.

CDU 616.98

Catálogo na Fonte: Bibliotecário José Paulo dos Santos CRB 10/2344

ANA CRISTINA BATISTA LINO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

IMPACTO DAS INFECÇÕES CAUSADAS POR *Klebsiella pneumoniae* NA TAXA DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E NO USO DE ANTIBIÓTICOS EM UM HOSPITAL DE ATENDIMENTO TERCIÁRIO NO EXTREMO SUL DO BRASIL

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). Ivy Bastos Ramis – FURG

Prof(a). Dr(a). Vanusa Pousada da Hora – FURG

Prof(a) Dr(a). Letícia Lery – EXTERNO

Prof(a) Dr(a). Andrea von Groll – ORIENTADORA

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais Creuza Aparecida Oliveira Batista Lino (In memoriam) e Lauro Batista Lino.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Andrea Von Grol, pela orientação, dedicação, paciência, por me aceitar como aluna e confiar no meu trabalho. Obrigada por me ensinar além da ciência, por ser exemplo de resiliência, força e fé.

A Profa. Dra. Carla que gentilmente aceitou o pedido para colaborar e ajudar nas análises e interpretações dos dados do estudo.

Aos demais professores que passaram pela minha formação na Universidade Federal do Rio Grande pelos ensinamentos a mim transmitidos.

Aos profissionais do Hospital Universitário Dr Miguel Riet Correa Junior que me auxiliaram nas buscas de dados e informações para este trabalho. Em especial aos colegas e amigos farmacêuticos Gustavo Vaz Richter e José Ricardo Tome Lopes Martins que se prontificaram a me ajudar, e com paciência e compreensão foram essenciais para que este projeto se concluísse.

As colegas e amigas Joyce Ruiz Resende, Silvia Cristina Barbosa Faria e Elza de Abreu Santos, por todo apoio e incentivo para conclusão deste projeto.

Aos meus amigos, em especial Thalita Bernardes de Lima, Fernanda Gomes Nascimento, Carolina Casteli de Paula e João Uliam, por estarem sempre ao meu lado, incentivando e também ajudando a descontraír e aliviar os momentos de tensão.

Ao meu pai Lauro Batista Lino por sempre ser exemplo de persistência e honestidade. Por sempre ter me dado a oportunidade do estudo, da escolha e de crescimento.

Aos meus irmãos Marco Aurélio Batista Lino e Cesar Augusto Batista Lino, que são meu orgulho, pelo acolhimento, amor e cuidado comigo.

Um agradecimento especial a minha mãe, Creuza Aparecida Batista Lino, minha referência de amor, carinho, determinação e coragem. E para que ela sempre tenha orgulho de mim, que busco o meu desenvolvimento pessoal, intelectual e profissional e sempre seguirei buscando.

E a todos que, de certa forma, são parte integrante da minha vida, que com toda certeza influenciaram de alguma forma nesta jornada.

Muito obrigada.

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	11
1- INTRODUÇÃO.....	12
2- REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 A <i>Klebsiella Pneumoniae</i>	14
2.2 Mecanismo resistência aos antibióticos	15
2.3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> e a Covid-19	21
2.4 <i>Klebsiella pneumoniae</i> : uma ameaça à saúde pública	22
2.5 Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos	24
3.1 Objetivo Geral	25
3.2 Objetivos específicos.....	25
4- RESULTADOS	26
5-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
Manuscrito: Impacto das infecções causadas por <i>Klebsiella pneumoniae</i> na taxa de resistência antimicrobiana e no uso de antibióticos	
Resumo.....	34
Abstract.....	34
Resumen	35
Discussão	46
Conclusão Geral.....	51

RESUMO

A *Klebsiella pneumoniae* é uma enterobactéria responsável por infecções comunitárias e relacionadas à assistência à saúde (IRAS). A *K. pneumoniae* resistente à terceira geração de cefalosporinas e/ou carbapenêmicos, é considerada uma ameaça crítica à saúde global pela Organização Mundial da Saúde devido à limitação de tratamentos eficazes. O presente estudo tem como objetivo analisar o impacto das infecções por *K. pneumoniae* na taxa de resistência antimicrobiana e na conduta terapêutica em um hospital de atendimento terciário. Trata-se de um estudo retrospectivo transversal onde foram incluídos 245 episódios de infecção por *K. pneumoniae* em 219 pacientes internados no período de 2019 a 2021 no Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr da Universidade Federal do Rio Grande-FURG. Foram determinadas as taxas de resistência aos antimicrobianos, e avaliadas se variáveis demográficas e clínicas foram associadas a uma prescrição de antibiótico adequada em relação ao perfil de sensibilidade ao antimicrobiano. A associação das variáveis foi realizada com a conduta terapêutica antes e após a liberação do resultado microbiológico pelo teste de qui-quadrado através do programa SSP, sendo considerado significativo um $p < 0.05$. Os resultados mostraram que a taxa de resistência aos antibióticos das classes das cefalosporinas, quinolonas e carbapenêmicos, bem como a taxa de produtora de betalactamase de espectro estendido, apresentaram um aumento gradual ao longo dos três anos de estudo. No ano de 2021 foram apresentadas as maiores taxas de resistência a 15 dos 16 antibióticos avaliados sendo as maiores de 100% para ampicilina e 86,36% para cefazolina. Na análise da conduta terapêutica mostrou que não houve diferença significativa nas variáveis em relação a conduta ser ou não ajustada após a liberação do laudo laboratorial. Na escolha empírica foi demonstrado que nos casos de pacientes novos (≤ 20 anos de idade), internados na UTI neo e pediátrica e amostras de origem sanguínea a escolha do antibiótico foram significativamente mais adequadas. Os achados deste estudo mostraram uma crescente taxa de resistência antimicrobiana pela *K. pneumoniae* no período da pandemia, sobretudo para as cefalosporinas e carbapenêmicos. Na conduta terapêutica, não foi encontrada diferença significativa entre ajustar ou não o tratamento após a liberação do laudo microbiológico. Estes resultados demonstraram na prática clínica que o manejo inadequado do uso de antibióticos contribui para a progressão das taxas de resistência de *K. pneumoniae*, e demonstram a necessidade de fortalecer o manejo racional do uso de antibióticos com uma abordagem mais precisa no escalonamento da terapia com base nos resultados microbiológicos.

Palavras chaves: Enterobactéria, ESBL, resistência microbiana, uso racional de antimicrobianos

ABSTRACT

Klebsiella pneumoniae is an enterobacteria responsible for community and healthcare associated infections (HAI). *K. pneumoniae* resistant to the third generation of cephalosporins and/or carbapenemics is considered a critical threat to global health by the World Health Organization due to the limitation of effective treatments. This study aims to analyze the impact of *K. pneumoniae* infections on the antimicrobial resistance rate and therapeutic management in a tertiary care hospital. This is a retrospective cross-sectional study which included 245 episodes of *K. pneumoniae* infection in 219 patients hospitalized from 2019 to 2021 at the University Hospital Dr. Miguel Riet Corrêa Jr of the Federal University of Rio Grande-FURG. Antimicrobial resistance rates were determined, and demographic and clinical variables were associated with an appropriate antibiotic prescription in relation to the antimicrobial sensitivity profile. The association of the variables was performed with the therapeutic conduct before and after the release of the microbiological result by the chi-square test through the SSP program, being considered significant a $p < 0.005$. The results showed that the rate of resistance to antibiotics of the cephalosporins, quinolones and carbapenemics classes, as well as the rate of producing extended spectrum betalactamase, showed a gradual increase over the three years of study. In 2021, the highest rates of resistance to 15 of the 16 antibiotics evaluated were presented, being the higher of 100% for ampicillin and 86.36% for cefazolin. In the analysis of the therapeutic conduct showed that there was no significant difference in the variables in relation to the conduct being or not adjusted after the release of the laboratory report. In the empirical choice it was demonstrated that in the cases of patients under 20 years old, hospitalized in the neo and pediatric ICU and blood samples the choice of antibiotic was significantly more appropriate. The findings of this study showed an increasing rate of antimicrobial resistance by *K. pneumoniae* in the pandemic period, especially for cephalosporins and carbapenemics. In the therapeutic approach, no significant difference was found between adjusting or not the treatment after the release of the microbiological report. These results demonstrated in clinical practice that inadequate management of antibiotic use contributes to the progression of *K. pneumoniae* resistance rates, and demonstrate the need to strengthen the rational management of the use of antibiotics with a more precise approach in therapy scaling based on microbiological results.

Keywords: Enterobacteria, ESBL, microbial resistance, rational use of antimicrobials

LISTA DE TABELAS

Tabela 01- Taxa de resistência aos antibióticos para os isolados de <i>K.pneumoniae</i> durante os anos de 2019,2020 e 2021	42
Tabela 02- Taxa de resistência aos antibióticos para os isolados de <i>K.pneumoniae</i> procedentes de pacientes internados por covid-19.....	43
Tabela 03- Condutas terapêuticas antes e após resultados laboratoriais analisadas com demais variáveis.....	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 01- Taxa de resistência da <i>K. pneumoniae</i> durante os anos de análise do estudo.....	41
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC- Centro de Controle e Prevenção de Doença
CG- Globalmente Distribuídos
CIM- Concentração Inibitória Mínima
CPS- Capsula de Polissacarídeo
CRE- Enterobacteriaceae Resistente a Carbapenêmico
CRKP-*Klebsiella pneumoniae* Resistente a Carbapenêmico
DNA- Ácido Desoxirribonucleico
EBSL- Betalactamase de Espectro Estendido
EUA- Estados Unidos da América
Hv- Hipervirulento
IRAS- Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
ITU-Infecção do Trato Urinário
LAC- Laboratório de Análises Clínicas
LPS- Lipopolissacarídeo
MDR-Multidroga Resistente
MLST- Tipagem de Sequência Multilocus
OMS- Organização Mundial da Saúde
PMA- Programa de Manejo de Antimicrobiano
PMQR- Resistência a Quinolona Mediada por Plasmídeo
RAM- Resistência Antimicrobiana
RNA- Ácido Ribonucleico
SPSS- Statistical Package for Social Science
ST- Tipos de Sequência
UTI- Unidade de Terapia Intensiva
WGS- Sequenciamento do Genoma Completo

1- INTRODUÇÃO

A *Klebsiella pneumoniae* é um bacilo Gram negativo pertencente à família Enterobacteriaceae. Se caracteriza por ser anaeróbia facultativa, formadora de cápsula e é encontrada de forma ubíqua no meio ambiente (como água, solo etc.) e na microbiota de humanos e animais (WANG et al., 2020). Em humanos, *K. pneumoniae* é encontrada principalmente na microbiota do trato gastrointestinal e de frequência transitória na nasofaringe (WANG et al., 2020). A *K. pneumoniae* foi identificada pela primeira vez como um agente causador de pneumonia em 1882 e tem constantemente recebido atenção significativa como um risco para a saúde pública. Durante as décadas de 1960 e 1970, a *K. pneumoniae* tornou-se uma das causas mais importantes de infecções oportunistas associadas à assistência à saúde (ARATO et al., 2021). Além da pneumonia, esta bactéria também pode causar infecções no trato urinário (ITU), no trato biliar inferior, em feridas cirúrgicas, no trato respiratório, na corrente sanguínea, entre outras (PACZOSA; MECSAS, 2016). Os pacientes mais vulneráveis são neonatos e idosos, principalmente quando estão os imunocomprometidos (ARATO et al., 2021).

Por ser um patógeno que pode atingir diferentes sistemas, causar infecções de origem hospitalar e comunitária e por estar entre as bactérias infecciosas com maior frequência de multirresistência aos antibióticos, a *K. pneumoniae* encontra-se em listas de alertas por diferentes organizações e instituições de saúde. Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou pela primeira vez uma lista de 12 famílias de bactérias que representam a maior ameaça à saúde humana (MULANI et al., 2019). A lista da OMS classifica as bactérias em três categorias de prioridade: prioridade crítica, alta e média, de acordo com a urgência da necessidade de desenvolver novos antibióticos para combater esses patógenos. As bactérias de prioridade crítica compreendem *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos e a família Enterobacteriaceae resistentes a cefalosporinas de terceira geração e as resistentes a carbapenêmicos, onde se incluí a *K. pneumoniae* (OMS, 2017). *K. pneumoniae* está entre as cinco espécies bacterianas mais monitoradas por 71 programas de vigilância de resistência antimicrobiana que envolvem 35 diferentes países (DIALLO et al., 2020).

A capacidade da *K. pneumoniae* de infectar diferentes sistemas está relacionada com seus fatores de virulência, podendo se destacar: lipopolissacarídeos (LPS), a cápsula de polissacarídeos (CPS), a expressão de fímbrias adesivas tipo 1 e/ou 3 e os

transportadores de ferro. Tanto o LPS quanto a CPS conferem proteção contra a fagocitose e neutraliza a atividade bactericida do sistema imune do hospedeiro. As fímbrias auxiliam no processo de adesão às células hospedeiras e na formação de biofilme em superfícies abióticas. Existem quatro moléculas de absorção de ferro (sideróforos) em *K. pneumoniae*: enterobactina, yersiniabactina, salmochelina e aerobactina, que auxiliam esta bactéria a ser mais eficiente na captação do ferro durante a colonização de tecidos diversos (WANG et al., 2020).

A *K. pneumoniae* pode formar biofilme, uma forma de crescimento onde células agregadas do microrganismo estão envolvidas na matriz de substância polimérica extracelular, estas substâncias poliméricas são estruturas complexas contendo polissacarídeos, proteínas e DNA e são produzidas pelo próprio microrganismo. Estas estruturas podem conferir resistência aumentada aos antibióticos e aos mecanismos de defesas do hospedeiro (DONLAN, 2002). O biofilme de *K. pneumoniae* pode ser formado no cateter e na superfície interna dos dispositivos internos de pacientes e como consequência, levar à colonização nas vias respiratória, gastrointestinal e urinária, bem como o desenvolvimento de infecções invasivas (especialmente em pacientes imunodeficientes) (WANG et al., 2020).

