

ANÁLISE DO IMPACTO DO USO INDISCRIMINADO DE ANTIMICROBIANOS EM CEPAS RESISTENTES DE *Klebsiella pneumoniae* CARBAPENEMASE EM HOSPITAIS BRASILEIROS

ELINE DOS REIS SILVA OLIVEIRA¹; GIOVANNA GABRIELLE LIMA DA SILVA²; MIRELLE CERQUEIRA NACCACHE³; MARCELLA MARCIEL BATISTA DE CARVALHO⁴; ANA CRISTINA DORIA DOS SANTOS⁵

¹ Discente do curso de medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida.

² Discente do curso de medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida.

³ Discente do curso de medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

⁴ Discente do curso de medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida.

⁵ Docente do curso de medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida.

RESUMO

A *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) é uma bactéria Gram-negativa que está entre as principais causadoras de infecções relacionadas à assistência à saúde e surtos em diversas instituições. Estudos mostram que a indicação do tratamento, a escolha do agente ou a duração da antibioticoterapia é incorreta em 30% a 50% dos casos, colaborando para o cenário de propagação em massa de cepas multirresistentes. O presente estudo tem como objetivo analisar o impacto do uso indiscriminado de antimicrobianos na resistência bacteriana KPC em hospitais brasileiros, bem como avaliar os custos financeiros associados a esta problemática. A pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura, para realização das pesquisas foram utilizadas as bases de dados BVS e PUBMED. Após pesquisa nessas bases e a utilização dos filtros pertinentes, foram selecionados 7 artigos para esta revisão. Pode-se inferir, portanto, que as *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemase por *Klebsiella pneumoniae* são as carbapenemases mais prevalentes no Brasil, e a prevalência de KPC-KP vem aumentando na maioria dos hospitais brasileiros, limitando severamente as opções terapêuticas contra esse patógeno, com apenas alguns agentes β -lactâmicos permanecendo ativos. No geral, estima-se que mais de 50% das prescrições de antibióticos são inadequadas, sobretudo a indicação de cada fármaco. Vários fatores de risco estão associados à colonização ou infecção por *K. pneumoniae*. Cerca de 700 mil pessoas morrem anualmente por infecções causadas por patógenos resistentes. Acredita-se que até 2050 esse número chegue a 10 milhões de mortes, gerando um gasto de aproximadamente US\$ 100 trilhões. A média de custo estimada por paciente hospitalizado em tratamento no Brasil é de US\$ 4,135.15. Assim, somente por meio de uma abordagem multidisciplinar e da colaboração entre profissionais da saúde, pesquisadores e gestores hospitalares, poderemos enfrentar os desafios apresentados pela resistência bacteriana e mitigar os impactos negativos do uso indiscriminado de antimicrobianos na saúde pública brasileira.

Palavras-chave: *Enterobacteriaceae* Resistentes a Carbapenêmicos; Farmacorresistência Bacteriana; *Klebsiella pneumoniae*.

ANALYSIS OF THE IMPACT OF THE INDISCRIMINATE USE OF ANTIMICROBIALS ON CARBAPENEMASE RESISTANT STRAINS OF *Klebsiella pneumoniae* IN BRAZILIAN HOSPITALS

ABSTRACT

Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) is a Gram-negative bacterium that is among the main causes of healthcare-related infections and outbreaks in various institutions. Studies show that the indication of treatment, choice of agent or duration of antibiotic therapy is incorrect in 30% to 50% of cases, contributing to the scenario of mass propagation of multi-resistant strains. This study aims to analyze the impact of the indiscriminate use of antimicrobials on KPC bacterial resistance in Brazilian hospitals, as well as assessing the financial costs associated with this problem. The research is an integrative literature review, and the following

