e-Scientia REVISTA CIENTÍFICA DE SAÚDE DO CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BELO HORIZONTE (UNIBH)

ISSN: 1984-7688

ARTIGO DE REVISÃO

INFECÇÕES HOSPITALARES POR CEPAS DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTES A ANTIMICROBIANOS CARBAPENÊMICOS E SEUS TRATAMENTOS DISPONÍVEIS

HOSPITAL INFECTIONS DUE TO *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* STRAINS RESISTANT TO CARBAPENEM ANTIMICROBIALS AND THEIR AVAILABLE TREATMENTS

Ana Carolina Diniz Magalhães[1]*; Bruna Eduarda de Souza Santos[2]; Kathleen Krysley Nogueira Ribeiro[3]; Larissa Mariana Brito Novaes[4]; Clara Araújo Veloso[5].

1. Graduanda em Biomedicina. UNIBH, 2023. Aluna do Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH. Belo Horizonte, MG. anacaroldm11@gmail.com
2. Graduanda em Biomedicina. UNIBH, 2023. Aluna do Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH. Belo Horizonte, MG. brunaeduarda060@gmail.com
3. Graduanda em Biomedicina. UNIBH, 2023. Aluna do Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH. Belo Horizonte, MG. kkrysley.nr@gmail.com
4. Graduanda em Biomedicina. UNIBH, 2023. Aluna do Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH. Belo Horizonte, MG. larisnovaes74@gmail.com
5. Doutora em Biomedicina/Imunologia. IEP-SCM-BH, 2010. Professora adjunta do Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH. Belo Horizonte, MG. clara.veloso@prof.unibh.br

*Autor para correspondência: Ana Carolina Diniz Magalhães. E-mail: anacaroldm11@gmail.com

RESUMO: A resistência bacteriana aos antibióticos é um fenômeno explicado biologicamente pela seleção natural e que tem se agravado significativamente nos tempos atuais, principalmente devido ao uso indiscriminado desses medicamentos, preocupando não só os profissionais da saúde como também toda a população. O objetivo deste trabalho é relacionar as infecções hospitalares por Klebsiella pneumoniae resistentes antimicrobianos carbapenêmicos e seus tratamentos alternativos. Foram realizadas buscas de artigos, dissertações, monografias e revistas no portal do Pubmed e na base de dados Scielo, Lilacs, Medline, publicados no período de 2013 a 2023. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 30 artigos para este trabalho. Dentre as bactérias resistentes mais prevalentes, destaca-se algumas cepas de Klebsiella pneumoniae que são de difícil detecção e fácil disseminação, além de sua produção de enzimas inativadoras de antimicrobianos carbapenêmicos. A carbapenemase é a enzima mais importante produzida por essas bactérias em decorrência da sua capacidade de hidrolisar e inativar fármacos carbapenêmicos, limitando o uso desses antibióticos considerados de amplo espectro terapêutico e reduzindo as opções de tratamento para pacientes infectados por essas espécies de K. pneumoniae. A Klebsiella pneumoniae possui alta taxa de disseminação e resistência à maioria dos antibióticos existentes fazendo com que seu tratamento seja limitado, o que torna necessário novos estudos e análises sobre terapias promissoras para ajudar a combater as infecções por essa bactéria.
Palavras-chave: Klebsiella pneumoniae, resistência, carbapenemase, tratamentos, infecção hospitalar.

Abstract: Bacterial resistance to antibiotics is a phenomenon that is biologically explained by natural selection and which has worsened significantly in current times, mainly due to the indiscriminate use of these drugs, worrying not only health professionals but also the entire population. The objective of this study is to relate hospital infections

caused by Klebsiella pneumoniae resistant to carbapenem antimicrobials and their alternative treatments. The search was based on articles, dissertations, monographs and journals on the Pubmed portal and in the Scielo, Lilacs and Medline databases published between 2013 and 2023, and 30 articles were used for this study. Among the most prevalent resistant bacteria are some strains of Klebsiella pneumoniae, which are difficult to detect and easy to disseminate, in addition to their production of enzymes that inactivate carbapenem antimicrobials. Carbapenemase is the most important enzyme produced by these bacteria due to its ability to hydrolyze and inactivate carbapenem drugs, limiting the use of these broad-spectrum antibiotics and reducing treatment options for patients infected with these species of K. pneumoniae. Klebsiella pneumoniae has a high rate of dissemination and resistance to most existing antibiotics, making its treatment limited, which calls for new studies and analysis of promising therapies to help combat infections with this bacteria.

Keywords: Klebsiella pneumoniae, resistance, carbapenemase, treatments, hospital infection.

1. INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana é a capacidade da bactéria se desenvolver e multiplicar mesmo sob a ação de fármacos, o que vem se tornando uma grande preocupação clínica devido à maior chance do patógeno causar uma infecção grave ou até mesmo letal. Um dos fatores que podem explicar o crescimento de bactérias multirresistentes é o uso indevido e prolongado de antimicrobianos que podem causar uma seleção natural, eliminando as bactérias mais fracas e deixando as mais resistentes (MOBARKI, ALMERABI, HATTAN, 2019).