As infecções por *K. pneumoniae* podem ser de origem comunitária e nosocomial. No entanto, no ambiente hospitalar as taxas de resistência são superiores devido à pressão seletiva referente a elevada prescrição de antibióticos. (MARTIN; BACHMAN, 2018).

A *K. pneumoniae* possui naturalmente enzimas capazes de hidrolisar antibióticos β -lactâmicos, como ampicilina e amoxicilina. No entanto, o genoma de *K. pneumoniae* continuou a acumular genes de resistência antimicrobiana (RAM) através da aquisição de plasmídeos e elementos genéticos transferíveis (NAVON-VENEZIA; KONDRATYEVA; CARATTOLI, 2017). Até o momento, mais de 400 genes RAM foram identificados em diferentes genomas *K. pneumoniae* (WYRES; HOLT, 2018). A introdução no início da década de 1980 das cefalosporinas de terceira geração para tratar enterobactérias resistentes à ampicilina favoreceu o surgimento de *K. pneumoniae* produtora de β -lactamase de espectro estendido (ESBL), que atualmente são prevalentes em todo o mundo e mais frequentemente associadas a altas taxas de mortalidade (LEE et al., 2018; SHU et al., 2018). *K. pneumoniae* produtora de ESBL se caracterizam por apresentarem resistência aos antibióticos β -lactâmicos, através da produção de enzimas por um grupo de gene β lactamases, que hidrolisam e inativam esta classe de antibióticos

(WANG et al., 2020). Nestes casos, os carbapenêmicos se tornaram o antibiótico de escolha para o seu tratamento na década de 1990, mas isso favoreceu no surgimento de *K. pneumoniae* resistente a carbapenem, cuja incidência tem aumentado de forma alarmante desde então (ARATO et al., 2021).

São observados que quase 30–50% dos antibióticos hospitalares são considerados desnecessários ou inapropriados (AIESH et al., 2023). Deste modo, hospitais em todo o mundo têm incorporado programas de manejo de antimicrobiano na política hospitalar, para melhorar a qualidade do uso de antimicrobianos. O objetivo principal do programa é alcançar resultados clínicos favoráveis e garantir a relação custo-eficácia da terapia, ao mesmo tempo que os mantém baixas as consequências não intencionais do uso de antimicrobianos, incluindo efeitos tóxicos, seleção de organismos patogênicos, e o surgimento de resistência (SCHUTS et al., 2016).

As características dos programas de manejo antimicrobiano variam, mas geralmente consistem em uma série de intervenções que podem ser selecionados e adaptados para se adequar à infraestrutura de qualquer hospital (SEPTIMUS; OWENS, 2011). No HU-FURG/EBSERH estes programas foram iniciados em 2019, porém em 2020 com a pandemia da covid-19, os profissionais tiveram que ser alocados em outras funções para o atendimento desta emergência, prejudicando o monitoramento dos antimicrobianos no hospital durante este período.

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A *Klebsiella pneumoniae*

O gênero *Klebsiella* recebeu o nome do microbiologista alemão Edwin Klebs e faz parte da família Enterobacteriaceae. No entanto, foi denominado bacilo de Friedlander por muitos anos em homenagem ao patologista alemão Carl Friedländer, que primeiro descreveu essa bactéria como o agente causador de pneumonia em pacientes imunocomprometidos. Os membros deste gênero são bactérias Gram-negativas em forma de bacilos que são encontradas em toda a natureza, incluindo água, solo, plantas, insetos e animais (ARATO et al., 2021). Nos seres humanos, os membros do gênero *Klebsiella* fazem parte da microbiota normal oronasal e intestinal. A espécie *Klebsiella pneumoniae* foi primeiramente distinguida de outras espécies do gênero *Klebsiella* com base nos genes *gyrA* e *parC* e foi dividida em três subespécies denominadas *K. pneumoniae subsp.*

pneumoniae, *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae* e *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis* (BRISSE; VERHOEF, 2001). No entanto, espécies intimamente relacionadas do gênero *Klebsiella* podem compartilhar 95-96% da sequência nucleotídica média com *K. pneumoniae* e apenas a implementação do sequenciamento do genoma completo (WGS) facilitou a identificação correta de isolados clínicos (LONG et al., 2017). Métodos fenotípicos desenvolvidos para tipagem de isolados *K. pneumoniae* incluem tipagem de fago, tipagem de bacteriocina e sorotipagem. No entanto, a tipagem de sequência multilocus (MLST) foi usada pela primeira vez por Diancourt (2005) para descrever com precisão as relações genéticas entre isolados de *K. pneumoniae* (ARATO et al., 2021). O esquema MLST desenvolvido foi baseado nas sequências de sete genes *housekeeping* e permitiu diferenciar quarenta perfis alélicos distintos, também conhecidos como tipos de sequência (ST). Um esquema MLST mais amplo, baseado nas sequências de 694 genes centrais altamente conservados, foi posteriormente desenvolvido por Bialek-Davene et al. e permitiu a definição precisa de grupos clonais *K. pneumoniae* globalmente distribuídos (CG) (BIALEK-DAVENET et al., 2014). Posteriormente, o WGS permitiu mostrar a existência de mais de 150 linhagens *K. pneumoniae* profundamente ramificadas (HOLT et al., 2015). Quer sejam definidos como linhagens, CG ou ST, os grupos resultantes são normalmente referidos como clones. As infecções por *K. pneumoniae* são causadas por diferentes clones em todo o mundo, mas apenas um subconjunto desses clones é responsável pela carga global de doenças. Os clones *K. pneumoniae* multidroga resistentes (MDR) estão incluídos no amplamente descrito CG258, juntamente com CG15, CG20, CG29, CG37, CG147, CG101 e CG307 (WYRES et al., 2019; WYRES; HOLT, 2016). Em contraste, os clones de *K. pneumoniae* hipervirulento (Hv) estão incluídos em CG23, juntamente com CG25, CG66 e CG380 (LIN et al., 2014; SHI et al., 2018). Enquanto os CGs MDR de *K. pneumoniae* são amplamente distribuídos geograficamente, os CGs Hv de *K. pneumoniae* são altamente prevalentes na Ásia e na orla do Pacífico (WYRES; LAM; HOLT, 2020).

2.2 Mecanismo resistência aos antibióticos

Os mecanismos de resistência que a *K. pneumoniae* apresenta varia de acordo com a classe de antibiótico utilizado:

-Aminoglicosídeos: são antibióticos que inibem a síntese de proteínas bacterianas e foram amplamente utilizados na quimioterapia antibacteriana de 1940 a 1980, até serem

substituídos por carbapenêmicos, cefalosporinas e fluoroquinolonas (KRAUSE et al., 2016). Durante esse período, a *K. pneumoniae* adquiriu mecanismos de resistência a este antibiótico, incluindo enzimas modificadoras de antimicrobianos com atividades diversas (adenilação, acetilação ou fosforilação). Em dez anos, todos os tipos de genes de resistência mediados por plasmídeos das famílias de genes *aac*, *aph* e *ant* em *K. pneumoniae* foram encontrados. O uso reduzido de aminoglicosídeos retardou a evolução dos novos genes resistentes até que ocorreu a metilase 16SrRNA, que pertencia à família de genes *armA*, que codifica uma enzima que bloqueia a ligação de antibióticos aminoglicosídeos ao 16SrRNA (DOI; WACHINO; ARAKAWA, 2016). As enzimas modificadoras de drogas têm atividade de espectro estreito, a metilase 16 rRNA confere resistência a quase todos os aminoglicosídeos, incluindo aqueles recentemente desenvolvidos (POULIKAKOS; FALAGAS, 2013).

A *K. pneumoniae* também confere mecanismo de resistências aos aminoglicosídeos devido a modificação da permeabilidade celular, através de alterações nos sistemas de bomba de efluxo, principalmente nas bombas de efluxo *KpnEF* e *AcrAB-TolC* e pela redução da expressão do gene *KpnO* que codifica porinas. Em um estudo *in vitro*, demonstrou-se que a ausência da porina expressada pelo gene *KpnO* está diretamente associada à resistência aos aminoglicosídeos e podem levar à tolerância à tobramicina, estreptomicina e espectinomicina (SRINIVASAN et al., 2012). Entre as cepas de *K. pneumoniae* resistentes à gentamicina ou amicacina, *acc (60)-Ib* foi considerado o gene mais difundido, seguido por *acc (30)-II*, *aph (30)-IV* e *ant (30)-I* (EL-BADAWY et al., 2017). Além disso, a resistência aos aminoglicosídeos também foi encontrada em cepas produtoras de β -lactamases, gerada por múltiplos genes codificadores de resistência a diferentes antimicrobianos em plasmídeos, onde cepas de *K. pneumoniae* coexistindo com o gene *rmtC* e *bla_{NDM-1}* foram isoladas de amostras clínicas turcas (GUVEN GOKMEN et al., 2016). Portanto, a identificação de genes associados a resistência à aminoglicosídeos mediados por plasmídeos devem ser avaliados epidemiologicamente pois pode favorecer a ocorrência e dispersão de *K. pneumoniae* multirresistente (WANG et al., 2020).

-Fluoroquinolonas: O mecanismo de resistência de *K. pneumoniae* à fluoroquinolona inclui principalmente mutação do gene alvo, presença de bomba de efluxo MDR e modificação de enzimas e proteínas de alvo de proteção (REDGRAVE et al., 2014). Em relação à mutação em genes alvo, os mais frequentes são nos genes que

codificam para a DNA girase (*gyrA* e *gyrB*) e à topoisomerase IV (*parC* e *parE*). Mutações em *parC* e *gyrA* em *K. pneumoniae* são encontradas primariamente e com mais frequência do que em *gyrB* e *parE* (GUILLARD et al., 2016; NAM et al., 2013).

Alterações na permeabilidade da parede celular em *K. pneumoniae*, também estão envolvidas na resistência às quinolonas, incluindo principalmente deficiência ou redução da expressão de *OmpK36* (MARTÍNEZ-MARTÍNEZ et al., 1996), sobre-expressão do gene da bomba de efluxo multidrogas *acrAB* (MAZZARIOL et al., 2002) e não alteração de *kdeA* (PING et al., 2007). Outra importante bomba de efluxo em *K. pneumoniae* é a *OqxAB*, que tem se mostrado causar resistência à quinolona mediada por plasmídeo (PMQR) e encontra-se disseminada em outras bactérias (WONG; CHAN; CHEN, 2015). O regulador da bomba de efluxo também foi revelado como participante da resistência à quinolona de *K. pneumoniae* (ZHENG et al., 2018).

Outra classe de genes PMQR, que estão presentes não apenas em *K. pneumoniae*, mas também em outras espécies de Enterobacteriaceae são *qnr* e *aa(60)-Ib-cr*. O gene *qnr* codifica uma família de proteínas que protege a DNA girase e a topoisomerase IV da inibição da quinolona. O *aa(60)-Ib-cr*, é considerado o único gene em *K. pneumoniae*, responsável pela modificação das quinolonas. Este gene pode inativar quinolonas de espectro estreito, como ciprofloxacina e norfloxacina, que carregam o substrato dessa enzima, o grupo insubstituível piperazina. Originalmente, descobriu-se que o gene *aa(60)-Ib-cr* era codificado por plasmídeos presente em *K. pneumoniae*, mas recentemente também foi encontrado em cromossomo (WANG et al., 2020). A resistência aos aminoglicosídeos é geralmente acompanhada por resistência a β -lactâmicos e quinolonas; *aa(60)-Ib-cr* confere resistência a aminoglicosídeos (tobramicina e ampicacina) e quinolonas (norfloxacina e ciprofloxacina)(SCHULTSZ; GEERLINGS, 2012).

-Polimixina: Atua interrompendo a integridade da membrana de LPS através de deslocamento de íons extracelulares. Assim, o principal mecanismo de resistência à polimixina de *K. pneumoniae* é a modificação do alvo de atuação do antibiótico através de mecanismo cromossômico, também conhecido como “sistema de modificação LPS”. Cepas com este sistema complexo podem alterar a estrutura do LPS e causar redução de íons negativos, afetando a ligação da polimixina (NAVON-VENEZIA; KONDRATYEVA; CARATTOLI, 2017). Essas alterações no LPS são devidas a mutações nos genes centrais responsáveis pela maturação do lipídio A (*lpxM* e seu

regulador *ramA*) e neutralização do lipídio A amino arabinose (*pbgP*, *pmrE*), com uma combinação adicional de fosfoetanolamina (*pmrC*) ou palmitato (*pagP*). Vários genes reguladores modificadores LPS, como *phoPQ*, *pmrA* e *pmrD*, também estão envolvidos na resistência à polimixina. Mutações em um dos outros dois genes reguladores (resultando em super expressão de *prmB* ou inativação de *mgrB*) também são suficientes para causar resistência à polimixina (JAYOL et al., 2014; POIREL et al., 2015) (WANG et al., 2020). Em 2015, Wright et al. relataram que outra via subjacente para a modificação de LPS são os sistemas reguladores do tipo *TupA/glicosiltransferase* e *CrrAB* (WRIGHT et al., 2015). Outro mecanismo de resistência à colistina em *K. pneumoniae* é o polissacarídeo capsular (que pode camuflar moléculas carregadas na membrana externa) (SRINIVASAN; RAJAMOHAN, 2013), bem como a alta expressão das bombas de efluxo *AcrAB-TolC* e *KpnEF* (devido à regulação positiva por *RarA*) (DE MAJUMDAR et al., 2013). Pal et al descobriram que a deleção da *glicosiltransferase WcaJ* em *K. pneumoniae* fez com que a cepa mutante apresentasse fenótipo sem muco, o que aumentou a resistência à polimixina (PAL et al., 2019). A resistência à polimixina mediada por plasmídeo foi relatada apenas recentemente, com o gene *mcr-1* identificado na China. Este gene codifica uma família de fosfoetanolamina transferases que compartilham a mesma atividade que *PmrC* e podem se ligar à fosfoetanolamina (LIU et al., 2016). Estudos anteriores mostraram que a resistência à polimixina ocorre em pacientes, em vez de ser causada por infecção, portanto, limitar o uso de polimixina pode reduzir a resistência a este antibiótico mediada por *mcr-1* (MACESIC et al., 2020).