databases were used to carry out the searches: BVS and PUBMED. After searching the databases and the use of relevant filters, seven articles were selected for this review. It can therefore be inferred that carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* by *Klebsiella pneumoniae* are the most prevalent carbapenemases in Brazil, and the prevalence of KPC-KP has been increasing in most Brazilian hospitals, severely limiting therapeutic options for treating patients with only few β -lactams agents remaining active. Overall, it is estimated that more than 50% of antibiotic prescriptions are inappropriate, especially the indication for each drug. Several risk factors are associated with colonization or infection by *K. pneumoniae*. Around 700,000 people die every year from infections caused by resistant pathogens. It is believed that by 2050 this number will reach 10 million deaths, generating a cost of approximately US\$ 100 trillion. The estimated average cost per hospitalized patient undergoing treatment in Brazil is US\$ 4,135.15. Thus, only through a multidisciplinary approach and collaboration between health professionals, researchers and hospital managers will we be able to adequately address the challenges posed by bacterial resistance and mitigate the negative impacts of the indiscriminate use of antimicrobials on Brazilian public health.

Keywords: Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; *Klebsiella pneumoniae*; Bacterial pharmacoresistance.

1 INTRODUÇÃO

A *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) é uma bactéria Gram-negativa pertencente à família *Enterobacteriaceae*. Ela é formada por uma cápsula de polissacarídeo ligado à proteína de superfície Wzi, que confere à bactéria uma notável hipervirulência (Dai; Hu, 2022). Esse patógeno é pertencente à classe A de *Ambler* e ao subgrupo 2f de *bush*, que atribui a sua capacidade de inativar antimicrobianos carbapenêmicos e betalactâmicos (Seibert *et al.*, 2014). Sendo assim, infecções causadas pela KPC têm ganhado progressivamente mais espaço nos relatos feitos sobre pacientes hospitalizados, fato esse que indica outro ponto crucial dessa bactéria: a dificuldade no tratamento e controle das infecções causadas por ela. Isso deve-se à baixa gama de antimicrobianos eficazes para combate a esse patógeno, acarretando em maior custo hospitalar e morbimortalidade. (Santos, 2020).

Dentro dessa perspectiva, a *K. pneumoniae* carbapenemase está entre as principais causadoras de infecções relacionadas à assistência à saúde e surtos em diversas instituições desse segmento (Rodrigues *et al.*, 2021). O primeiro caso de *K. pneumoniae* expressando uma carbapenemase foi identificado no estado da Carolina do Norte, nos Estados Unidos, em 1996.

No Brasil, o primeiro registro de infecção pela enzima KPC foi no ano de 2005. O primeiro surto nosocomial foi registrado em 2011, apesar de ter ocorrido em 2009, sendo que, nesse mesmo ano, ocorreram graves crises por esse patógeno (Marçal *et al.*, 2021).

As cepas resistentes a antibióticos são praticamente restritas ao meio nosocomial e de disseminação crescente pelo mundo. Os pacientes sujeitos a procedimentos endoscópicos ou outros equipamentos médicos, com dispositivos ou implantes inseridos possuem via aberta para acesso da *K. pneumoniae*. Outra via constante de aquisição de pneumonias por *K. pneumoniae*

é por meio da intubação endotraqueal, no entanto, para que haja a infecção, a bactéria deve ultrapassar as proteções do organismo, como as barreiras mecânicas e as defesas imunes inatas humorais e celulares (Paczosa *et al*, 2016).

Durante a década de 1970, a *K. pneumoniae* tornou-se uma importante causa de infecções nosocomiais. Essa bactéria possui a capacidade de sobreviver por longos períodos no ambiente hospitalar, sendo a fonte de diversos surtos nosocomiais relatados na América do Norte, América do Sul, Europa, Ásia e Oriente Médio (Pitout *et al*, 2015). Diante disso, dentro dos aspectos que envolvem as infecções nosocomiais dentro da América do Sul, mais especificamente no Brasil, registraram-se, no ano de 2011, 145.845 óbitos a nível nacional (Souza *et al.*, 2020). Ainda, um estudo sobre infecções da corrente sanguínea (ICS) nosocomial revelou que os episódios monomicrobianos de ICS no Brasil, foram causados principalmente por bactérias Gram-negativas, com destaque para *K. pneumoniae* (Marra *et al.*, 2011).