Uma das principais bactérias multirresistentes é a *Klebsiella pneumoniae (K.p)* que é uma bactéria gram negativa em forma de bastonetes, anaeróbia facultativa, encapsulada e pertencente à família das *Enterobacteriaceae*, podendo ser encontrada, frequentemente, na flora intestinal. A *Klebsiella pneumoniae* é uma das bactérias de maior importância clínica devido ao alto surgimento de cepas multirresistentes (TAVARES, 2022).

A *Klebsiella pneumoniae* tem um alto potencial epidemiológico e seu tratamento é de grande dificuldade, gerando para a área da saúde uma preocupação constante quando o assunto é sua disseminação, principalmente dentro de hospitais. Sua resistência aos carbapenêmicos é a dificuldade de maior relevância, considerando que o arsenal de fármacos para o combate de infecções pelas cepas resistentes de *Klebsiella pneumoniae* são limitados (SCHIRMER, *et al*., 2023).

A principal classe existente de antibióticos é a classe de β-lactâmicos que compreende uma gama de fármacos, dentre eles as penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas e monobactâmicos. Eles possuem um anel β-lactâmico em sua composição química que tem a função de inibir a síntese da parede celular bacteriana, comprometendo a integridade de sua estrutura e impossibilitando a sua sobrevivência, garantindo, assim, a ação bactericida do fármaco. Esses antimicrobianos apresentam baixa toxicidade aos pacientes e um amplo espectro terapêutico. Entretanto, algumas cepas de *Klebsiella pneumoniae,* ao longo do tempo, desenvolveram resistência contra os medicamentos dessa classe (ARRUDA, *et al*., 2019).

O mecanismo que confere a resistência a *Klebsiella pneumoniae* é a produção da enzima carbapenemase, antes chamada de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC). Essa enzima faz parte das β-lactamases classe A e tem como mecanismo de ação a inibição do efeito dos antimicrobianos β-lactâmicos e carbapenêmicos. A carbapenemase age sobre o mecanismo bactericida do fármaco, representado pelo

anel beta lactâmico presente em sua estrutura molecular, e a enzima atua quebrando essa estrutura e, consequentemente, inibindo seu efeito (SCHIRMER, et al., 2023).

Quando se trata de fatores que facilitam a disseminação da *K.p.*, ressalta-se a higienização precária das mãos juntamente com uso incorreto dos EPI 's, uso incorreto e prolongado de antibióticos. Em relação a disseminação, há um grupo de pessoas que apresentam maior risco de contrair e agravar infecções, sendo eles os pacientes imunossuprimidos, com doenças crônicas, idosos, pacientes submetidos a cirurgias, a utilização de cateter ou entubação, pacientes submetidos a longa internação hospitalar e pessoas em tratamentos por longo período com antibióticos (DANTAS E GURGEL, 2021).

Para o tratamento de infecções bacterianas deve-se realizar o isolamento da amostra a fim de identificá-la e posteriormente realizar o antibiograma com intuito de descobrir exatamente qual o agente infeccioso para definir o melhor tratamento para o paciente. É muito comum que esse isolamento não seja realizado em alguns casos, devido à gravidade do paciente ou até pela falta dos materiais necessários. Nesses casos, são realizados tratamentos empíricos, que consistem na antibioticoterapia, mesmo que não haja a certeza do agente infeccioso. Quando se trata de bactérias multirresistentes, como é o caso de algumas cepas de *Klebsiella pneumoniae*, é necessário que haja muito zelo ao administrar medicamentos para não se obter novas cepas resistentes aos fármacos disponíveis (ANTEQUERA, et al., 2020).

Diante dessa preocupação a respeito da KPC, foi lançada pela Agência nacional de vigilância sanitária, uma nota técnica mencionando medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes. A nota 1/2013 abrange como critérios de primeira mão a correta higienização das mãos, juntamente com a disponibilização pela instituição dos insumos para tal e de maneira geral, enfatiza a importância do local em fornecer equipamentos de proteção individual para os funcionários e de meios de isolamento para o paciente (ANVISA, 2013).

Com a dificuldade em encontrar um antibiótico eficiente contra a *K.p.*, o tratamento tem sido realizado utilizando combinações de antibióticos não carbapenêmicos buscando sinergismo entre os medicamentos para que seja feita a eliminação das bactérias. (MURAI, et al., 2022).

Assim, o objetivo deste trabalho é relacionar as infecções hospitalares por *Klebsiella pneumoniae* resistentes a antimicrobianos carbapenêmicos e seus tratamentos disponíveis.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura sobre as infecções hospitalares por *Klebsiella pneumoniae* resistentes a antimicrobianos carbapenêmicos e seus tratamentos existentes. Foram utilizadas buscas no portal PubMed e nas bases de dados Scielo, Medline e Lilacs no período de 15 de Setembro a 10 de Novembro de 2023, utilizando os descritores relacionados no quadro 1 e buscas manuais através de artigos originais. Também fizeram parte da pesquisa os operadores booleanos “and” e “not”.