-Tigeciclina: A tigeciclina é a primeira geração de glicilciclina, que tem sido usada desde 2005 para tratar a infecção por *K. pneumoniae*. A tigeciclina é uma droga promissora com atividade antibacteriana de amplo espectro e é eficaz mesmo para cepas derivadas de ESBL (GOLAN, 2015). Logo após o primeiro uso, uma cepa MDR de *K. pneumoniae* (sensibilidade à tigeciclina reduzida, concentração inibitória mínima (CIM) = 4 µg/mL) foi isolada em um hospital (RUZIN et al., 2005). Os mecanismos conhecidos de tolerância à tigeciclina são codificados cromossomicamente, incluindo modificações dos alvos das unidades ribossômicas 30S e 16S, bem como alterações na permeabilidade celular. Estudos mostraram que a super expressão das bombas de efluxo *AcrAB-TolC* e *OqxAB* e alterações nos níveis de expressão de seus reguladores (*RamA*, *RamR*, *RarA* e *AcrR*) também podem levar à resistência à tigeciclina (OSEI SEKYERE et al., 2016). A mutação do gene *RamR* pode aumentar a expressão de *RamA* (LI et al., 2017). Além disso,

os genes *Lon* e *rpsJ* também foram associados à resistência à tigeciclina em *K. pneumoniae* (FANG et al., 2016). A diminuição dos níveis de transcrição de porina *ompK35K* também pode levar ao aumento da resistência de cepas de *K. pneumoniae* (KALLMAN et al., 2008). A primeira mutação na proteína do ribossomo que causa uma diminuição na sensibilidade ocorre na proteína S10 codificada por *rpsJ* (VILLA et al., 2014). As bombas de efluxo resistentes à tetraciclina codificadas pelo gene *tetA* foram encontradas em isolados não sensíveis de *K. pneumoniae*, mas seu mecanismo de resistência à tigeciclina permanece obscuro (AHN et al., 2016).

- β -lactâmicos: Os antibióticos β -lactâmicos atuam contra as enzimas que sintetizam a parede celular bacteriana. Estão incluídos nesta classe os antibióticos carbapenêmicos, penicilina, monobactâmicos e cefalosporinas (FISHER, 2005). A resistência à penicilina em *K. pneumoniae* foi encontrada pela primeira vez na década de 1960, onde também foi possível a descoberta da primeira classe de genes de β -lactamase (*bla_{SHV-1}* e *bla_{TEM-1}*). Vinte anos depois, o primeiro gene de ESBL, *bla_{SHV-2}*, foi identificado em *K. pneumoniae*. Este gene exibe um amplo espectro de atividades de tolerância a β -lactâmicos, inclusive as cefalosporinas e monocossaminas, e é definido como o primeiro gene ESBL descoberto. Logo, outra variante de ESBL mediada por plasmídeo, *bla_{TEM-3}*, foi encontrada em *K. pneumoniae* na França (WANG et al., 2020). Desde o surgimento de ESBLs em *K. pneumoniae* durante o período de 1990 a 2000, este microrganismo tornou-se o principal patógeno produtor de ESBL transmitido em surtos de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) em ambiente hospitalar. E também durante esse período, a cepa de *K. pneumoniae*, que continha as principais β -lactamases *bla_{TEM}* e *bla_{SHV}*, foi de alta incidência e prevalente em muitos países (LIVERMORE, 2012). Alguns estudos descobriram que a resistência a β -lactâmicos pode ser ativada por *ramA*, e a produção excessiva de *ramA* em *K. pneumoniae* desempenha um papel importante na melhoria da resistência adquirida de β -lactamase mediada por β -lactamase. As análises proteômicas mostram que esse aprimoramento é alcançado principalmente pela ativação da produção da bomba de efluxo (JIMÉNEZ-CASTELLANOS et al., 2018). Outro tipo de gene ESBL é transferido para *K. pneumoniae* através de transferência horizontal de genes (HGT), incluindo ESBLs do tipo *bla_{OXA}* (EVANS; AMYES, 2014) e genes escassos *bla_{GES}* e *bla_{SFO}* (BRADFORD, 2001), ou *bla_{PER}*, *bla_{TLA}* e *bla_{VEB}* (PHILIPPON et al., 2016) e *bla_{KLUC-5}* (LI et al., 2018). Além disso, surgiram genes de β -lactamase que são tolerantes a inibidores e codificam enzimas que são parcialmente inibidas por tazobactam e ácido

clavulânico. Nos 30 anos desde o seu aparecimento, a *K. pneumoniae* que produziu ESBL aumentou em todo o mundo. Com base nos relatórios da OMS, *K. pneumoniae* com ESBL atingiu a taxa de prevalência de 50% em várias partes do mundo e uma taxa de resistência de 30% na comunidade, indicando sua ubiquidade de resistência (WANG et al., 2020).

-β-lactâmicos Carbapenêmicos: A partir do incremento do número de enterobactérias ESBL, a principal alternativa terapêutica tornou-se os carbapenêmicos, que teve seu uso aumentado sobretudo em pacientes das unidades de terapia intensiva (UTI) e devido à pressão seletiva, a resistência aos carbapenêmicos surgiu e a *K. pneumoniae*, tornou-se a enterobactéria mais comum a oferece resistência aos carbapenêmicos. (MARTIN; BACHMAN, 2018). *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenêmicos (CRE) são relatados com frequência crescente em todo o mundo, em grande parte, devido à disseminação global de carbapenemases bacterianas (NORDMANN; NAAS; POIREL, 2011; NORDMANN; POIREL, 2014). As opções de tratamento com antibióticos para CRE envolvem compostos que são menos eficazes e mais tóxicos do que os antibióticos β-lactâmicos. (KARAIKOS; GIAMARELLOU, 2014). O CDC dos EUA define CRE como uma enterobactéria não suscetível a qualquer carbapenêmico (ou seja, mostrando uma CIM de 4 mg/L para doripenem, meropenem ou imipenem ou 2 mg/L para ertapenem) ou documentada para produzir uma carbapenemase (DURANTE-MANGONI; ANDINI; ZAMPINO, 2019). Existem pelo menos três mecanismos principais de resistência em *Enterobacteriaceae* (HAIDAR et al., 2017): (a) produção de carbapenemases, ou seja, enzimas hidrolisantes geralmente localizadas no espaço periplasmático que inativam os carbapenêmicos por hidrólise; (b) produção de bombas de efluxo, extrusando ativamente os carbapenêmicos da célula bacteriana; (c) mutação ou perda de porina, privando a célula bacteriana dos carreadores usuais que permitem a entrada de carbapenêmicos através de sua membrana externa. Embora as carbapenemases tenham como alvo específico como os carbapenêmicos ou outros antibióticos β-lactâmicos, a expressão da bomba de efluxo ou as alterações das porinas podem estar associadas à resistência a várias classes antimicrobianas diferentes. Os pontos-chaves atuais para *Enterobacteriaceae* geralmente detectam todos os mecanismos de resistência clinicamente importantes (incluindo a maioria das carbapenemases). No entanto, um isolado possuindo um gene carbapenemase ainda pode ser classificado como suscetível a carbapenêmicos por testes fenotípicos (DURANTE-MANGONI; ANDINI; ZAMPINO, 2019). Isso é particularmente relevante quando testes

moleculares rápidos são usados, e a caracterização fenotípica deve sempre ser concluída antes que o diagnóstico definitivo de resistência seja estabelecido. Por outro lado, a ausência de um gene carbapenemase na tipagem molecular não deve implicar em suscetibilidade aos carbapenêmicos, pois outros mecanismos de resistência podem estar em vigor (DURANTE-MANGONI; ANDINI; ZAMPINO, 2019).

Falagas e colaboradores (2014) relataram que a bacteremia devido a CRE (*Escherichia coli* e *K. pneumoniae*) foi associada a um aumento de duas vezes do risco de desfecho fatal em comparação com bacteremia por *Enterobacteriaceae* suscetível a carbapenêmicos (FALAGAS et al., 2014). As hipóteses propostas para esse aumento de mortalidade incluem: (1) comorbidades mais graves entre pacientes com CRE, (2) maior virulência de cepas produtoras de carbapenemase, (3) menor eficácia e maior toxicidade de medicamentos usados para o tratamento dessas infecções, e (4) menor probabilidade de receber antibioticoterapia inicial adequada (IAT) em pacientes infectados com CRE (KOHLENER et al., 2017).

2.3 *Klebsiella pneumoniae* e a Covid-19

Com a pandemia da doença de coronavírus 2019 (covid-19) houve um aumento das internações hospitalares e conseqüentemente um aumento dos riscos de infecções associadas aos cuidados de saúde e a transmissão de organismos MDR. Evidências recentes sugerem que, como consequência da pandemia de covid-19, um número crescente de pacientes admitidos em hospitais recebeu terapia antimicrobiana empírica que nem sempre pode ter sido apropriada, o que resulta em um aumento potencial do número de infecções resistentes em todo o mundo (KARIYAWASAM et al., 2022). Embora o tratamento para covid-19 com antimicrobianos seja ineficaz, existem várias razões pelas quais a prescrição de antimicrobianos pode existir (LANGFORD et al., 2021; SIESWERDA et al., 2021): os pacientes podem apresentar sintomas semelhantes aos de pneumonias bacterianas ou outras virais, pode haver suspeita ou coinfeção confirmada (NORI et al., 2021), e protocolos e estruturas de saúde existentes podem sugerir o uso de antimicrobianos (GARCÍA-MENIÑO et al., 2021).

Segundo o estudo de Ruwandi et al (2022) a *K. pneumoniae* foi o organismo Gram negativos mais comum, resistentes a pelo menos um antimicrobiano (independentemente da resistência intrínseca) encontrados em pacientes com diagnósticos de covid-19 (KARIYAWASAM et al., 2022). A maioria dos pacientes com covid-19 recebeu

azitromicina, um macrolídeo com crescente resistência a infecções Gram-positivas e Gram-negativas. Globalmente, os macrolídeos são uma das 5 principais classes de antimicrobianos dispensados pelas farmácias, com aumentos conhecidos da resistência (KARIYAWASAM et al., 2022).

Prévios estudos à pandemia realizados em ambientes de UTI, relataram taxas mais altas de RAM em comparação com ambientes fora de UTI, sendo que pacientes admitidos em ambientes de UTI têm um risco aumentado de adquirir IRAS, sendo registrado em 20 a 50% das admissões na UTI (RAMADAN et al., 2020; VINCENT et al., 1995; VINCENT, 2009). Na pandemia de covid-19, em que os pacientes recebem uma combinação de agentes antimicrobianos e imunossupressores, espera-se encontrar taxas mais altas de coinfeção microbiana, especialmente em pacientes que foram ventilados mecanicamente por longos períodos de tempo.

A identificação de fatores clínicos e sociodemográficos que aumentam o risco de um paciente desenvolver tais coinfeções foi estabelecida e inclui: ambientes de saúde, *status* socioeconômico, uso prévio de antibióticos e tempo de permanência em um ambiente hospitalar. A identificação mais precoce de pacientes com maior risco de desenvolver infecções multirresistentes pode melhorar o prognóstico e os resultados gerais, especialmente no contexto do SARS-CoV-2 (KARIYAWASAM et al., 2022).

2.4 *Klebsiella pneumoniae*: uma ameaça à saúde pública

A *K.pneumoniae* tem adquirido resistência a quase todos os antimicrobianos disponíveis para uso na comunidade e no ambiente hospitalar e, infelizmente, o desenvolvimento de novos antimicrobianos pela indústria farmacêutica não acompanha o surgimento de infecções bacterianas resistentes aos medicamentos (EFFAH et al., 2020). De acordo com Shiri et al., esse organismo é responsável por cerca de um terço de todas as infecções por Gram-negativos, como infecções do trato urinário, cistite, pneumonia, infecções de feridas cirúrgicas, endocardite e septicemia (NAVON-VENEZIA; KONDRATYEVA; CARATTOLI, 2017). Também causa pneumonia necrosante, abscessos hepáticos piogênicos e endoftalmite endógena (EFFAH et al., 2020). Altas taxas de mortalidade, internação prolongada, aliadas ao alto custo, são frequentemente associadas a infecções causadas por *K.pneumoniae*. Além disso, admissão em unidades de terapia intensiva, exposição a antimicrobianos, particularmente carbapenêmicos e

fluoroquinolonas, pacientes hematológicos e pacientes com imunodeficiência são fatores de alto risco para colonização e infecções por *K. pneumoniae* (KRITSOTAKIS et al., 2011; LIU et al., 2012). Os níveis de colonização em pacientes hospitalizados são significativamente maiores do que na comunidade, com taxas relatadas de 77% nas fezes, 19% na faringe e 42% nas mãos. As taxas mais altas de colonização estão relacionadas principalmente ao uso crescente de antibióticos. O aumento na taxa de colonização de *K. pneumoniae* observado nessas amostras clínicas é de importância epidemiológica porque a infecção nosocomial por *K. pneumoniae* foi quatro vezes maior nos pacientes que apresentavam sua colonização nas fezes em comparação com não colonizados (EFFAH et al., 2020).