Por fim, estudos epidemiológicos têm demonstrado uma relação direta entre o consumo de antibióticos e o surgimento e disseminação de cepas de bactérias resistentes (Read; Woods, 2014). A resistência também pode ocorrer espontaneamente por mutação ou devido a antibióticos prescritos incorretamente. Ainda, mostram que a indicação do tratamento, a escolha do agente ou a duração da antibioticoterapia é incorreta em 30% a 50% dos casos, colaborando para o cenário de criação e propagação em massa de cepas multirresistentes (Luyt, 2014).

Tendo isso em vista, todos esses fatores contribuem para que o tratamento da infecção por *K. pneumoniae*, sobretudo a KPC-Kp, seja um desafio para os profissionais médicos e uma sobrecarga econômica ao sistema de saúde. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é de caráter urgente e prioritário novos antibióticos contra as *Enterobacteriaceae* resistentes aos antibióticos da classe carbapenem. Parte disso, deve-se ao fato dos altos gastos inerentes à erradicação dessa bactéria. Estima-se que a carga econômica anual devido a esses patógenos multirresistentes é de mais de US\$ 45 bilhões (Santos; Secoli, 2019).

Dessa forma, tendo em vista a atualidade dessa temática e a relevância para o âmbito da saúde, o presente estudo tem como objetivo analisar o impacto do uso indiscriminado de antimicrobianos na resistência bacteriana KPC em hospitais brasileiros, bem como avaliar os custos financeiros associados a esta problemática.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa de literatura, a seleção dos artigos ocorreu através de buscas bibliográficas nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *National Institutes of Health* (PUBMED), seguindo o tema geral sobre o impacto do uso de antimicrobianos na resistência bacteriana da *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, foi utilizada a questão norteadora “Qual o impacto do uso indiscriminado de antimicrobianos nas resistências às bactérias KPC em hospitais brasileiros?”.

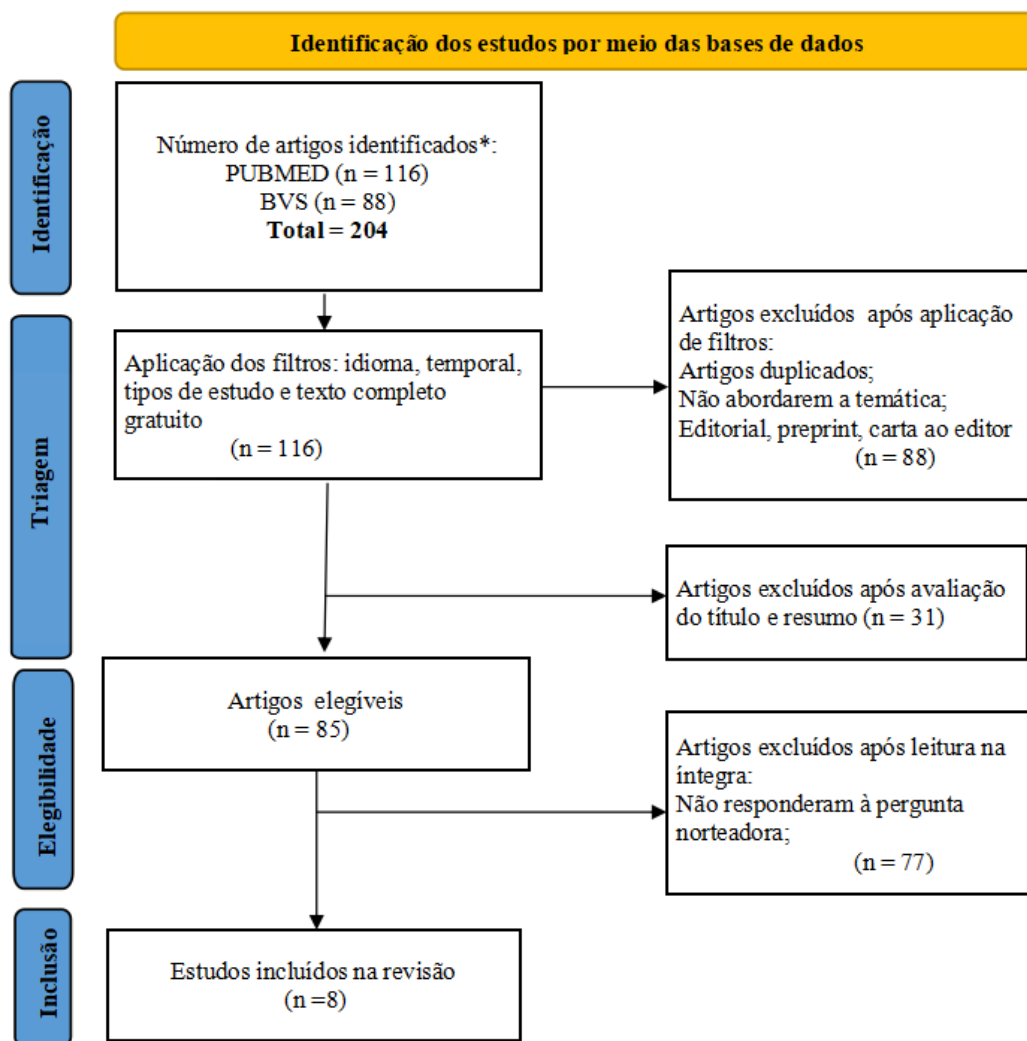
No banco de dados PUBMED, combinamos os descritores como: “Drug Resistance Bacterial”; “beta-lactamase KPC, *Klebsiella pneumoniae*”; “Brazil”. O operador booleano utilizado foi “and”. Na base de dados BVS, foram combinados os seguintes descritores: “Resistência microbiana a medicamentos”; “*Klebsiella pneumoniae*”; “Resistência a carbapenêmicos”; “Brasil”.