Quadro 1 - Relação dos descritores utilizados em cada base de dados

Bases de dados	“Descritores”
SCIELO	*"Klebsiella pneumoniae resistência a antibióticos", "resistência à carbapenêmicos", "infecção hospitalar por Klebsiella pneumoniae", "KPC", "carbapenemase", "Klebsiella pneumoniae hospital", "evolução da resistência de Klebsiella pneumoniae", "tratamento com antibióticos combinados para Klebsiella".*
Lilacs	*“tratamento para Klebsiella pneumoniae resistentes”; “KPC e tratamento”.*
Medline	*“tratamento para Klebsiella pneumoniae resistentes”; "Antimicrobianos"; "Klebsiella pneumoniae resistentes e possíveis tratamentos”.*
Portal	“Descritores”
PubMed	*"Klebsiella pneumoniae resistência a antibióticos", "resistência carbapenêmicos", "infecção hospitalar por Klebsiella pneumoniae", "KPC", "carbapenemase, Klebsiella pneumoniae hospital", "evolução da resistência de Klebsiella pneumoniae", "tratamento com antibióticos combinados para Klebsiella".*

Fonte: Desenvolvido pelos autores.

Os critérios de inclusão de artigos utilizados foram: artigos científicos originais, dissertação, monografia e site governamental de acesso livre publicados entre 2013 e 2023, nos idiomas português, inglês e espanhol, que tinham o objetivo fornecer dados atuais a respeito da resistência da bactéria *Klebsiella pneumoniae* aos antimicrobianos carbapenêmicos, sua prevalência em hospitais e as estratégias de tratamentos existentes a serem adotados. Foram excluídos artigos científicos fora do período selecionado ou aqueles que não abordavam especificamente o assunto a ser abordado no trabalho, além de artigos duplicados em bases de dados diferentes.

3. RESULTADOS

Nesta revisão, foi realizada busca ativa em 3 bancos de dados e no portal PubMed, sendo encontrados o total de 14.524 artigos, sendo que 50 artigos foram encontrados na Medline, 2.759 na Lilacs, 296 na Scielo e 11.419 na PubMed. Após aplicação dos critérios de exclusão, 120 artigos foram selecionados para leitura e análise, sendo feita a exclusão de 90 artigos por causa de duplicidades, fora do período estipulado e que não se alinhavam ao tema. No total foram utilizados 30 artigos para compor esse trabalho, utilizando de artigos com métodos quantitativos e qualitativos.

4. DISCUSSÃO

4.1 *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTE

A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria de extrema importância pois o número de casos de infecções por este organismo vem crescendo mundialmente junto com o seu perfil de resistência. Um dos fatores que torna as infecções por essa bactéria cada vez mais preocupantes é que a enzima produzida por ela e outros organismos multirresistentes, é encontrada no DNA móvel, localizado no plasmídio, ou seja, o gene

codificador da enzima pode ser transmitido de bactéria para bactéria (BORGES, *et al.*, 2015).

A carbapenemase é uma enzima que foi inicialmente encontrada na *Klebsiella pneumoniae* e portanto foi chamada de KPC. Atualmente, é sabido que a *Klebsiella* não é a única bactéria produtora de carbapenemase, mas alguns autores ainda utilizam esta sigla. Esta enzima é uma β-lactamase classe A, que, por meio de hidrólise do anel β-lactâmico, realiza uma ação inibitória dos antibióticos β-lactâmicos carbapenêmicos, impedindo que os fármacos realizem a ação bactericida (PECORA, *et al.,* 2015).

O uso incorreto ou prolongado de antibióticos é o principal a ser considerado na formação de bactérias resistentes, pois favorece o surgimento de mutação que conferem a resistência ao patógeno (AZEVEDO, *et al.,* 2019). É importante esclarecer que os carbapenêmicos devem ser utilizados em último caso e por curtos períodos, pois ele pode favorecer o aparecimento de cepas resistentes, facilitando a mutação genética nas bactérias, que é a forma como elas adquirem resistência (ROSSI, *et al.,* 2015).

4.2. INFECÇÕES HOSPITALARES

A família das Enterobactérias à qual a *Klebsiella pneumoniae* pertence, pode ser encontrada no trato gastrointestinal dos humanos saudáveis pois fazem parte da flora intestinal e é considerada uma bactéria oportunista. Por ser uma bactéria oportunista, pacientes com o sistema imune comprometido de alguma maneira são os de maior preocupação, consequentemente o ambiente hospitalar torna-se um campo minado (JACOB, *et al.,* 2013).