De fato, a colonização gastrointestinal por *K. pneumoniae* tem sido demonstrada como um importante reservatório e fonte para sua transmissão e infecção em outros sítios do corpo (CHANG et al., 2021). A transição da colonização para a infecção é principalmente devido ao comprometimento da defesa do hospedeiro por doenças subjacentes ou terapias imunomoduladoras (MEATHERALL et al., 2009; TSAY et al., 2002).

Estudos demonstraram que 7% a 12% das pneumonias adquiridas em hospitais em UTIs nos EUA são devidas à infecção por *K. pneumoniae* (FAN et al., 2022). Portanto, a identificação precoce da infecção por *Klebsiella pneumoniae* adquirida no hospital é de importância direta para a formulação do diagnóstico clínico e tratamento e é propício para a formulação de um plano de tratamento mais razoável e individualizado, melhorando a taxa de sobrevivência dos pacientes e reduzindo o ônus econômico em pacientes internados (FAN et al., 2022).

As infecções respiratórias inferiores foram responsáveis por mais de 1,5 milhão de mortes associadas à resistência em 2019, tornando-se a síndrome infecciosa mais onerosa. Os seis principais patógenos para mortes associadas à RAM (*Escherichia coli*, seguido por *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*) foram responsáveis por 929 000 (660 000–1 270 000) mortes atribuíveis à RAM e 3,57 milhões (2,62–4,78) de mortes associadas à RAM em 2019. Uma combinação entre patógeno-medicamento, como *S. aureus* resistente à meticilina, causou mais de 100 000 mortes atribuíveis à RAM em 2019, enquanto outros seis patógenos causaram 50 000 cada 100 000 mortes, entre eles a *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos e *K. pneumoniae* resistente a cefalosporina de terceira geração (MURRAY et al., 2022).

Além do uso indevido clínico de agentes antimicrobianos, a população humana é frequentemente exposta a uma ampla gama de drogas antibacterianas na vida diária, incluindo antibióticos utilizados na pecuária, avicultura e agricultura. Esta exposição causa uma pressão seletiva que provoca o aumento das taxas de resistência aos antimicrobianos em patógenos que pertencem a microbiota normal, incluindo a *K. pneumoniae* (CHANG et al., 2021).

2.5 Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos

A RAM é uma ameaça crescente à saúde pública e seu processo de desenvolvimento é natural; no entanto, o uso inadequado de antimicrobianos aumentou a taxa de desenvolvimento de resistência e levou a seleção de patógenos resistentes a diferentes classes de antibióticos em ambientes hospitalares e comunitários (GARAU; BASSETTI, 2018). Regimes antimicrobianos insuficientes ou inadequados estão associados a resultados desfavoráveis, incluindo morte, falha clínica, aumento dos custos de saúde, aumento dos dias de terapia antimicrobiana e aumento do tempo de internação. A falta de desenvolvimento de novos antimicrobianos pressiona as terapias existentes e destaca a necessidade de preservação e uso adequado (GARAU; BASSETTI, 2018).

A fim de ajudar a combater a RAM, os programas de manejo antimicrobiano (PMA) foram implementados com sucesso em muitos países nos níveis nacional, regional e local. No entanto, em vários países com recursos limitados, há vários empecilhos para estabelecer os programas de PMA (GOFF; RYBAK, 2015). Os programas PMA são uma abordagem organizacional ou de todo o sistema de saúde destinada a promover e monitorar a seleção, dosagem, via e duração apropriadas das terapias antimicrobianas, a fim de preservar sua eficácia futura (GARAU; BASSETTI, 2018). Ou seja, é um conjunto de intervenções destinadas a promover o uso responsável de antimicrobianos (MENDELSON et al., 2020). Embora a abordagem de PMA de cada país seja diferente (BISHOP, 2016; HOWARD et al., 2015), o consenso é que a equipe de PMA deve ser multidisciplinar e incluir um especialista em doenças infecciosas (ID), um farmacêutico hospitalar e um microbiologista clínico, com experiência e envolvimento profissional no diagnóstico, prevenção e tratamento de infecções (GARAU; BASSETTI, 2018).

Os farmacêuticos têm um papel importante nos programas de PMA, incluindo: desenvolvimento e gerenciamento de diretrizes antimicrobianas; revisão de regimes de pacientes individuais para otimizar a terapia; educar o pessoal de saúde sobre o uso

adequado de antimicrobianos; e monitoramento e auditoria dos resultados do uso de antimicrobianos (GILCHRIST et al., 2015).

Estudos recentes concluíram que as intervenções PMA podem melhorar a qualidade e a quantidade de prescrição de antimicrobianos na UTI sem comprometer os resultados dos pacientes. O descalonamento da terapia empírica de acordo com os resultados dos testes microbiológicos de identificação bacteriana e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos e a limitação da duração do tratamento são passos importantes para reduzir a pressão da seleção de resistência. Devido à natureza complexa da doença crítica, a otimização farmacológica da terapia antimicrobiana é uma meta importante na UTI. Os objetivos e estratégias da PMA também são aplicáveis a pacientes com sepse. As intervenções PMA precisam ser adaptadas ao seu respectivo ambiente e estar atentos às culturas de prescrição locais e às atitudes dos prescritores (LANCKOHR; BRACHT, 2022).

3-OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Analisar o impacto das infecções causadas por *K. pneumoniae* no uso de antibióticos e na conduta terapêutica nas unidades clínicas do Hospital Universitário Dr Miguel Riet Correa Jr/ (HU-FURG/EBSERH).

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar dados demográficos e clínicos dos pacientes incluídos no estudo;
- Determinar o perfil de resistência aos antimicrobianos de *K. pneumoniae* isoladas de pacientes internados no HU-FURG/EBSERH);
- Avaliar o uso dos antibióticos prescritos aos pacientes com *K. pneumoniae*, internados no HU-FURG/EBSERH;
- Analisar a conduta terapêutica frente ao resultado do diagnóstico laboratorial de *K. pneumoniae* internados no HU-FURG/EBSERH.

4- RESULTADOS

Os resultados serão apresentados no formato de um manuscrito a ser submetido para a Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção. As normas de formatação podem ser encontradas em <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/index>

Nesta versão, as tabelas e figuras foram mantidas ao longo do texto para facilitar a visualização dos resultados.

5-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHN, C. et al. The Resistance Mechanism and Clonal Distribution of Tigecycline-Nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Korea. *Yonsei Medical Journal*, v. 57, n. 3, p. 641, 2016.

AIESH, B. M. et al. Impact of an antibiotic stewardship program on antibiotic utilization, bacterial susceptibilities, and cost of antibiotics. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 5040, 28 mar. 2023.

ARATO, V. et al. Prophylaxis and Treatment against *Klebsiella pneumoniae*: Current Insights on This Emerging Anti-Microbial Resistant Global Threat. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 8, p. 4042, 14 abr. 2021. xxxxx

BIALEK-DAVENET, S. et al. Genomic Definition of Hypervirulent and Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clonal Groups. *Emerging Infectious Diseases*, v. 20, n. 11, p. 1812–1820, nov. 2014.

BISHOP, B. M. Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department: Challenges, Opportunities, and a Call to Action for Pharmacists. *Journal of Pharmacy Practice*, v. 29, n. 6, p. 556–563, dez. 2016.

BRADFORD, P. A. Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 14, n. 4, p. 933–951, out. 2001.

BRISSE, S.; VERHOEF, J. Phylogenetic diversity of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* clinical isolates revealed by randomly amplified polymorphic DNA, *gyrA* and *parC* genes sequencing and automated ribotyping. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, v. 51, n. 3, p. 915–924, 1 maio 2001.

CDC, U. C. FOR D. C. AND P. Antibiotic Resistance Threats in the United States., Atlanta, GA: CDC, 2013.

CHANG, D. et al. Clinical Epidemiology, Risk Factors, and Control Strategies of *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Frontiers in Microbiology*, v. 12, p. 750662, 22 dez. 2021.

- DE MAJUMDAR, S. et al. Elucidating the Regulon of Multidrug Resistance Regulator RarA in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 57, n. 4, p. 1603–1609, abr. 2013.
- DIALLO, O. O. et al. Antibiotic resistance surveillance systems: A review. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, v. 23, p. 430–438, dez. 2020.
- DIANCOURT, L. et al. Multilocus Sequence Typing of *Klebsiella pneumoniae* Nosocomial Isolates. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 43, n. 8, p. 4178–4182, ago. 2005.
- DOI, Y.; WACHINO, J.; ARAKAWA, Y. Aminoglycoside Resistance. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 30, n. 2, p. 523–537, jun. 2016.
- DONLAN, R. M. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerging Infectious Diseases*, v. 8, n. 9, p. 881–890, set. 2002.
- DORMAN, M. J.; SHORT, F. L. *Klebsiella pneumoniae*: when a colonizer turns bad. *Nature Reviews Microbiology*, v. 15, n. 7, p. 384–384, jul. 2017.
- DURANTE-MANGONI, E.; ANDINI, R.; ZAMPINO, R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 25, n. 8, p. 943–950, ago. 2019.
- EFFAH, C. Y. et al. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, v. 19, n. 1, p. 1, dez. 2020.
- EL-BADAWY, M. F. et al. Molecular Identification of Aminoglycoside-Modifying Enzymes and Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Genes among *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates Recovered from Egyptian Patients. *International Journal of Microbiology*, v. 2017, p. 1–12, 2017.
- EVANS, B. A.; AMYES, S. G. B. OXA β -Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 27, n. 2, p. 241–263, abr. 2014.
- FALAGAS, M. E. et al. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerging Infectious Diseases*, v. 20, n. 7, p. 1170–1175, jul. 2014.
- FAN, S. et al. Random forest model can predict the prognosis of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* infection as well as traditional logistic regression model. *PLOS ONE*, v. 17, n. 11, p. e0278123, 29 nov. 2022.
- FANG, L. et al. Step-Wise Increase in Tigecycline Resistance in *Klebsiella pneumoniae* Associated with Mutations in ramR, lon and rpsJ. *PLOS ONE*, v. 11, n. 10, p. e0165019, 20 out. 2016.
- FISHER, J.F.; MEROUEH, S.O.; MOBASHERY, S. Bacterial resistance to β -lactam antibiotics: compelling opportunism, compelling opportunity. *Chem.REV*, v.105, n.2, p. 395-424, fev. 2005.

GARAU, J.; BASSETTI, M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *International Journal of Clinical Pharmacy*, v. 40, n. 5, p. 948–952, out. 2018.

GARCÍA-MENIÑO, I. et al. Spread of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* among COVID-19-infected patients: The storm after the storm. *Journal of Infection and Public Health*, v. 14, n. 1, p. 50–52, jan. 2021.

GILCHRIST, M. et al. Antimicrobial Stewardship from Policy to Practice: Experiences from UK Antimicrobial Pharmacists. *Infectious Diseases and Therapy*, v. 4, n. S1, p. 51–64, set. 2015.

GOFF, D. A.; RYBAK, M. J. Global Antimicrobial Stewardship: Challenges and Successes from Frontline Stewards. *Infectious Diseases and Therapy*, v. 4, n. S1, p. 1–3, set. 2015.

GOLAN, Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC infectious diseases*, v. 15, p. 313, 5 ago. 2015.

GUILLARD, T. et al. Characterization of quinolone resistance mechanisms in Enterobacteriaceae recovered from diseased companion animals in Europe. *Veterinary Microbiology*, v. 194, p. 23–29, out. 2016.

GUVEN GOKMEN, T. et al. NDM-1 and rmtC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Turkey. *Jundishapur Journal of Microbiology*, v. 9, n. 10, 18 set. 2016.

Haidar, G. et al. Identifying Spectra of Activity and Therapeutic Niches for Ceftazidime-Avibactam and Imipenem-Relebactam against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 61, n. 9, p. e00642-17, set. 2017.

HOLT, K. E. et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 112, n. 27, 7 jul. 2015.

HOWARD, P. et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 70, n. 4, p. 1245–1255, 1 abr. 2015.

JAYOL, A. et al. Resistance to colistin associated with a single amino acid change in protein PmrB among *Klebsiella pneumoniae* isolates of worldwide origin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 58, n. 8, p. 4762–4766, ago. 2014.

JIMÉNEZ-CASTELLANOS, J.-C. et al. Envelope proteome changes driven by RamA overproduction in *Klebsiella pneumoniae* that enhance acquired β -lactam resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 73, n. 1, p. 88–94, 1 jan. 2018.

KALLMAN, O. et al. Cefuroxime non-susceptibility in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* overexpressing ramA and acrA and expressing ompK35 at reduced levels. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 62, n. 5, p. 986–990, 18 jul. 2008.

KARAIKOS, I.; GIAMARELLOU, H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 15, n. 10, p. 1351–1370, 3 jul. 2014.

KARIYAWASAM, R. M. et al. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019–June 2021). *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, v. 11, n. 1, p. 45, dez. 2022.

KOHLER, P. P. et al. Carbapenem Resistance, Initial Antibiotic Therapy, and Mortality in *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, v. 38, n. 11, p. 1319–1328, nov. 2017.

KRAUSE, K. M. et al. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 6, n. 6, p. a027029, jun. 2016.

KRITSOTAKIS, E. I. et al. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 66, n. 6, p. 1383–1391, 1 jun. 2011.

LANCKOHR, C.; BRACHT, H. Antimicrobial stewardship. *Current Opinion in Critical Care*, v. 28, n. 5, p. 551–556, out. 2022.