Foram selecionados artigos com período de publicação entre 2014 a 2024, onde a inclusão dos artigos foi baseada em estudos que resultavam em: (I) Informações sobre o padrão de resistência da KPC aos antimicrobianos em hospitais brasileiros; (II) Morbimortalidade associada ao uso indiscriminado de antimicrobianos; ou (III) Custos financeiros relacionados à resistência microbiana pelo KPC. O sistema de revisão pareada foi utilizado na seleção dos artigos; quatro pesquisadores avaliaram os títulos a serem incluídos nos resumos a serem lidos. Pelo menos um autor aprovou os títulos para aumentar a sensibilidade nesta fase.

Após a leitura dos resumos dos artigos, os aprovados pelos quatro autores foram incluídos para serem lidos na íntegra. Foram excluídos artigos de revisão narrativa; relato de experiência; artigos que não respondessem à pergunta de pesquisa. Após a leitura de todos os artigos foi realizada exploração do material catalogando e codificando em núcleos temáticos e, interpretando os resultados encontrados da pesquisa.

Os dados dos artigos selecionados foram descritos com abordagem integrativa onde foi feita uma avaliação dos estudos incluídos contendo as seguintes informações: autores, ano, local de pesquisa, tipo de estudo e objetivo. A apresentação destes dados encontrados foi feita em forma de quadro para facilitar a exposição de informações gerais dos dados, possibilitando a sua fácil consulta. (Botelho; Cunha; Macedo, 2011).

ILUSTRAÇÃO 1 - Fluxograma “*flowchart*” PRISMA para seleção dos artigos para revisão integrativa.



Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra deste estudo foi constituída por 8 artigos. A maioria eram estudos transversais com nível de evidência 4 – 75% (6/8), seguidos por revisão sistemática – NE 1 – 12,5% (1/8) e estudo de coorte prospectivo 12,5% (1/8). Do total de artigos analisados, o ano com maior número de artigos sobre essa temática foi 2019 com 50% (4/8) e 87,5% dos artigos estavam redigidos em inglês e 12,5% em português.

ILUSTRAÇÃO 2 - Quadro de caracterização dos artigos incluídos para revisão.