A *Klebsiella pneumoniae* é um dos patógenos colonizadores e causadores de infecções mais comuns dentro de hospitais, apresentando uma alta taxa de mortalidade e morbidade entre os pacientes com infecções causadas por essa bactéria (LEE, *et al.,* 2015*).* O aumento da ocorrência de clones hiper virulentos e multirresistentes dessa bactéria é uma grande preocupação e vem sendo reportado por todo o mundo, principalmente quando se trata da observação de cepas resistentes aos antimicrobianos carbapenêmicos (LAM, *et al.,* 2018). A investigação do mapeamento genético dessa bactéria é necessária para que novas estratégias de monitoramento de resistências sejam elaboradas, visto que o controle efetivo dessa infecção depende de um entendimento detalhado da dinâmica de circulação do agente bacteriano dentro dos hospitais (ZHANG, *et al.,* 2017).

No período de Novembro de 2018 a Agosto de 2020 foi realizado um estudo em um hospital na província de Hebei na China, no qual foram coletadas e isoladas 1117 cepas de *Klebsiella pneumoniae* de 817 pacientes hospitalizados. A partir do isolamento bacteriano foram identificados genes de resistência, fatores de virulência e tipo de sequenciamento. Dentre as amostras isoladas, 214 apresentaram resistência aos carbapenêmicos, sendo 125 (58%) delas da cepa CR-hvKP (carbapenem-resistant hypervirulent *K. pneumoniae*), que é considerada extremamente perigosa. Dessas 125 cepas identificadas como CR-hvKP, 102 (81,6%) apresentavam o tipo de sequência ST11, sendo considerada extremamente perigosa por ser fortemente capacitada a integrar genes de resistência e fatores de virulência e, posteriormente, a permitir a sua disseminação (TANG, 2023). Em um outro estudo chinês realizado, a prevalência de ST11 CRKP foi confirmada a partir da análise de pacientes de um Centro de Terapia Intensiva, no qual o clone predominante era ST11 CRKP, totalizando 76-80% das 95 amostras isoladas (CHI, *et al.*, 2022).

Apesar dos estudos citados no parágrafo anterior onde foi detectado a prevalência de ST11 CR-hvKP terem sido realizados na china, esse mesmo genótipo já foi encontrado também nos Estados Unidos e em diversos países da Europa, o que demonstra que a cepa em questão apresenta alta capacidade de disseminação

(TURTON, *et al.*, 2019; FASCIANA, *et al.*, 2019; KARLSSON, *et al.*, 2019; LUTERBACH, 2022).

Uma pesquisa realizada no Hospital Universitário Campus Bio-medico em Roma, utilizou do método Bayesiano de análise para concluir que as cepas de *Klebsiella pneumoniae* isoladas entre 2012 e 2013 podem ter sido introduzidas no hospital no final de 2007 através da ala de cirurgia geral e espalhadas para outras alas por meio da própria equipe médica da instituição de saúde, que possui acesso livre à todos os setores e pacientes do hospital, o que pode explicar a ocorrência da infecção em pacientes que nunca se encontraram fisicamente mas que foram hospitalizados na mesma ala e apresentam o mesmo padrão genético da bactéria (CELLA, 2017).

Por outro lado, de acordo com SAAVEDRA, *et al.,* (2019), alas gerais não possuem sistemas de prevenção à infecções e padrões de controle tão expressivos quanto às Unidades de Terapia Intensiva, ocasionando uma maior susceptibilidade à aquisição e transmissão de patógenos, fazendo com que seja de extrema importância a implementação de estratégias eficientes de controle de infecções nesses ambientes também. Isto corrobora com um estudo realizado em um hospital terciário no Rio de Janeiro, que informa que de 759 cepas de *K. pneumoniae* isoladas de 564 pacientes participantes, 40% (303,6) eram provenientes da Unidade de Terapia Intensiva e os outros 60% (455,4) de outras áreas não críticas do hospital (DA SILVA, *et al.,* 2021).

Entretanto, além da transmissão das cepas resistentes de *Klebsiella pneumoniae* entre os pacientes, há também a preocupação com a transferência de genes de resistência entre as próprias bactérias por meio de vesículas externas de membrana (OMVs, do inglês outer membrane vesicles). Essas vesículas fazem parte de um sistema secretor que permite a disseminação de fatores de virulência e características de resistência à antibióticos sem precisar de contato entre os patógenos, dificultando ainda mais o tratamento realmente eficaz das infecções hospitalares (CHATTERJEE, *et al.,* 2017).

A higienização das mãos é um importante fator na disseminação de enterobactérias como a klebsiella pneumoniae, principalmente estando no ambiente hospitalar pois um contato com o paciente infectado sem a posterior higienização correta das mãos pode levar a bactéria para outra ala hospitalar infectando outros pacientes, que podem vir a desenvolver um grave caso da doença (GARZÓN *et al.,* 2020).