LANGFORD, B. J. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 27, n. 4, p. 520–531, abr. 2021.

LEE, C.-C. et al. Propensity-matched analysis of the impact of extended-spectrum β -lactamase production on adults with community-onset *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, and *Proteus mirabilis* bacteremia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 51, n. 4, p. 519–526, ago. 2018.

LI, P. et al. Characterization of a Novel bla_{KLUC} Variant With Reduced β -Lactam Resistance From an IncA/C Group Plasmid in a Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolate. *Frontiers in Microbiology*, v. 9, p. 1908, 15 ago. 2018.

LI, R. et al. Tigecycline Susceptibility and Molecular Resistance Mechanisms Among Clinical *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated During Non-Tigecycline Treatment. *Microbial Drug Resistance*, v. 23, n. 2, p. 139–146, mar. 2017.

LIN, J.-C. et al. Genotypes and virulence in serotype K2 *Klebsiella pneumoniae* from liver abscess and non-infectious carriers in Hong Kong, Singapore and Taiwan. *Gut Pathogens*, v. 6, n. 1, p. 21, jun. 2014.

LIU, S.-W. et al. Outcomes and characteristics of ertapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* bacteremia at a university hospital in Northern Taiwan: A matched case-control study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 45, n. 2, p. 113–119, abr. 2012.

LIU, Y.-Y. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 16, n. 2, p. 161–168, fev. 2016.

LIVERMORE, D. M. Current Epidemiology and Growing Resistance of Gram-Negative Pathogens. *The Korean Journal of Internal Medicine*, v. 27, n. 2, p. 128, 2012.

LONG, S. W. et al. Whole-Genome Sequencing of Human Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolates Reveals Misidentification and Misunderstandings of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella variicola*, and *Klebsiella quasipneumoniae*. *mSphere*, v. 2, n. 4, p. e00290-17, 30 ago. 2017.

MACESIC, N. et al. Emergence of Polymyxin Resistance in Clinical *Klebsiella pneumoniae* Through Diverse Genetic Adaptations: A Genomic, Retrospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, v. 70, n. 10, p. 2084–2091, 6 maio 2020.

MANCUSO, G. et al. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens*, v. 10, n. 10, p. 1310, 12 out. 2021. xxxxx

MARTIN, R. M.; BACHMAN, M. A. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 8, p. 4, 22 jan. 2018.

MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L. et al. In vivo selection of porin-deficient mutants of *Klebsiella pneumoniae* with increased resistance to cefoxitin and expanded-spectrum-cephalosporins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 40, n. 2, p. 342–348, fev. 1996.

MAZZARIOL, A. et al. AcrAB Efflux System: Expression and Contribution to Fluoroquinolone Resistance in *Klebsiella* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 46, n. 12, p. 3984–3986, dez. 2002.

MEATHERALL, B. L. et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *The American Journal of Medicine*, v. 122, n. 9, p. 866–873, set. 2009.

MENDELSON, M. et al. How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 26, n. 4, p. 447–453, abr. 2020.

MULANI, M. S. et al. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Frontiers in Microbiology*, v. 10, p. 539, 1 abr. 2019.xxxx

MURRAY, C. J. L. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, v. 399, n. 10325, p. 629–655, fev. 2022.

NAM, Y. S. et al. Investigation of mutation distribution in DNA gyrase and topoisomerase IV genes in ciprofloxacin-non-susceptible Enterobacteriaceae isolated from blood cultures in a tertiary care university hospital in South Korea, 2005–2010. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 41, n. 2, p. 126–129, fev. 2013.

NAVON-VENEZIA, S.; KONDRATYEVA, K.; CARATTOLI, A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 41, n. 3, p. 252–275, 1 maio 2017.

NORDMANN, P.; NAAS, T.; POIREL, L. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging Infectious Diseases*, v. 17, n. 10, p. 1791–1798, out. 2011.

NORDMANN, P.; POIREL, L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 20, n. 9, p. 821–830, set. 2014.

NORI, P. et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, v. 42, n. 1, p. 84–88, jan. 2021.

OSEI SEKYERE, J. et al. Colistin and tigecycline resistance in carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: emerging resistance mechanisms and detection methods. *Journal of Applied Microbiology*, v. 121, n. 3, p. 601–617, set. 2016.

PACZOSA, M. K.; MECSAS, J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 80, n. 3, p. 629–661, set. 2016.xxxxx

PAL, S. et al. Absence of the glycosyltransferase WcaJ in *Klebsiella pneumoniae* ATCC13883 affects biofilm formation, increases polymyxin resistance and reduces murine macrophage activation. *Microbiology*, v. 165, n. 8, p. 891–904, 1 ago. 2019.

PHILIPPON, A. et al. A Structure-Based Classification of Class A β -Lactamases, a Broadly Diverse Family of Enzymes. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 29, n. 1, p. 29–57, jan. 2016.

PING, Y. et al. Gene Cloning and Characterization of KdeA, a Multidrug Efflux Pump from *Klebsiella pneumoniae*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 30, n. 10, p. 1962–1964, 2007.

POIREL, L. et al. The mgrB gene as a key target for acquired resistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 70, n. 1, p. 75–80, jan. 2015.

POULIKAKOS, P.; FALAGAS, M. E. Aminoglycoside therapy in infectious diseases. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 14, n. 12, p. 1585–1597, ago. 2013.

RAMADAN, H. K.-A. et al. Predictors of Severity and Co-Infection Resistance Profile in COVID-19 Patients: First Report from Upper Egypt. *Infection and Drug Resistance*, v. Volume 13, p. 3409–3422, out. 2020.

REDGRAVE, L. S. et al. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends in Microbiology*, v. 22, n. 8, p. 438–445, ago. 2014.

RUZIN, A. et al. Influence of Transcriptional Activator RamA on Expression of Multidrug Efflux Pump AcrAB and Tigecycline Susceptibility in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 49, n. 3, p. 1017–1022, mar. 2005.

SCHULTSZ, C.; GEERLINGS, S. Plasmid-Mediated Resistance in Enterobacteriaceae: Changing Landscape and Implications for Therapy. *Drugs*, v. 72, n. 1, p. 1–16, jan. 2012.

SCHUTS, E. C. et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 16, n. 7, p. 847–856, jul. 2016.

SELDEN, R. Nosocomial Klebsiella Infections: Intestinal Colonization as a Reservoir. *Annals of Internal Medicine*, v. 74, n. 5, p. 657, 1 maio 1971.

SEPTIMUS, E. J.; OWENS, R. C. Need and Potential of Antimicrobial Stewardship in Community Hospitals. *Clinical Infectious Diseases*, v. 53, n. suppl_1, p. S8–S14, 15 ago. 2011.

SHI, Q. et al. Diversity of virulence level phenotype of hypervirulent Klebsiella pneumoniae from different sequence type lineage. *BMC Microbiology*, v. 18, n. 1, p. 94, dez. 2018.

SHU, L. et al. Prevalence and phenotypic characterization of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae strains recovered from sputum and fecal samples of ICU patients in Zhejiang Province, China. *Infection and Drug Resistance*, v. Volume 12, p. 11–18, dez. 2018.

SIESWERDA, E. et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 27, n. 1, p. 61–66, jan. 2021.

SRINIVASAN, V. B. et al. Functional Characterization of a Novel Outer Membrane Porin KpnO, Regulated by PhoBR Two-Component System in Klebsiella pneumoniae NTUH-K2044. *PLoS ONE*, v. 7, n. 7, p. e41505, 25 jul. 2012.

SRINIVASAN, V. B.; RAJAMOCHAN, G. KpnEF, a New Member of the Klebsiella pneumoniae Cell Envelope Stress Response Regulon, Is an SMR-Type Efflux Pump Involved in Broad-Spectrum Antimicrobial Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 57, n. 9, p. 4449–4462, set. 2013.

TSAY, R.-W. et al. Characteristics of Bacteremia Between Community-Acquired and Nosocomial Klebsiella pneumoniae Infection: Risk Factor for Mortality and the Impact of Capsular Serotypes as a Herald for Community-Acquired Infection. *Archives of Internal Medicine*, v. 162, n. 9, p. 1021, 13 maio 2002.

VILLA, L. et al. Genomics of KPC-Producing Klebsiella pneumoniae Sequence Type 512 Clone Highlights the Role of RamR and Ribosomal S10 Protein Mutations in Conferring Tigecycline Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 58, n. 3, p. 1707–1712, mar. 2014.

VINCENT, J. L. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*, v. 274, n. 8, p. 639–644, 23 ago. 1995.

VINCENT, J.-L. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*, v. 302, n. 21, p. 2323, 2 dez. 2009.

WANG, G. et al. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 17, n. 17, p. 6278, 28 ago. 2020. xxxxx

WONG, M. H. Y.; CHAN, E. W. C.; CHEN, S. Evolution and Dissemination of OqxAB-Like Efflux Pumps, an Emerging Quinolone Resistance Determinant among Members of Enterobacteriaceae. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 59, n. 6, p. 3290–3297, jun. 2015.

WRIGHT, M. S. et al. Genomic and Transcriptomic Analyses of Colistin-Resistant Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae* Reveal Multiple Pathways of Resistance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 59, n. 1, p. 536–543, jan. 2015.

WYRES, K. L. et al. Emergence and rapid global dissemination of CTX-M-15-associated *Klebsiella pneumoniae* strain ST307. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 74, n. 3, p. 577–581, 1 mar. 2019.

WYRES, K. L.; HOLT, K. E. *Klebsiella pneumoniae* Population Genomics and Antimicrobial-Resistant Clones. Trends in Microbiology, v. 24, n. 12, p. 944–956, dez. 2016.

WYRES, K. L.; HOLT, K. E. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. Current Opinion in Microbiology, v. 45, p. 131–139, out. 2018.

WYRES, K. L.; LAM, M. M. C.; HOLT, K. E. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. Nature Reviews Microbiology, v. 18, n. 6, p. 344–359, jun. 2020.

ZHENG, J. et al. Overexpression of OqxAB and MacAB efflux pumps contributes to eravacycline resistance and heteroresistance in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Emerging Microbes & Infections, v. 7, n. 1, p. 1–11, 1 dez. 2018.

MANUSCRITO

TÍTULO: Impacto das infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae* na taxa de resistência antimicrobiana no uso de antibióticos

Ana Cristina Batista Lino ^{1,2}, Jose Ricardo, Tome Lopes Martins ³, Gustavo Vaz Richter ³, Carla Vitola Gonçalves ⁴, Andrea Von Groll ^{1,2}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências de Saúde, Faculdade de Medicina, Rua Visconde de Paranaguá 102, Centro, Rio Grande-RS, Brasil CEP:96203-900.

²Núcleo de Pesquisa em Microbiologia Médica, Faculdade de Medicina, Rua Visconde de Paranaguá 102, Centro, Rio Grande-RS, Brasil CEP:96203-900.

³Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr/EBSERH da FURG. (HU-FURG/EBSERH) Rua Visconde de Paranaguá 102, Centro, Rio Grande-RS, Brasil CEP:96203-900.

⁴ Faculdade de Medicina Rua Visconde de Paranaguá 102, Centro, Rio Grande-RS, Brasil CEP:96203-900.

Resumo

A *Klebsiella pneumoniae* é uma enterobactéria responsável por infecções comunitárias e relacionadas à assistência à saúde (IRAS). A *K. pneumoniae* resistente à terceira geração de cefalosporinas e/ou carbapenêmicos, é considerada uma ameaça crítica à saúde global pela Organização Mundial de Saúde (OMS) devido à limitação de tratamentos eficazes. O presente estudo tem como objetivo analisar o impacto das infecções por *K. pneumoniae* na taxa de resistência antimicrobiana e na conduta terapêutica em um hospital de atendimento terciário. Trata-se de um estudo retrospectivo transversal onde foram incluídos 245 episódios de infecção por *K. pneumoniae* no período de 2019 a 2021. Foram determinadas as taxas de resistência aos antimicrobianos, e avaliadas se variáveis demográficas e clínicas foram associadas a uma prescrição de antibiótico adequada em relação ao perfil de sensibilidade ao antimicrobiano. Os resultados mostraram que a taxa de resistência aos antibióticos das classes das cefalosporinas, quinolonas e carbapenêmicos, bem como a taxa de produtora de ESBL, apresentaram um aumento gradual ao longo dos três anos de estudo. A análise da conduta terapêutica mostrou que não houve diferença significativa nas variáveis em relação a conduta ser ou não ajustada após a liberação do laudo laboratorial. Na conduta terapêutica, não foi encontrada diferença significativa entre ajustar ou não o tratamento após a liberação do laudo microbiológico. Estes resultados demonstraram que o manejo inadequado do uso de antibióticos contribui para a progressão das taxas de resistência de *K. pneumoniae*, e demonstram a necessidade de fortalecer o manejo racional do uso de antibióticos com base nos resultados microbiológicos.

Palavras chaves: Enterobactéria, ESBL, resistência microbiana, uso racional de antimicrobianos

Abstract

Klebsiella pneumoniae is an enterobacteria responsible for community and healthcare-associated infections (HAI). *K. pneumoniae* resistant to the third generation of cephalosporins and/or carbapenemics is considered a critical threat to global health by the World Health Organization (WHO) due to the limitation of effective treatments. This study aims to analyze the impact of *K. pneumoniae* infections on the antimicrobial resistance rate and therapeutic management in a tertiary care hospital. This is a retrospective cross-sectional study which included 245 episodes of infection by *K. pneumoniae* in the period from 2019 to 2021. The rates of antimicrobial resistance were determined, and evaluated if demographic and clinical variables were associated with an appropriate antibiotic prescription in relation to the antimicrobial sensitivity profile. The results showed that the rate of resistance to antibiotics of the cephalosporins, quinolones and carbapenemics classes, as well as the rate of ESBL production, showed a gradual increase over the three years of study. In the analysis of the therapeutic conduct showed that there was no significant difference in the variables in relation to the conduct being or not adjusted after the release of the laboratory report. In the therapeutic approach, no significant difference was found between adjusting or not the treatment after the release

of the microbiological report. These results demonstrated that inadequate management of antibiotic use contributes to the progression of *K. pneumoniae* resistance rates, and demonstrate the need to strengthen the rational management of antibiotic use based on microbiological results.