TÍTULO	AUTOR/ ANO	NE	OBJETIVOS
The Presence of Virulent and Multidrug-Resistant Clones of Carbapenem-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Southeastern Brazil	Borghi; Pereira; Schuenck (2023)	4	Analisar a epidemiologia molecular, a resistência antimicrobiana e o perfil de virulência do CRKP isolado de pacientes de hospitais do Sudeste do Brasil.
Characterization of KPC-2-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> and affected patients of a pediatric hospital in Brazil	Barroso <i>et al.</i> (2023)	4	Investigar o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, os genes associados à virulência e a epidemiologia molecular da CPKp isolada de crianças internadas em um hospital pediátrico de referência no Brasil.
Mortality due to KPC carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> infections: Systematic review and meta-analysis	Ramos-Castañeda <i>et al.</i> (2018)	1	Verificar a mortalidade da infecção por KPC-KP e analisar essa mortalidade por país, ano de publicação, ala hospitalar e tipo de interpretação usada para definir a resistência aos carbapenêmicos.
Molecular epidemiology of KPC-2-producing <i>Enterobacteriaceae</i> (non- <i>Klebsiella pneumoniae</i>) isolated from Brazil	Tavares <i>et al.</i> (2015)	4	Avaliar a epidemiologia molecular e o histórico genético desse gene em espécies de <i>Enterobacteriaceae</i> (não- <i>K. pneumoniae</i>) de 9 estados brasileiros entre 2009 e 2011.
Molecular Epidemiology of Multidrug-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> Isolates in a Brazilian Tertiary Hospital	Palmeiro <i>et al.</i> (2019)	4	Avaliar a epidemiologia molecular e os mecanismos de resistência aos β -lactâmicos de cepas MDR-Kp isoladas entre 2003 e 2012 em um hospital acadêmico brasileiro.
High Prevalence of Multidrug-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> Harboring Several Virulence and β -Lactamase Encoding Genes in a Brazilian Intensive Care Unit	Ferreira <i>et al.</i> (2019)	4	Mostrar o perfil de resistência a antibióticos, o potencial patogênico e as relações clonais entre <i>K. pneumoniae</i> isolados de pacientes e fontes em unidades de terapia intensiva (UTIs) de um hospital terciário na região norte do Brasil.
Multidrug-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> : genetic diversity, mechanisms of resistance to polymyxins and clinical outcomes in a tertiary teaching hospital in Brazil	Boszczowski <i>et al.</i> (2019)	4	Descrever 28 casos clínicos de infecção por ColRKP <i>K. pneumoniae</i> seus desfechos clínicos, bem como a caracterização molecular dos isolados quanto à resistência à colistina e aos genes de resistência às polimixinas abrigados nos isolados.

Impacto econômico de pacientes infectados com <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase	Santos; Secoli (2019)	2	Estimar os custos médicos diretos da terapia medicamentosa de pacientes com infecção por carbapenemase por <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase (KPC) em contexto hospitalar.
--	-----------------------	---	---

Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

As infecções bacterianas da corrente sanguínea (ICS) são infecções graves associadas à mortalidade e custos de saúde significativos. Embora uma associação de causa e efeito ainda não tenha sido devidamente elucidada, como relatado anteriormente por Tumbarello *et al.* (2015), o surgimento de *Enterobacteriaceae* produtoras de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC-KP) como agente ICS tem sido associado a uma taxa de mortalidade mais elevada do que infecções não devidas a um patógeno produtor de KPC-KP.

A *K. pneumoniae* é um microrganismo bacilar de natureza Gram-negativa e facultativamente anaeróbica, pertencente à família das Enterobactérias. É comumente encontrado na orofaringe e nos tratos intestinais, especialmente em pacientes imunocomprometidos ou com comorbidades em ambientes hospitalares. Nas unidades de terapia intensiva, é frequentemente associado a pneumonias ventilatórias, bacteremias, infecções do trato urinário e infecções de tecidos moles (Sousa; Ramalho; Camargo, 2020).

Uma das características distintivas da *K. pneumoniae* é sua capacidade de produzir enzimas desintoxicantes, que desempenham um papel crucial em sua resistência a múltiplas classes de medicamentos. Além disso, essa espécie apresenta uma variedade de fatores de virulência, incluindo a habilidade de desenvolver rapidamente resistência aos antibióticos. Os carbapenêmicos surgiram como uma opção terapêutica para o tratamento de infecções graves provocadas por bactérias Gram-negativas que produzem ESBL.