4.3 TRATAMENTO

O CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) é um uma organização padronizadora de diretrizes de laboratório, instituindo o antibiograma como método para a identificação de bactérias e de suas resistências. Conforme estabelecido por eles, o teste de suscetibilidade antimicrobiana (TSA) é realizado através do método de disco-difusão, que consiste no semeio da bactéria em Ágar, sendo colocados os discos antibióticos e posteriormente incubando a placa na estufa por um período de 16 a 18 horas a uma temperatura de 37 graus. Após esse processo é feita a avaliação observando o crescimento das bactérias ao redor do disco, podendo ser utilizado também o teste de Hodge modificado (DIAS-GONCALVES, *et al.*, 2015). O teste de Hodge modificado apresenta alguns diferenciais, sendo feito o semeio da bactéria de forma estriada do centro até borda, e juntamente na placa o controle negativo, recomendado na identificação de carbapenemases em Enterobacteriaceae, porém pode apresentar resultados falsos positivos caso a prevalência de enzimas do tipo ESBL (betalactamase de espectro estendido) esteja alta, caso houver uma hiperprodução de enzimas betalactamase pelas bactérias (DE LA LASTRA, *et al.,* 2014).

Foi realizado um estudo no Hospital Universitário de Santa Maria, em Santa Maria (RS), entre março de 2016 e dezembro de 2017, mostrando o custo médio do

tratamento para pacientes adultos hospitalizados com infecções em diversos sítios corporais. A pesquisa relatou que dentre os antibióticos utilizados para o tratamento de forma sistêmica das infecções por KPC são eles meropenem, amicacina, polimixina B e algumas outras opções (SANTOS; SECOLI, 2019).

Sabe-se que o tratamento das infecções causadas por Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemase é bem restrito, uma vez que elas possuem resistência a uma gama de antibióticos como os carbapenêmicos (beta-lactâmicos), sendo a principal classe existente. Se tratando de uma bactéria de difícil tratamento, foi observado que o uso de antibióticos combinados têm demonstrado mais efeito que a monoterapia, uma vez que geram um efeito sinérgico entre os medicamentos, mesmo que seja resistente a um ou ambos utilizados na combinação (BAYATINEJAD, 2023).

Os carbapenêmicos são antibióticos bem conhecidos, da classe dos beta-lactâmicos, porém foram considerados uma das últimas opções de tratamento devido ao aumento da resistência pelas Enterobacteriaceae. Todavia, existem poucas opções de tratamento disponível fazendo necessário uso dos medicamentos já disponíveis no mercado como, por exemplo, é recomendado o uso do meropenem, um tipo de carbapenêmico, associado a outros antibióticos. Inclusive, pesquisadores recomendaram o uso da combinação de rifampicina-meropenem-colistina, pois ela apresentou o efeito desejado de sinergismo além da ação bactericida também (ARMIN, 2023).

A colistina (polimixina E) é uma outra opção de tratamento para as infecções causadas pela *Klebsiella pneumoniae*, uma vez que o perfil de sensibilidade das amostras é elevado, permitindo então, sua utilização contra as cepas resistentes (LEITE, *et al.,* 2021).

Os aminoglicosídeos são antibióticos que apresentam um grande papel quando o assunto é o tratamento de infecções por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem (CRKp). Estes antibióticos agem nos ribossomos impedindo a sintese de proteína pelas bactérias. Estes fármacos tem sido bastante utilizados em combinação com outros antimicrobianos, e em casos de infecções do trato urinário, tem apresentado bons resultados sendo utilizado como monoterapia. Entretanto, quando utilizados com outros medicamentos, deve ser respeitado o limite que a dose pode ser administrada, pois se trata de uma droga nefrotóxica sendo proibido aumento da dose e a associação com polimixinas pode aumentar essa toxicidade causando lesão renal e até mesmo insuficiência, sendo pior apenas em caso de combinação com colistinas pois potenciou ainda mais seu efeito nefrotóxico (RODRIGUES, et, al., 2021). Com relação às ITU (Infecção no trato urinário), outro medicamento potencialmente efetivo no tratamento, de acordo com pesquisa realizada em Colatina-ES (STINGHEL, *et al.*, 2022), foi o imipenem que apresentou 100% de eficácia.

Foi realizado um estudo em 2019 com o uso de polimixina B, onde foi comprovada sua eficácia e sendo indicada antes mesmo do resultado da hemocultura. É recomendado seu uso precoce, até dois dias após a contaminação, mas sua utilização deve ser extremamente cautelosa e seguida de acordo com a prescrição para que possíveis chances de resistência sejam reduzidas, acarretando em problemas sérios ao paciente em casos da necessidade de tratamento futuros (LIANG et al., 2019). Já em um novo estudo realizado em 2021, é indicado que o tratamento seja feito com muita cautela, visando todos os efeitos que os fármacos podem causar, incluindo a sua nefrotoxicidade e o aumento da resistência durante o tratamento, portanto o uso dos remédios como polimixina B e tigeciclina devem ser utilizados em últimos casos. O estudo mostra que o uso isolado desses medicamentos apresentou resultados significativos, conseguindo inibir transitoriamente algumas cepas, no entanto após esse período de

inibição, houve aumento moderado de cepas resistentes, já que elas não conseguiram ser eliminadas. Com a combinação entre polimixina B e tigeciclina, foi apresentado vantagens no tratamento, por diminuir e prevenir o surgimento de cepas resistentes (TIAN, 2021).