Keywords: Enterobacteria, ESBL, microbial resistance, rational use of antimicrobials

Resumen

La *Klebsiella pneumoniae* es un enterobacterio responsable de infecciones comunitarias y relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS). La *K. pneumoniae* resistente a la cefalosporina de tercera generación y/o carbapenémicos, es considerada una amenaza crítica para la salud mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) debido a la limitación de tratamientos eficaces. El presente estudio tiene como objetivo analizar el impacto de las infecciones por *K. pneumoniae* en la tasa de resistencia antimicrobiana y en la conducta terapéutica en un hospital de atención terciaria. Se trata de un estudio retrospectivo transversal en el que se incluyeron 245 episodios de infección por *K. pneumoniae* entre 2019 y 2021. Se determinaron las tasas de resistencia a los antimicrobianos, y se evaluará si se han asociado variables demográficas y clínicas con una prescripción adecuada de antibióticos en relación con el perfil de sensibilidad a los antibióticos. Los resultados mostraron que la tasa de resistencia a los antibióticos de las clases de cefalosporinas, quinolonas y carbapenémicos, así como la tasa de producción de ESBL, presentaron un aumento gradual a lo largo de los tres años de estudio. En el análisis de la conducta terapéutica mostró que no hubo diferencia significativa en las variables en relación a la conducta ser ajustada o no después de la liberación del informe de laboratorio. En la conducta terapéutica, no fue encontrada diferencia significativa entre ajustar o no el tratamiento después de la liberación del laudo microbiológico. Estos resultados demostraron que el manejo inadecuado del uso de antibióticos contribuye para la progresión de las tasas de resistencia de *K. pneumoniae*, y demuestran la necesidad de fortalecer el manejo racional del uso de antibióticos con base en los resultados microbiológicos.

Palabras claves: Enterobacteria, ESBL, resistência microbiana, uso racional de antimicrobianos

1 Introdução

A *K. pneumoniae* é um bacilo Gram negativo pertencente à família Enterobacteriaceae. Ela é encontrada de forma ubíqua no meio ambiente (como água, solo etc.) e na microbiota de humanos e animais (1), sendo que em humanos é encontrada principalmente na microbiota do trato gastrointestinal e de frequência transitória na nasofaringe (1). A *K. pneumoniae* foi identificada inicialmente como agente causador de pneumonia, posteriormente foi identificada em infecções no trato urinário (ITU), no trato biliar inferior, em feridas cirúrgicas e associadas à corrente sanguínea (2).

Nas últimas décadas, a *K. pneumoniae* tornou-se uma das causas mais importantes de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e os pacientes mais vulneráveis

são neonatos e idosos, principalmente os imunocomprometidos (3). No ambiente hospitalar que a *K. pneumoniae* passou a ser reconhecida como uma ameaça à saúde pública pela sua capacidade de acumular genes de resistência aos antimicrobianos (RAM) em um ambiente com maior pressão seletiva devido a elevada prescrição de antibióticos. (4).

A *K. pneumoniae* possui naturalmente enzimas capazes de hidrolisar antibióticos β -lactâmicos, como ampicilina e amoxicilina. No entanto, o genoma de *K. pneumoniae* continuou a acumular genes de resistência antimicrobiana (RAM) através da aquisição de plasmídeos e elementos genéticos transferíveis (5). Até o momento, mais de 400 genes RAM foram identificados em diferentes genomas *K. pneumoniae* (6). A introdução das cefalosporinas de terceira geração para tratar enterobactérias resistentes à ampicilina favoreceu o surgimento de *K. pneumoniae* produtora de β -lactamase de espectro estendido (ESBL), que atualmente são prevalentes em todo o mundo e mais frequentemente associadas a altas taxas de mortalidade (7,8). Nestes casos, os carbapenêmicos tornaram-se o antibiótico de escolha para o seu tratamento na década de 1990, mas isso favoreceu o surgimento de *K. pneumoniae* resistente a carbapenem, cuja incidência tem aumentado de forma alarmante (3).

Considerando a gravidade da crescente taxa de resistência a cefalosporinas de terceira geração e aos carbapenêmicos, em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) (9) classificou a família Enterobacteriaceae, a qual inclui a *K. pneumoniae*, resistente a cefalosporina de terceira geração e ou carbapenêmicos como de prioridade crítica para a necessidade urgente de desenvolvimento novos antibióticos.

Como o desenvolvimento de novas classes de antimicrobianos não tem acompanhado a velocidade de ocorrência e dispersão de mecanismos de resistência aos antibióticos disponíveis, tem se intensificado a necessidade de racionalizar o seu uso, tanto prescritos para infecções de origem na comunidade como hospitalar. São observados que quase 30–50% dos antibióticos hospitalares prescritos são considerados desnecessários ou inapropriados (10). Deste modo, hospitais em todo o mundo têm incorporado programas de manejo de antimicrobiano na política hospitalar. Estes programas objetivam alcançar resultados clínicos favoráveis e garantir a relação custo-eficácia da terapia, ao mesmo tempo que os mantém baixas as consequências não

intencionais do uso de antimicrobianos, incluindo efeitos tóxicos e a seleção de organismos patogênicos resistentes aos antimicrobianos (11).

Apesar da crescente implementação de programas multidisciplinares de gerenciamento do uso de antimicrobianos em hospitais, durante a pandemia da covid-19, que gerou um aumento de pacientes internados com síndrome respiratórias graves, intensificou-se uso de antibióticos, sendo demonstrada preferência de antibióticos de amplo espectro, mesmo com baixa evidência de infecção bacteriana nestes pacientes (12).

Considerando a preocupação referente a crescente taxa de resistência às últimas gerações de β -lactâmicos que constituem-se o arcabouço principal do tratamento de infecções por bacilos gram-negativos no ambiente hospitalar e a dificuldade de realizar o manejo adequado de antibióticos no período da pandemia por covid-19, o presente estudo objetiva analisar o impacto das infecções causadas por *K. pneumoniae* no uso de antibióticos e na conduta terapêutica nas unidades clínicas de um hospital público de atenção terciária localizado no extremo sul do Brasil, no período pré (em 2019) e durante a pandemia da covid-19 (2020 e 2021).

Métodos

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo, onde foram determinadas a frequência, a taxa de resistência antimicrobiana e fatores clínicos associados às infecções por *K. pneumoniae* em 245 amostras clínicas de pacientes internados no Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. (HU-FURG/EBSERH) no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2021. Foram incluídos os casos em que a *K. pneumoniae* foi identificada nas amostras clínicas analisadas no Laboratório de Análises Clínicas do HU-FURG/EBSERH. E excluídos da análise os casos de cepas duplicadas, da mesma fonte de amostra, do mesmo paciente e com menos de 30 dias entre as coletas.

O HU-FURG/EBSERH está localizado na cidade do Rio Grande, Rio Grande do Sul, e atende toda a região litoral lagunar do estado, uma população estimada em 250 mil habitantes. Trata-se de um hospital público de atenção terciária, com 230 leitos para atendimento exclusivo pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Este hospital apresenta um serviço de atendimento a infectologia, de referência para o atendimento de pessoas

vivendo com HIV/Aids. Durante a pandemia da covid-19, o hospital inaugurou a enfermaria para a internação de pacientes com covid-19, com o total 20 leitos, sendo que 10 foram cadastrados como leitos de Unidade de Terapia intensiva de julho de 2020 a agosto de 2021.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para estudo em humanos da FURG, sob o parecer nº 5.751.739.

Coleta de dados

Os dados demográficos como sexo e idade, unidade hospitalares, presença de infecção do vírus da covid-19 e do vírus HIV foram obtidos através dos registros dos pacientes no Sistema Integrado de Gestão Hospitalar (SIGH), Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU) e nos prontuários físicos.

Pacientes com teste molecular PCR-RT positivo durante a internação foi considerado como pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

Os dados microbiológicos de identificação bacteriana e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos foram obtidos junto aos laudos emitidos pelo Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do HU-FURG/EBSERH. A partir dos laudos, foram coletados os seguintes dados para as determinações microbiológicas: data da liberação do laudo laboratorial, tipo de amostra, perfil de sensibilidade ao antimicrobiano e alerta de produção de ESBL. Os perfis de resistência aos antimicrobianos foram agregados anualmente para avaliação temporal. Os dados analisados foram obtidos na base de dados do Epicenter, junto ao equipamento Phoenix BD no LAC do HU-FURG/EBSERH.

Impacto do resultado laboratorial na antibioticoterapia

Para definir o quanto o resultado microbiológico contribuiu para a tomada de decisão terapêutica, foram avaliadas todas as condutas de prescrição antimicrobiana prévia e posterior a emissão do laudo.

Foi considerada conduta correta, de acordo com o laudo laboratorial, quando havia na prescrição pelo menos um antimicrobiano onde a *K. pneumoniae* apresentou sensibilidade no antibiograma.

Análise dos dados

Os dados coletados foram compilados em um banco de dados utilizando-se o programa Excel para a determinação das taxas de resistência e sensibilidade dos antibióticos analisados frente a *K. pneumoniae* para cada ano do estudo: 2019, 2020 e 2021. A taxa intermediária foi contabilizada juntamente com a taxa de resistência.

Para a análise em relação a conduta terapêutica, os dados demográficos dos pacientes e os dados clínicos foram compilados em um banco de dados utilizando-se o Programa Statistical Package for Social Science (SPSS (IBM Corp., Armonk, NY, USA)). As variáveis foram analisadas frente a dois desfechos: i. se a escolha do antibiótico pré-liberação do exame laboratorial estava de acordo com o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos; ii. se a conduta terapêutica foi ajustada conforme o perfil de sensibilidade indicado após a liberação do laudo laboratorial. As variáveis avaliadas para estes desfechos foram o sexo, a idade dos pacientes, a unidade hospitalar que o paciente estava internado, o tipo de amostra clínica, se o paciente foi diagnosticado com covid-19 e se estava vivendo com HIV/aids. A conduta pré exame laboratorial adequada e inadequada também foi uma variável analisada em relação ao desfecho da conduta após exame laboratorial; e da mesma forma, a conduta de ajuste após a liberação do exame laboratorial foi uma variável analisada para o desfecho de conduta empírica. Para avaliar se as variáveis apresentam uma associação com conduta adequada ou inadequada nos dois desfechos analisados foi realizado o teste de Qui-quadrado, sendo considerado $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

Resultados

Descrição dos episódios de infecção por *K. pneumoniae*

Foram incluídos no estudo um total de 245 episódios de infecção por *K. pneumoniae* em 219 pacientes internados entre 2019-2021 no HU-FURG/EBSERH. Destes, 108 (49,3%) eram do sexo masculino e 111 (50,2%) do sexo feminino. Em relação a idade, a idade mínima foi de neonato e máxima de 96 anos, com média de 45,96 (DP. 27,7) anos. Quando os pacientes foram divididos em quatro grupos, 44 (20,1%) tinham 20 anos ou menos, 62 (28,3%) entre 21 e 50 anos, 69 (31,5%) tinham entre 51 e 70 anos e 44 (20,1%) apresentavam 71 anos ou mais.

Entre os anos de 2019-2021, 27 pessoas foram identificadas como vivendo com HIV/aids (12,5% de um total de 216 pacientes com esta informação completa) e 30 diagnosticados com covid-19 (13,8%, de 217 com informação completa).

As principais amostras clínicas de onde isolaram *K. pneumoniae*, foram: urina 118 (48,2%, n=245), sangue 73 (29,8%, n=245), vias aéreas 47 (19,2%, n=245) e pele 7 (2,9%, n=245).

Taxa resistência aos antimicrobianos

A tabela e figura 1 apresenta as taxas de resistência aos antimicrobianos testados conforme cada ano do estudo. Com exceção da polimixina, todos os demais antibióticos testados apresentaram uma maior taxa de resistência em 2021 (Figura 1), sendo que para os antibióticos amicacina, amoxicilina com clavulanato, cefazolina, cefepima, cefoxetina, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacina, levofloxacina, gentamicina, nitrofurantoína a taxa de resistência teve um crescimento gradual de 2019 a 2021 (Figura 1). Para ampicilina, a taxa de resistência foi de 100% nos três anos, já para o sulfametoxazol-trimetoprim e os carbapenêmicos imipenem e meropenem, a menor taxa foi em 2020 e maior taxa de resistência em 2021. Para polimixina, um menor número de isolados foram testados, sendo encontrado somente uma resistente em 2019 (Tabela 1).

Pode-se destacar que em 2021, somente a amicacina (5,37%), gentamicina (41,93%), imipenem (36,56%), meropenem (54,54%) e polimixina (0%) não apresentaram taxas de resistência superior a 60%. Nos demais, que apresentaram resistência acima de 60%, pode se destacar que amoxicilina-clavulanato (74,71%), ampicilina (100%), cefazolina (86,36%), cefepima (73,12%), ceftriaxona (75,27%), cefuroxima (78,31%) e nitrofurantoina (75%) foram os que apresentaram as taxas de resistência mais elevadas (Tabela 1).