Contudo, o uso indiscriminado desses medicamentos levou as bactérias a desenvolverem resistência contra eles, e entre os mecanismos associados a essa resistência aos carbapenêmicos, destaca-se a produção de carbapenemases. Essas enzimas degradam os antibióticos β -lactâmicos do grupo carbapenêmico, como imipenem, meropenem, ertapenem e doripenem (Borghi; Pereira; Schuenck, 2023).

As *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemase por *Klebsiella pneumoniae* são as carbapenemases mais prevalentes no Brasil, e a prevalência de KPC-KP vem aumentando na maioria dos hospitais brasileiros, limitando severamente as opções terapêuticas para o

tratamento dos pacientes porque os β -lactâmicos, incluindo o carbapenem, tornam-se ineficazes, com apenas alguns agentes permanecendo ativos (Tavares *et al.*, 2015).

Em um estudo realizado por Ritter *et al.* (2021), foi identificado que a *K. pneumoniae* se apresentou resistente à maioria dos antibióticos testados, estando presente em 54,5% dos pacientes colonizados. No geral, é estimado que mais de 50% das prescrições de antibióticos são inadequadas seja na via de administração, dose ou duração do tratamento, mas principalmente pela indicação de cada fármaco.

Vários fatores de risco, como a presença de uma doença subjacente, admissão precoce em uma instituição de saúde e/ou internação em UTI e exposição prévia a antibióticos, estão associados à colonização ou infecção por *K. pneumoniae* (Ferreira *et al.*, 2019). No estudo de Barroso *et al.* (2023), todos os pacientes apresentavam comorbidades e 65,2% deles foram previamente internados em instituição de saúde, o que sugere a origem do KPC-KP.

Foram observadas diferenças significativas na mortalidade por KPC-KP por país, sendo a mais alta no Brasil, com uma taxa de mortalidade geral de 51.0%. A divisão por tipo de unidade hospitalar não mostrou diferenças significativas com relação à taxa de mortalidade, embora tenha sido observado que os pacientes oncológicos registraram uma taxa de mortalidade de 56% quando infectados pela KPC-KP (Ramos-Castañeda *et al.*, 2018).

Boszczowski *et al.* (2019) relatou em seu estudo que a mortalidade bruta intra-hospitalar foi 64% dos pacientes infectados por KPC e a mortalidade em 30 dias foi de 53% dos pacientes. A maioria dos pacientes estavam em unidades de terapia intensiva cirúrgicas, receptores de transplante de fígado, receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas e unidades de doenças infecciosas. Apesar de a maioria dos pacientes encontrarem-se em estado crítico, a infecção pela KPC tem papel importante no aumento da taxa de mortalidade.

Além disso, 69,6% dos 23 pacientes estudados foram tratados com β -lactâmicos de amplo espectro nos últimos 30 dias, o que também indica colonização por KPC-KP. Vários estudos identificaram a exposição prévia a β -lactâmicos de amplo espectro como um importante fator de risco para colonização por *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmico (Kizilates *et al.*, 2021).

Um estudo realizado por Mota; Oliveira; Souto (2018) evidenciou que os isolados de *K. pneumoniae* apresentaram de 80% a 100% de resistência às penicilinas, 50% a 70% às cefalosporinas, 30% a 40% às cefalosporinas de 3ª geração, quinolonas e aminoglicosídeos. A resistência microbiana foi elencada como uma das dez ameaças à saúde global em 2019. Cerca de 700 mil pessoas morrem por ano de infecções causadas por patógenos resistentes. Acredita-

se que até 2050 esse número chegue a 10 milhões de mortes, gerando um gasto em torno de US\$ 100 trilhões (OMS, 2016).

Foi publicado um estudo de custo de doença, realizado por Santos; Secoli (2019), em que pretendia-se estimar os custos da terapia medicamentosa aplicada em pacientes, que encontravam-se infectados pela KPC, internados em um hospital no sul do Brasil. Como resultado da pesquisa, que abrangeu 120 pacientes, obteve-se o valor de US\$ 367,680.85 como custo total dos medicamentos utilizados no tratamento desse grupo, onde foi levado em consideração as drogas escolhidas, a dose diária prescrita, o custo da droga e o tempo médio da terapia. O custo médio obtido durante a hospitalização foi de US\$ 4,135.15 por paciente.