Atualmente, existem duas novas opções de combinações de medicamentos aprovados para o tratamento de cepas resistentes que são o Ceftazidima + avibactam (uma cefalosporina de terceira geração associada a um inibidor de β-lactamase) e meropenem + vaborbactam (um carbapenêmico associado a um inibidor de beta-lactamase ativo); porém apresentam como um fator limitador do tratamento a sua não disponibilização em todos os países e o fato de apresentarem um alto custo (SORIA-SEGARRA *et al.*, 2020).

Diante do apresentado, fazem-se necessárias medidas para conter a propagação da *Klebsiella pneumoniae,* sendo seu tratamento restrito por causa da resistência adquirida aos antibióticos, a melhor estratégia é a profilaxia. Estudo realizado em uma Unidade de Neonatologia do Hospital Metropolitano de Quito no Equador (GARZÓN *et al.*, 2020) apresentou a diminuição de casos positivos em 12 meses logo após a implementação de novas medidas de segurança, protocolos de higienização das mãos tanto da equipe médica quanto aos acompanhantes dos pacientes afetados, protocolos de limpeza das áreas da unidade associado a medidas de isolamento, dentre outras; demonstrando a importância no controle da disseminação.

5.CONCLUSÃO

A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria que gera grande preocupação para a saúde em todo o mundo, devido a sua alta taxa de disseminação e o seu alto potencial de gerar cepas resistentes.

O número de ocorrências da *K. pneumoniae* em ambientes hospitalares é bastante alto e, considerando que ela é uma bactéria oportunista e acomete principalmente pessoas imunossuprimidas, sua maior prevalência é em Centros de Terapia Intensiva, o que torna os ambientes imprevisíveis mais vulneráveis e necessitados de medidas de controle tão expressivas quanto às adotadas nos C.T.Is.

Por mais que novas formas de tratamento para as infecções por KPC ainda estejam sendo analisadas, nenhuma se mostrou inteiramente eficaz e, por isso, elas estão cada vez mais limitadas, principalmente devido à presença da enzima carbapenemase, que concede à bactéria resistência à maioria dos antimicrobianos conhecidos. Um dos grandes fatores contribuintes para a dificuldade encontrada no tratamento é o uso indiscriminado de medicamentos. A prescrição de antibióticos para todos os tipos de infecções, incluindo as por *Klebsiella pneumoniae,* deve ser cautelosa e seguindo o perfil de resistência de acordo com a bactéria agente da infecção. Além disso, é importante que profissionais da saúde conscientizem seus pacientes sobre os riscos da automedicação, a fim de que essas práticas não permaneçam contribuindo para a seleção dos microrganismos mais resistentes.

Outro ponto a ser frisado tanto entre a equipe médica quanto entre pacientes é a importância de boas práticas de higiene das mãos atrelado a condutas preventivas de limpeza e isolamento a fim de prevenir a disseminação da bactéria, principalmente no ambiente hospitalar.

Devido ao grande número de casos e as poucas opções de tratamento, é evidente, então, a necessidade de mais estudos recentes sobre as cepas bacterianas encontradas nos pacientes infectados e novas pesquisas sobre possíveis terapias, para que as condutas de tratamento e de controle de disseminação sejam eficientes e praticadas o mais rapidamente possível.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. NOTA TÉCNICA Nº 01/2013: **Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes**. Brasília, 2013. Disponível em: https://cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201706/30132435-1369161512-nota-téc-01-2013-anvisa.pdf. Acesso em: 20 de Out de 2023.

ARMIN, S. et al. Antibiotic Susceptibility Patterns for CarbapenemResistant Enterobacteriaceae. **International Journal of Microbiology**, p. 1 – 5, Fevereiro 2023. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9970715/pdf/IJMICRO2023-8920977.pdf. Acesso em: 03 de Nov de 2023.

AZEVEDO, A. L. O de. et al. Perfil de susceptibilidade aos carbapenêmicos de bacilos Gram-negativos fermentadores da glicose isolados de hemoculturas. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Setembro 2020. Disponível em: https://www.rbac.org.br/artigos/perfil-de-susceptibilidade-aos-carbapenemicos-de-bacilos-gram-negativos-fermentadores-da-glicose-isola. Acesso em: 03 de Nov de 2023.

AZEVEDO, S. M. M. **Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos**. 2014. 70 p. Dissertação (Farmácia) — Universidade Fernando Pessoa. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG_21378.pdf. Acesso em: 23 de Out de 2023.

BAYATINEJAD, G. et al. In Vitro antibiotic combinations of Colistin, Meropenem, Amikacin, and Amoxicillin/clavulanate against multidrug-resistant Klebsiella pneumonia isolated from patients with ventilator-associated pneumonia. **BMC Microbiology**, p. 1-9, 20 de Outubro de 2023. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10588070/. Acesso em: 03 de Nov de 2023.