Analisando as taxas de resistência dos carbapenêmicos nos anos 2019 e 2020, observou-se que o meropenem passou de 48,39% para 26,09% e do imipenem de 24,36% para 13,51%. Porém em 2021 estas taxas aumentaram a valores superiores a 2019, alcançando os valores de 54,54% para meropenem e 36,56% para o imipenem (Tabela 1).

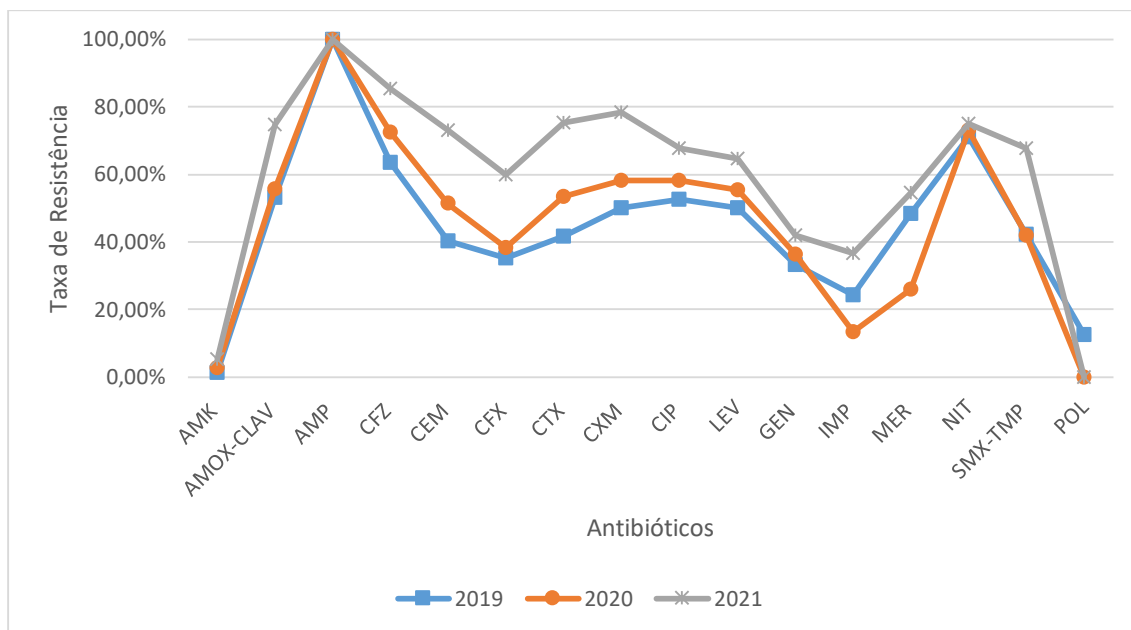


Figura 1. Taxa de resistência da *K. pneumoniae* durante os anos de análise do estudo.
 Legenda: AMK:amicacina; AMX/CLAV: amoxicilina-clavulanato; AMP:ampicilina; ; CFZ: cefazolina;
 CEM;cefepima; CFX:cefoxetina; CTX:ceftriaxona; CXM: Cefuroxima; CIP:ciprofloxacino;
 LEV:levofloxacino; GEN:gentamicina.; IMP: imipenem; MER: meopenem; NIT: nitrofurantoina; SMX-
 TMP: sulfametoxazol-Trimetoprim; POL: polimixina

Tabela 1. Taxa de resistência aos antibióticos para os isolados de *K.pneumoniae* durante os anos de 2019,2020 e 2021

Legenda: NR: número de isolados resistentes; NT: número total de testes; AMK:amicacina, AMX/CLAV: amoxicilina-clavulanato; AMP:ampicilina; CFZ: cefazolina; CEM; cefepima; CFX: cefoxetina; CTX:ceftriaxona; CXM: cefuroxima; CIP:ciprofloxacino; LEV:levofloxacino; GEN:gentamicina.; IMP: imipenem; MER: meropenem; NIT: nitrofurantoina; SMX-TMP: sulfametoxazol-Trimetoprim; POL: polimixina.

	Taxa de resistência dos Antibióticos															
	AMK	AMOX- CLAV	AMP	CFZ	CEM	CFX	CTX	CXM	CIP	LEV	GEN	IMP	MER	NIT	SMX- TMP	POL
2019	1,28%	53,25%	100%	63,46%	40,26%	35,38%	41,56%	50,00%	52,56%	50,00%	33,33%	24,36%	48,39%	71,05%	42,30%	12,50%
2020	2,70%	55,71%	100%	72,41%	51,35%	38,46%	53,42%	58,33%	58,11%	55,40%	36,49%	13,51%	26,09%	73,17%	41,89%	0,00%
2021	5,37%	74,71%	100%	85,36%	73,12%	60,00%	75,27%	78,31%	67,74%	64,52%	41,93%	36,56%	54,54%	75,00%	67,74%	0,00%

Quando analisamos os possíveis produtores de ESBL, 133 (53,9%) de 245 isolados apresentaram o alerta para ESBL, sendo 29 de 78 (37,1%) em 2019, 39 de 74 (52,7%) em 2020 e 64 de 93 (68,8%) em 2021

Em relação aos pacientes diagnosticados com covid-19 que apresentaram infecção por *K. pneumoniae*, foram dois episódios em 2020 e 28 em 2021, totalizando 30 episódios. A tabela 2 apresenta as taxas de resistência, sendo possível observar que exceto para ceftriaxona e polimixina, para todos os demais antibióticos, as taxas de resistência são superiores as apresentadas para todos os episódios de infecção por *K. pneumoniae*.

Tabela 2. Taxa de resistência aos antibióticos para os isolados de *K.pneumoniae* procedentes de pacientes internados por covid-19

Taxa Resistência % (NR/NT)						
AMX/CLAV	AMP	CFZ	CEM	CFX	CTX	CXM
85,7% (24/28)	100% (23/23)	100% (27/27)	86,7% (26/30)	72,2% (13/18)	70% (21/30)	96,2% (25/26)
CIP	LEV	AMK	GEN	NIT	SMX/TMP	POL
76,7% (23/30)	76,7% (23/30)	10% (3/30)	53,3% (16/30)	100% (9/9)	86,7% (26/30)	0% (0/4)
IMP	MER					
46,7% 14/30	66,7% 12/19					

Legenda: NR: número isolados resistentes; NT: número total de testes; AMX/CLAV: amoxicilina-clavulanato; AMP:ampicilina; CFZ: cefazolina; CEM; cefepima; CFX: cefoxetina; CTX:ceftriaxona; CXM: Cefuroxima; CIP:ciprofloxacino; LEV:levofloxacino; AMK:amicacina; GEN:gentamicina; NIT: nitrofurantoina; SMX-TMP: sulfametoxazol-Trimetoprim; POL: polimixina. IMP: imipenem; MER: meopenem;

Análise das condutas terapêuticas

Ao analisar as variáveis demográficas e clínicas (Tabela 3) associadas ao ajuste da conduta terapêutica após a disponibilidade do laudo laboratorial, observamos que 53 (79,1%) das condutas determinadas de forma empírica antes dos resultados microbiológicos foram adequadas e permaneceram ajustadas após a emissão do laudo

laboratorial. E 14 (20,9%) das condutas que eram adequadas empiricamente não foram ajustadas conforme o laudo microbiológico, sendo que a escolha empírica foi a única variável que apresentou associação significativa ($p=0,000$) com a conduta terapêutica a ser ajustada conforme o perfil de sensibilidade dos antimicrobianos após a liberação do laudo laboratorial.

Nas demais variáveis não foi encontrada associação significativa com a conduta terapêutica após o resultado do laudo microbiológico ($p > 0,005$).

Tabela 3. Condutas terapêuticas antes e após resultados laboratoriais analisadas com demais variáveis.

Variáveis (N)	Tratamento após resultado microbiológico		P
	Ajustado N (%)	Não ajustado N (%)	
Escolha empírica			0,000*
	Adequada (67)	53 (79,1%) 14 (20,9%)	
	Não adequada (107)	47 (43,9%) 60 (56,1%)	
Idade			0,683
	≤20 (35)	23 (65,7%) 12 (34,3)	
	21 a 50 (46)	24 (52,2%) 22 (47,8%)	
	51 a 70 (45)	26 (57,8%) 19 (42,2%)	
	≥ 71 (31)	18 (58,1%) 13 (41,9%)	
Sexo			0,522
	Masculino (76)	42 (55,3%) 34 (44,7%)	
	Feminino (81)	49 (60,5%) 32 (39,5%)	
Unidade no hospital			0,678
	Clínica Médica (93)	51 (54,8%) 42 (45,2%)	
	UTI Geral (23)	13 (56,3%) 10 (43,3%)	
	Traumato/Cirurgica/Maternidade (28)	19 (67,9%) 9 (32,1%)	

Tipo de amostra clínica	UTI pediátrica/UTI neonatal/Pediatria (29)	17 (58,6%)	12 (41,4%)	0,336
	Urina (77)	44 (57,1%)	33 (42,9%)	
	Sangue (53)	35 (66%)	18 (34%)	
	Vias Aéreas (37)	18 (48,6%)	19 (51,4%)	
	Pele (7)	3 (42,9%)	4 (57,1%)	
Covid-19				0,781
	Não (137)	79 (57,7%)	58 (42,3%)	
	Sim (18)	11 (61,1%)	7 (38,2%)	
HIV				0,281
	Não (132)	79 (59,8%)	53 (40,2%)	
	Sim (23)	11 (47,8%)	12 (52,2%)	

Os números de amostras da tabela 3 foram diferentes do valor inicial incluídos no estudo, devido a valores ausentes para análises estatísticas das variáveis.

As mesmas variáveis foram avaliadas em relação a escolha empírica e observou-se que nos pacientes mais jovens (≤ 20 anos), esta conduta foi a mais adequada em 71,4%, ($p < 0,005$). Em relação a unidade, a categoria que incluiu a clínica pediátrica, UTI neonatal e UTI pediátrica demonstraram a maior taxa de escolha empírica adequada (72,4%, $p < 0,005$).

Quando se avaliou o tipo de amostra clínica, as amostras de sangue foram as que apresentaram a escolha empírica dos antimicrobianos foi significativamente a mais adequada, com 37 (59,7%, $p < 0,005$).

Para as demais variáveis não foi encontrada associação significativa com a conduta terapêutica adequada, apresentando $p > 0,005$.

Antibióticos prescritos

Um total de 27 diferentes antibióticos foram prescritos de forma isolado ou em combinação. Para todos os pacientes, na conduta empírica foram prescritos um total de 236 antibióticos, sendo que os mais prescritos foram ceftriaxona (20,76%), meropenem (15,25%) e cefepima (10,59%). Em relação a conduta após o exame laboratorial, um total

de 227 antibióticos foram prescritos sendo o meropenem (27,75%) indicado com maior frequência, seguido da amicacina (20,26%) e ceftriaxona (9,69%).

Discussão

No presente estudo, a *K. pneumoniae* foi identificada em diferentes amostras clínicas, principalmente na urina e no sangue, confirmando sua característica de causar infecções em diferentes sítios (2). Além disso, ela causou infecções na mesma proporcionalidade em pacientes do sexo feminino como no masculino e atingiu todas as faixas etárias, desde recém-nascidos até idosos. Esta amplitude demográfica entre pacientes é explicada pelo fato de que os principais fatores de risco para a infecção por *K. pneumoniae* são relacionadas a fatores de virulência do patógeno, quadro de imunocomprometimento e a colonização por *K. pneumoniae* que é superior em pacientes internados no ambiente hospitalar (13,14).

Quando analisamos a taxa de resistência antimicrobiana observou-se um aumento gradual de 2019 para 2021 para praticamente todos os antibióticos estudados, sendo que em 2021 verificou-se altas taxas de resistências, superior a 70%, para ampicilina, amoxicilina/clavulanato, cefalosporinas (cefazolina, cefepime, ceftriaxona) e nitrofurantoína, sendo quando analisamos estas taxas de resistência antimicrobiana em pacientes internados com covid-19, as taxas foram ainda superiores.

Em relação a resistência às penicilinas e cefalosporinas, pode-se destacar que também houve um aumento gradual de *K. pneumoniae* produtora de ESBL. A produção de ESBLs pode tornar a *K. pneumoniae* inerentemente resistente à penicilina, adquirindo resistência às cefalosporinas de terceira e geração (15). Em um prévio estudo neste mesmo hospital, em pacientes com infecção do trato urinário causada por *Escherichia coli* e *K. pneumoniae* foi identificada a presença de ESBL com maior risco em infecções por *K. pneumoniae*, de origem hospitalar e com maiores taxas de resistência aos demais antibióticos em relação as não produtoras de ESBL (16). A beta-lactamase predominante foi a CTX-M, uma betalactamase comumente presente em plasmídeos os quais frequentemente carregam enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, quinolonas e outros agentes resultando no surgimento e disseminação de cepas multirresistentes entre os indivíduos (17). No presente estudo, a resistência as quinolonas também foi elevada, chegando a 67,7% para ciprofloxacina.

A alta taxa de resistência as cefalosporinas de terceira geração impulsionam o uso de carbapenêmicos. Observamos que o meropenem foi o segundo antibiótico mais

prescrito de forma empírica e passou a ser o mais prescrito após o resultado microbiológico. A taxa de resistência ao meropenem oscilou ao longo dos três anos, chegando a maior taxa em 2021, isso demonstra grande preocupação já que o uso excessivo de carbapenêmicos aumenta a seleção e dispersão de *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos, sobretudo as produtoras de carbapenemases e resulta no surgimento de bactérias resistentes a um amplo número de antibióticos, o que tem causado desafios para o tratamento clínico (18).

Os carbapenêmicos é um dos tratamentos mais importantes para bactérias produtoras de ESBL e são amplamente utilizados para tratar infecções graves (18). No estudo de Della Rocca et al. (19) também é mostrado um aumento na taxa de resistência para os carbapenêmicos meropenem e imipenem ao longo dos 5 anos de estudo, de cerca de 45% em 2016 para mais de 80% em 2020.