Dessa forma, torna-se evidente que o tratamento antimicrobiano em cepas resistentes de *K. pneumoniae* carbapenemase representa um alto custo para o sistema de saúde. As variáveis que envolvem a definição da terapêutica e, conseqüentemente, os gastos tidos com ela, como a escolha dos medicamentos e o tempo de hospitalização do paciente e do tratamento instituído, somados às peculiaridades da resistência antimicrobiana da KPC, evocam estudos direcionados a essa temática e capacitação dos profissionais de saúde para lidar com tais adversidades na prática médica, a fim de que haja maior efetividade no tratamento do paciente, menor custo possível ao sistema de saúde e em tempo eficaz mínimo.

Existem diversos elementos que colaboram para a multirresistência bacteriana, além das características próprias do agente, dentre eles: a falta de conscientização da população sobre o uso adequado e responsável desses medicamentos, o acesso disseminado aos antibióticos, as prescrições padronizadas em ambientes hospitalares e a sobrecarga de trabalho da equipe multidisciplinar. Esses fatores desencadeiam atividades e atitudes diárias que aumentam o risco de contaminação cruzada entre pacientes críticos (Palmeiro *et al.*, 2019).

Para reduzir a taxa de colonização desse agente, é essencial investir nas intervenções possíveis, especialmente pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. Isso inclui o monitoramento regular dos micro-organismos na UTI, realizando *swabs* de vigilância ao longo de toda a internação, não apenas na admissão. Também é crucial estabelecer um perfil microbiológico da unidade para compreender os principais agentes patogênicos e sua resistência. Não apenas isso, deve-se incentivar a elaboração de estudos brasileiros sobre a infecção por KPC e seus esquemas terapêuticos mais eficazes, assim como a disponibilização de informações acerca dessa temática aos profissionais de saúde atuantes.

4 CONCLUSÃO

A resistência bacteriana, como a KPC, representa uma ameaça significativa nos ambientes hospitalares, tanto para os pacientes quanto para as instituições de saúde. A problemática envolve a dificuldade do tratamento dos pacientes infectados, o tempo demasiado de internação hospitalar, os riscos de contaminação de profissionais de saúde e os altos custos para o sistema de saúde. A escassez de estudos que indiquem as possibilidades medicamentosas eficazes para o tratamento e para a erradicação da cepa KPC, contribui para o cenário de crescente número de casos de infecção e prevalência dessa bactéria à nível hospitalar.

Identificar e tratar esses patógenos resistentes é desafiador, levando a aumentos na morbidade e na mortalidade hospitalar. A identificação precoce é essencial para o prognóstico do paciente, assim como a implantação do tratamento adequado, efetivo e em tempo oportuno. Diante desse cenário, é evidente a urgência de restringir o uso de antibióticos, implementar medidas preventivas para combater infecções e investimentos na pesquisa e conhecimento acerca das nuances envolvendo essa temática.

Desta forma, a análise do impacto do uso indiscriminado de antimicrobianos em cepas resistentes de KPC em hospitais brasileiros revela a necessidade de estudos mais aprofundados sobre as estratégias de combate ao mecanismo de resistência aos antibióticos. A compreensão plena desse fenômeno é crucial para o desenvolvimento de políticas de uso racional de antimicrobianos e para a implementação de medidas eficazes de controle de infecções hospitalares.

Somente por meio de uma abordagem multidisciplinar e da colaboração entre profissionais da saúde, pesquisadores e gestores hospitalares, poderemos enfrentar adequadamente os desafios apresentados pela resistência bacteriana e mitigar os impactos negativos do uso indiscriminado de antimicrobianos na saúde pública brasileira.

REFERÊNCIAS

- BARROSO, M. V. *et al.* Characterization of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* and affected patients of a pediatric hospital in Brazil. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 106, n. 2, p. 115932, 2023.
- BORGHI, M.; PEREIRA, M. F.; SCHUENCK, R. P. The Presence of Virulent and Multidrug-Resistant Clones of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Southeastern Brazil. **Current Microbiology**, v. 80, n. 9, p. 286, 2023.