BORGES, F. K. et al. Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de Porto Alegre, Brasil. **Clin Biomed Res**, v. 35, n. 1, p. 20 – 26, 2015. Disponível em: https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/51134/33576. Acesso em: 03 de Nov de 2023.

CELLA, E. et al. Multi-drug resistant Klebsiella pneumoniae strains circulating in hospital setting: wholegenome sequencing and Bayesian phylogenetic analysis for outbreak investigations. **Scientific Reports**, v. 7, n. 3534, p. 1 – 9, Junho 2017. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41598-017-03581-4. Acesso em: 25 de Out de 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - USA. Vital Signs: Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 62, n. 9, p. 165 – 170, Março 2013. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604788/pdf/165-170.pdf. Acesso em: 03 de Nov de 2023.

CHATTERJEE S. et al. Acinetobacter baumannii transfers the blaNDM-1 gene via outer membrane vesicles. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 8, p. 2201–2207, August 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1093/jac/dkx131. Acesso em: 03 de Nov de 2023.

CHI, X. et al. Small wards in the ICU: a favorable measure for controlling the transmission of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. **Intensive Care Med**, p. 1573–1581, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36129475/. Acesso em: 25 de Out 2023.

DA SILVA, et al. Geographical information system and spatial–temporal statistics for monitoring infectious agents in hospital: a model using Klebsiella pneumoniae complex. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 10, n. 92, p. 1-12, Junho de 2021. Disponível em: https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-021-00944-5. Acesso em: 01 de Nov 2023.

DE LA LASTRA, V. et al. Detección de serinocarbapenemasas de clase A y otros mecanismos de resistencia enzimática a β-lactámicos en cepas de enterobacterias con susceptibilidad disminuida a carbapenémicos, aisladas de pacientes de un hospital universitario de Santiago, Chile. **Revista chilena de infectología. Santiago**, v. 31, n. 6, p. 682-688, 2014 . Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000600007&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 08 de Nov de 2023.

DIAS-GONÇALVES, V. et al. Detection and characterization of multidrug-resistant enterobacteria bearing aminoglycoside-modifying gene in a university hospital at Rio de Janeiro, Brazil, along three decades. **Biomedica**. 2015 Jan-Mar;35(1):117-24. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572015000100014&lng=en&nrm=is Acesso em: 23 de Out de 2023.

FASCIANA T. et al. Co-existence of virulence factors and antibiotic resistance in new Klebsiella pneumoniae clones emerging in south of Italy. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 928, p. 1-10, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31684890/. Acesso em: 23 de Out de 2023.

GARZÓN. S, Ullauri. J, Aguinaga. F, Flores K. Factores relacionados con el control y eliminación de un brote de klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasas en la unidad de neonatología del Hospital Metropolitano de Quito. **REVISTA ECUATORIANA DE PEDIATRÍA**, n. 14, p. 1-11, 2020. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/12/1141081/27-texto-del-articulo-130-1-10-20201216.pdf. Acesso em: 03 de Nov de 2023.

KARLSSON M. et al. Identification of a carbapenemase-producing hypervirulent Klebsiella pneumoniae isolate in the United States. **American Society of Microbiology, Antimicrobials agents and chemotherapy**, v. 63, n. 7, p. 1-6, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31061159/. Acesso em: 25 de Out de 2023.

LAM, M.M.C. et al. Population genomics of hypervirulent Klebsiella pneumoniae clonal-group 23 reveals early emergence and rapid global dissemination. **Nature communications**, v. 9, n. 2703, p. 1-10, 2018. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41467-018-05114-7. Acesso: 05 de Nov de 2023.

LEE, W-H. et al. Vaccination with Klebsiella pneumoniae-derived extracellular vesicles protects against bacteria-induced lethality via both humoral and cellular immunity. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 47, n. 183, p. 1-9, Setembro 2015. Disponível em: https://www.nature.com/articles/emm201559. Acesso em: 05 de Nov de 2023.

LEITE, M. I. M. et al. Prevalência e perfil de sensibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital universitário do Sertão de Pernambuco. **Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 42, n. 1, p. 15-28, Junho 2021. Disponível em: https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/39807/28917. Acesso em: 03 de Nov de 2023.

LIANG, Q.; HUANG, M.; XU, Z.. Early use of polymyxin B reduces the mortality of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infection. **The Brazilian Journal of INFECTIOUS DISEASES**, v. 23, p. 60-65, Janeiro 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30796888/#:~:text=Compared%20with%20delayed%20administration%2C%20early,82.35%25%2C%20p%3D0.022%3B. Acesso em: 27 de Out de 2023.

LUTERBACH, C. L. et al. Transmission of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae in US Hospitals. **Clinical Infectious Diseases**, v.76, n. 2, p. 229–237, 15 Janeiro 2023. Disponível em:https://academic.oup.com/cid/article/76/2/229/6731222. Acesso em: 03 de Nov de 2023.