A amicacina foi o antibiótico com menor taxa de resistência. Ela é considerada um antibiótico que ainda apresenta boa atividade *in vitro* contra *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos (CRKP) (15). De fato, neste estudo, a amicacina foi o segundo antibiótico mais prescrito após a liberação do resultado do perfil de sensibilidade antimicrobiana, mostrando ser uma das poucas opções terapêuticas para o tratamento de *K. pneumoniae* no contexto estudado.

Um estudo que analisou a prevalência e o perfil de sensibilidade antimicrobiana em um hospital no Distrito Federal, Brasil, por um período de 5 anos identificou uma alta taxa de resistência à cefepime (75,2%) (20) próximos aos 73,12% de taxa de resistência encontradas no nosso estudo para o mesmo antibiótico no ano de 2021. Neste mesmo estudo também encontram uma baixa taxa de resistência para amicacina (2,6%), entretanto é uma menor taxa das encontradas no presente estudo para os anos de 2020 e 2021.

Nas condutas terapêuticas notamos que muitos prescritores ainda não consideram os resultados laboratoriais para suas decisões clínicas, 56,1% ($p < 0,005$) das prescrições que foram definidas de forma empírica e foram inadequadas para o tratamento, não foram ajustadas após a liberação do resultado laboratorial e 20,9% ($p < 0,005$) das prescrições tiveram seus antibióticos trocados de formas equivocadas mesmo com o resultado laboratorial liberado para consulta.

A definição da conduta terapêutica é complexa, pois deve ser baseada em vários aspectos relacionados as condições clínicas dos pacientes e disponibilidade de

antibióticos. No entanto o exame laboratorial apresenta informações fundamentais para contribuir com o sucesso terapêutico. Sendo demonstrado que o laudo laboratorial microbiológico com os resultados de sensibilidade aos antimicrobianos foram associados a uma probabilidade três vezes maior de prescrição dirigida de antibióticos. Além da prescrição dirigida, as práticas rotineiras de notificação de sensibilidade aos antibióticos também podem influenciar as decisões empíricas de prescrição (21,22).

Embora o número de pacientes com covid-19 representou um pequeno estrato do total avaliado neste estudo, o período da pandemia da covid-19 impôs um grande desafio para assistência em todas as unidades hospitalares. Os programas de manejo do uso de antibióticos foram prejudicados neste período, sendo demonstrado um aumento do uso inadequado dos antibióticos (23).

Mesmo que este estudo seja restrito a um hospital, é importante ressaltar que programas de uso racional de antimicrobianos deve ser extrapolado do ambiente hospitalar, os profissionais de saúde e as pessoas da comunidade precisam de mais conscientização com relação ao uso adequado de antibióticos, tanto durante pandemias quanto em situações normais. É necessário apoio urgente de formuladores de políticas e autoridades para impor mais restrições ao uso de antibióticos e implementar programas de manejos de antimicrobianos (PAM) em unidades hospitalares (24). Também é importante a atuação multiprofissional para que os PMA sejam efetivos. A atuação de farmacêuticos e prescritores integrantes do PAM podem otimizar o descalonamento da terapia empírica de acordo com os resultados dos testes microbiológicos de identificação bacteriana e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos e a limitar a duração do tratamento, estes são passos importantes para reduzir a pressão da seleção de resistência (25).

Levando em consideração aos achados neste estudo, demonstramos a presença de infecções por *K. pneumoniae*, com elevadas taxas de resistência a diferentes antimicrobianos, as quais aumentaram gradativamente durante a pandemia pela covid-19. Este período impôs dificuldades para o uso racional de antimicrobianos, mostrando condutas em desacordo com os laudos laboratoriais que apresentam o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. Desta forma, chama-se a atenção para a necessidade de fortalecimento dos programas de manejo do uso de antimicrobianos que reduzem o uso inadequado que pode elevar a resistência aos antibióticos disponíveis na rotina hospitalar.

Referências

1. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 28 de agosto de 2020 [citado 9 de outubro de 2021];17(17):6278. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/17/6278>
2. Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. setembro de 2016 [citado 9 de julho de 2023];80(3):629–61. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/MMBR.00078-15>
3. Arato V, Raso MM, Gasperini G, Berlanda Scorza F, Micoli F. Prophylaxis and Treatment against *Klebsiella pneumoniae*: Current Insights on This Emerging Anti-Microbial Resistant Global Threat. *Int J Mol Sci* [Internet]. 14 de abril de 2021 [citado 4 de junho de 2023];22(8):4042. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/8/4042>
4. Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 22 de janeiro de 2018 [citado 9 de outubro de 2021];8:4. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2018.00004/full>
5. Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. 1º de maio de 2017 [citado 1º de maio de 2022];41(3):252–75. Disponível em: <https://academic.oup.com/femsre/article-lookup/doi/10.1093/femsre/fux013>
6. Wyres KL, Holt KE. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. outubro de 2018 [citado 9 de julho de 2023];45:131–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369527418300225>
7. Lee CC, Lee CH, Hong MY, Hsieh CC, Tang HJ, Ko WC. Propensity-matched analysis of the impact of extended-spectrum β -lactamase production on adults with community-onset *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, and *Proteus mirabilis* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. agosto de 2018 [citado 9 de julho de 2023];51(4):519–26. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1684118217300981>
8. Shu L bin, Lu Q, Sun R hua, Lin L qing, Sun Q ling, Hu J, et al. Prevalence and phenotypic characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains recovered from sputum and fecal samples of ICU patients in Zhejiang Province, China. *Infect Drug Resist* [Internet]. dezembro de 2018 [citado 9 de julho de 2023];Volume 12:11–8. Disponível em: <https://www.dovepress.com/prevalence-and-phenotypic-characterization-of-carbapenem-resistant-kle-peer-reviewed-article-IDR>
9. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A

Review. *Front Microbiol* [Internet]. 1º de abril de 2019 [citado 1º de maio de 2022];10:539. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2019.00539/full>

10. Aiesh BM, Nazzal MA, Abdelhaq AI, Abutaha SA, Zyoud SH, Sabateen A. Impact of an antibiotic stewardship program on antibiotic utilization, bacterial susceptibilities, and cost of antibiotics. *Sci Rep* [Internet]. 28 de março de 2023 [citado 18 de setembro de 2023];13(1):5040. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-32329-6>

11. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. julho de 2016 [citado 9 de outubro de 2021];16(7):847–56. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309916000657>

12. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 3 de dezembro de 2020;71(9):2459–68.

13. Tsay RW, Siu LK, Fung CP, Chang FY. Characteristics of Bacteremia Between Community-Acquired and Nosocomial *Klebsiella pneumoniae* Infection: Risk Factor for Mortality and the Impact of Capsular Serotypes as a Herald for Community-Acquired Infection. *Arch Intern Med* [Internet]. 13 de maio de 2002 [citado 4 de junho de 2023];162(9):1021. Disponível em: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.162.9.1021>

14. Gorrie CL, Mirčeta M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnell RA, et al. Gastrointestinal Carriage Is a Major Reservoir of *Klebsiella pneumoniae* Infection in Intensive Care Patients. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de julho de 2017 [citado 23 de setembro de 2023];65(2):208–15. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/65/2/208/3084729>

15. Wang Y, Zhong H, Han X, Wang N, Cai Y, Wang H, et al. Impact of antibiotic prescription on the resistance of *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary hospital in China, 2012-2019. *Am J Infect Control* [Internet]. janeiro de 2021 [citado 19 de setembro de 2023];49(1):65–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655320305708>

16. Pereira JL, Volcão LM, Klafke GB, Vieira RS, Gonçalves CV, Ramis IB, et al. Antimicrobial Resistance and Molecular Characterization of Extended-Spectrum β -Lactamases of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. Isolates from Urinary Tract Infections in Southern Brazil. *Microb Drug Resist* [Internet]. março de 2019 [citado 23 de setembro de 2023];25(2):173–81. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/mdr.2018.0046>

17. Li G, Zhao S, Wang S, Sun Y, Zhou Y, Pan X. A 7-year surveillance of the drug resistance in *Klebsiella pneumoniae* from a primary health care center. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. dezembro de 2019 [citado 19 de setembro de 2023];18(1):1–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12220-019-0011-1>

2023];18(1):34. Disponível em: <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-019-0335-8>

18. Lin Z, Yu J, Liu S, Zhu M. Prevalence and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Hangzhou, China, 2006–2020. *J Int Med Res* [Internet]. fevereiro de 2022 [citado 15 de março de 2023];50(2):030006052210797. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/03000605221079761>

19. Della Rocca MT, Foglia F, Crudele V, Greco G, De Filippis A, Franci G, et al. Antimicrobial resistance changing trends of *Klebsiella pneumoniae* isolated over the last 5 years. *New Microbiol.* dezembro de 2022;45(4):338–43.

20. Silva DM, Menezes EMN, Silva EV, Lamounier TAC. Prevalence and antimicrobial susceptibility profile of ESKAPE pathogens from the Federal District, Brazil. *J Bras Patol E Med Lab* [Internet]. 2017 [citado 19 de setembro de 2023];53(4). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.20170037>

21. Tebano G, Mouelhi Y, Zanichelli V, Charmillon A, Fougnot S, Lozniewski A, et al. Selective reporting of antibiotic susceptibility testing results: a promising antibiotic stewardship tool. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 3 de março de 2020 [citado 19 de setembro de 2023];18(3):251–62. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2020.1715795>

22. Langford BJ, Daneman N, Diong C, Marchand-Austin A, Adomako K, Saedi A, et al. Antibiotic susceptibility reporting and association with antibiotic prescribing: a cohort study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. abril de 2021 [citado 19 de setembro de 2023];27(4):568–75. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X20306121>

23. Pierce J, Stevens MP. COVID-19 and antimicrobial stewardship: lessons learned, best practices, and future implications. *Int J Infect Dis* [Internet]. dezembro de 2021 [citado 23 de setembro de 2023];113:103–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S120197122100789X>

24. Sulayyim HJA, Ismail R, Hamid AA, Ghafar NA. Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 21 de setembro de 2022 [citado 19 de setembro de 2023];19(19):11931. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/19/11931>

25. Lanckohr C, Bracht H. Antimicrobial stewardship. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. outubro de 2022 [citado 30 de julho de 2023];28(5):551–6. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1097/MCC.0000000000000967>

Conclusão Geral

Diante da urgência do controle de infecções por *K. pneumoniae*, nosso estudo colabora com a confirmação de sua característica em causar infecções em diferentes sítios e que suas principais causas de infecção estão relacionadas aos seus fatores de virulência,

quadro de imunocomprometimento do paciente e que a colonização por *K. pneumoniae* é superior naqueles pacientes internados em ambiente hospitalar. Durante os anos de estudos foi demonstrado um aumento gradual da taxa de resistência a praticamente todos os antibióticos avaliados no hospital e também que as condutas terapêuticas pouco consideram os laudos laboratoriais. O que reforça a necessidade de apoio urgente de formuladores de políticas e autoridades para impor mais restrições ao uso de antibióticos e implementar programas de manejos de antimicrobianos em unidades hospitalares com o envolvimento de equipes multidisciplinares para conter o aumento da resistência microbiana.



Programa de
Pós-Graduação
em Ciências da Saúde
Universidade Federal do Rio Grande

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE - FURG
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ATA DA SESSÃO DE DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ATA

A banca examinadora, designada pela Portaria nº 2601/2023 de vinte e um de setembro de dois mil e vinte e três, em sessão presidida e registrada pela orientadora Profa. Dra. Andrea Von Groll, reuniu-se no dia vinte e nove de setembro de dois mil e vinte e três, às duas horas e trinta minutos, por meio de videoconferência (<https://us02web.zoom.us/j/89553386794?pwd=RXZlbFJCR3lTTmk5MW9JU2VrR3pYdz09>), para avaliar a Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, intitulada: "Impacto das infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae* no uso de antibióticos e na conduta terapêutica em pacientes internados em um hospital universitário no extremo sul do país." da mestranda Ana Cristina Batista Lino. Para o início dos trabalhos, a Senhora Presidente procedeu à abertura oficial da sessão, com a apresentação dos membros da banca examinadora. A seguir, prestou esclarecimentos sobre a dinâmica de funcionamento da sessão, concedendo o tempo de até 30 (trinta) minutos para a apresentação da dissertação pelo mestrando, que iniciou às 14:30 horas e terminou às 15 horas. Após a apresentação, passou a palavra aos membros da banca examinadora, para que procedessem à arguição e apresentassem suas críticas e sugestões. Ao término dessa etapa de avaliação, de acordo com os membros da banca examinadora, a dissertação de mestrado avaliada foi APROVADA.

Rio Grande, 29 de setembro de 2023.

Profa. Dra. Andrea Von Groll (Orientadora – FURG)

Documento assinado digitalmente
gov.br ANDREA VON GROLL
Data: 01/10/2023 21:41:08-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Letícia Lery (Externo – Fiocruz – Rj)

Documento assinado digitalmente
gov.br LETICIA MIRANDA LERY SANTOS
Data: 03/10/2023 08:25:08-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Ivy Bastos Ramis (Titular - FURG)

Documento assinado digitalmente
gov.br IVY BASTOS RAMIS DE SOUZA
Data: 07/10/2023 09:39:47-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Vanusa Pousada Da Hora (Titular - FURG)

Documento assinado digitalmente
gov.br VANUSA POUSADA DA HORA
Data: 09/10/2023 11:11:37-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

CIENTE: Ana Cristina Batista Lino

MESTRANDA Ana Cristina Batista Lino