BOSZCZOWSKI, I. *et al.* Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: genetic diversity, mechanisms of resistance to polymyxins and clinical outcomes in a tertiary teaching hospital in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 61, p. e29, 2019.

DAI, P.; HU, D. The making of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 36, n. 12, p. e24743, 2022.

FERREIRA, R. L. *et al.* High prevalence of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* harboring several virulence and β -lactamase encoding genes in a Brazilian intensive care unit. **Frontiers in microbiology**, v. 9, p. 3198, 2019.

KIZILATES, F. *et al.* Risk factors for fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains among patients at hospital admission. **American Journal of Infection Control**, v. 49, n. 3, p. 333-339, 2021.

LUYT, C. *et al.* Antibiotic stewardship in the intensive care unit. **Critical care**, v. 18, p. 1-12, 2014.

MARÇAL, T.V.G.; COSTA, L.F.; NICOLETTI, D.R.; FERNANDES, M.T.C.; AMORIN, B.; Hermes, D.; Incidência de KPC (*Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase) em adultos internados em hospitais nas regiões do Brasil de 2006 a 2016: revisão bibliográfica. 2021.

MARRA, A. R. *et al.* Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. **Journal of clinical microbiology**, v. 49, n. 5, p. 1866-1871, 2011. doi: 10.1128/JCM.00376-11.

MOTA, F. S.; OLIVEIRA, H. A.; SOUTO, R. C. F. Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gramnegativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. v. 50, n. 3, p. 270-7, 2018. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2019/01/RBAC-vol-50-3-2018-ref-740-final.pdf>.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **United Nations meeting on antimicrobial resistance**. Bull World Health Organ. Genebra. v. 94, p. 638-9, 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, 2016.

PALMEIRO, J. K. *et al.* Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in a Brazilian tertiary hospital. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 411962, 2019.

PITOUT, J. D. D.; NORDMANN, P.; POIREL, L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. Antimicrobial agents and chemotherapy, v. 59, n. 10, p. 5873-5884, 2015. doi: 10.1128/AAC.01019-15.

RAMOS-CASTAÑEDA, J. A. *et al.* Mortality due to KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: systematic review and meta-analysis: mortality due to KPC *Klebsiella pneumoniae* infections. **Journal of Infection**, v. 76, n. 5, p. 438-448, 2018.

READ, A. F.; WOODS, R. J. Antibiotic resistance management. **Evolution, medicine, and public health**, v. 2014, n. 1, p. 147, 2014. doi: 10.1093/emph/eou024.

RITTER, A. G. *et al.* Colonização de pacientes críticos por bactérias Gram-negativas multirresistentes. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 1, p. 3650-3666, 2022.

SANTOS, A. L. S. *et al.* First Insights into Clinical and Resistance Features of Infections by *Klebsiella pneumoniae* among Oncological Patients from a Referral Center in Amazon Region, Brazil. **Infectious Disease Reports**, v. 12, n. 3, p. 110-120, 2020. doi: 10.3390/idr12030021.

SANTOS WM, SECOLI SR. Impacto econômico de pacientes infectados com *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase. *einstein* (São Paulo). 2019;17(4):eGS4444. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019GS4444.

SEIBERT, G. *et al.* Nosocomial infections by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing enterobacteria in a teaching hospital. **Einstein (São Paulo)**, v. 12, p. 282-286, 2014. doi: 10.1590/s1679-45082014ao3131.

SOUSA, A. B. A.; RAMALHO, F. L.; CAMARGO, B. Prevalência de infecções nosocomiais ocasionadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em hospitalizados. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**. v. 3, n. 2, p. 1915-32, 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/7713>.

TAVARES, C. P. *et al.* Molecular epidemiology of KPC-2-producing Enterobacteriaceae (non-*Klebsiella pneumoniae*) isolated from Brazil. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 82, n. 4, p. 326-330, 2015.

TUMBARELLO, M. *et al.* Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 7, p. 2133-2143, 2015.