M, A. A. et al. Epidemiología, tratamiento y mortalidad en pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas: estudio retrospectivo. **Revista Chilena de Infectología**; 37 (3): 295-303, Junho 2020. Disponível em: https://www.scielo.cl/pdf/rci/v37n3/0716-1018-rci-37-03-0295.pdf. Acesso em: 23 de Out de 2023.

MOBARKI, N.; ALMERABI, B.; HATTAN, A. Antibiotic Resistance Crisis. **International Journal of Medicine in Developing Countries**, p. 561-564, 2019. Disponível em: https://www.ejmanager.com/mnstemps/51/51-1549060699.pdf?t=1699801076. Acesso em: 25 de Out de 2023.

MURAI, A. Y. et al. Tratamento de infecções hospitalares causadas pela Klebsiella pneumoniae produtora de carbapenemase (KPC) com antibióticos da classe das cefalosporinas. **Revista Brasileira de Ciências Biomédicas**, v. 3, p. 1 – 12, Novembro 2022. Disponível em: https://rbcbm.com.br/journal/index.php/rbcbm/article/download/65/47. Acesso em: 28 de Set de 2023.

PECORA, N. D. et al. Genomically Informed Surveillance for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in a Health Care System. **mBio**, v. 6, n. 4, p. 1-11, Junho 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4551976/. Acesso em: 03 de Nov de 2023.

RODRIGUES, D. et al. Amikacin for the treatment of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections: clinical efficacy and toxicity. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, p. 1913-1919, Dezembro de 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8578526/. Acesso em: 01 de Nov de 2023.

ROSSI, D. J. et al. Evolução da resistência de Klebsiella pneumoniae no Hospital Universitário de Londrina no período de 2000 a 2011. **Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 36, n. 1, p. 267-274, Agosto de 2015. Disponível em: https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/19397/17011. Acesso em: 01 de Nov de 2023.

SAAVEDRA J.C. et al. Bloodstream infections and antibiotic resistance at a regional hospital, Colombia, 2019–2021. **Revista Panam Salud Publica**, v. 47, p. 1-8, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.18. Acesso em: 15 de Out de 2023.

SANTOS, W. M. DOS , SECOLI, S. R.. Economic burden of inpatients infected with Klebsiella

pneumoniae carbapenemase. **Einstein (São Paulo)**. 2019, p. 1-8. Disponível em: https://www.scielo.br/j/eins/a/Wj49V4XWfqfLSsk47svRb8z/?lang=en. Acesso em: 23 de Out 2023.

SCHIRMER, A. A. BECCARIA, C. D. S., COSER, H. S. Enterobactérias produtoras de carbapenemase (KPC): Alternativas para farmacoterapia atual. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v.33, n. 3,p.62-69, Dezembro 2020/2021. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210207_100930.pdf. Acesso em: 15 de Out de2023.

SORIA-SEGARRA, C. et al. Comparación de dos métodos comerciales para la determinación de la concentración mínima inhibitoria de meropenem en Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa tipo KPC. **Rev Cubana Med Trop**, v. 72, n. 3, p. 1-13, 2020 . Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602020000300003&lng=es&nrm=iso>. Acesso em 26 de Out de 2023.

STINGHEL, M. L. et al. Infecção do trato urinário: estudo de sensibilidade e resistência bacteriana em pacientes internados. **Rev Med (São Paulo)**, p. 1-6, 2022. Disponível em: https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/171057. Acesso em: 30 de Out de 2023.

TANG, N. Epidemicity and clonal replacement of hypervirulent carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae with diverse pathotypes and resistance profiles in a hospital. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 32, p. 4-10, Março 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.11.007. Acesso em: 01 de Nov de 2023.

TAVARES, C. P. M. **Klebsiella pneumoniae e fatores associados que contribuem para a resistência antimicrobiana**: uma Revisão de Literatura. Novembro de 2019. 45 p. Dissertação (Biomedicina) — Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/43230/1/KlebsiellaPneumoniaeFatores_Tavares_2019.pdf. Acesso em: 30 de Set de 2023.

TIAN, Y. et al. Combined effect of Polymyxin B and Tigecycline to overcome Heteroresistance in Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae. **Microbiology spectrum**, v. 9, p. 1-10, Outubro 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8549724/#B11. Acesso em: 01 de Nov de 2023.

TURTON J, et al. Plasmídeos de resistência híbrida e virulência em clones de “alto risco” de Klebsiella pneumoniae , incluindo aqueles que carregam bla NDM-5. **Microorganisms**, v. 7, p. 1-11, 2019. Disponível em: https://www.mdpi.com/2076-2607/7/9/326. Acesso em: 03 de Nov de 2023.

ZHANG, R. et al. Nationwide Surveillance of Clinical Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Strains in China. **EBioMedicine**, v. 19, p. 98–106, Abril 2017. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(17)30187-1/fulltext. Acesso em: 01 de Nov de 2023.