



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ANDRESSA SULAMITA SIQUEIRA MENEZES DE BRITO

***Klebsiella pneumoniae*: 10 ANOS DE ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE LONDRINA.**

Londrina
2026

ANDRESSA SULAMITA SIQUEIRA MENEZES DE BRITO

***Klebsiella pneumoniae*: 10 ANOS DE ESTUDO
EPIDEMIOLOGICO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
LONDRINA.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, da Universidade Estadual de Londrina.

Orientador: Prof^ª Dr^ª Eliana Carolina Vespero

Londrina
2026

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

A561k Brito, Andressa Sulamita Siqueira Menezes de .
Klebsiella pneumoniae: 10 ANOS DE ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE LONDRINA. / Andressa Sulamita Siqueira Menezes de Brito. - Londrina, 2026.
94 f. : il.

Orientador: Eliana Carolina Vespero.
Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, 2026.
Inclui bibliografia.

1. Klebsiella pneumoniae - Tese. 2. Infecções da Corrente Sanguínea - Tese. 3. COVID-19 - Tese. 4. Carbapenemases - Tese. I. Vespero, Eliana Carolina . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial. III. Título.

CDU 579

ANDRESSA SULAMITA SIQUEIRA MENEZES DE BRITO

***Klebsiella pneumoniae*: 10 ANOS DE ESTUDO
EPIDEMIOLOGICO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
LONDRINA.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, da Universidade Estadual de Londrina.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Eliana Carolina Vespero
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dra. Gerusa Luciana Gomes Magalhães
Universidade Estadual de Londrina

Profa. Dra. Márcia Regina Eches Perugini
Universidade Estadual de Londrina

Profa. Dra. Renata Katsuko Takayama
Kobayashi
Universidade Estadual de Londrina

Profa. Dra. Zuleica Naomi Tano
Universidade Estadual de Londrina

Londrina, 27 de fevereiro de 2026

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu Pai, o salvador da minha alma, que me sustentou e me guiou até aqui, abrindo portas, sendo meu auxílio e socorro bem presente na angústia.

A minha orientadora, Professora Dra. Eliana Carolina Vespero, um anjo que Deus colocou em minha vida, pela oportunidade a mim concedida ao me orientar, por me acolher como filha, vinda de outra cidade. Por confiar em mim, sempre me tratar com tanto carinho, me ensinar com tanta paciência e sempre estar presente em todas as fases deste trabalho. Meu eterno carinho e gratidão.

As queridas professoras Dra. Márcia Perugini, Dra. Marsileni Pelisson, Dra. Floristher Carrara e Dra. Gerusa Luciana, por cada aula e cada ensinamentos em microbiologia dado, que ficarão guardados para sempre em mim. Também a todos os funcionários do Laboratório de Microbiologia do HU, por me recepcionarem tão bem e sempre se mostrarem prontos a ajudar mesmo em meio a rotina corrida.

Aos meus colegas de laboratório, estagiários e alunos por tornarem essa caminhada mais leve, por toda ajuda e conversas. Aprendi muito com todos. Grandes profissionais!

A minha querida amiga Professora Dra. Stefani Lino Cardim, por ser um exemplo para mim, desde a graduação, por fazer a ponte, me apresentar a UEL e sempre me encorajar e aconselhar.

Aos meus amigos, que sempre estiveram presentes, acreditando em mim e me dando forças para seguir esse sonho.

A minha mãe Lucimara Siqueira, minha avó Margarida Queiroz Siqueira (*in memoriam*) e meu tio Fernando César Libério, por me criarem, me ensinarem o caminho certo, trabalharem duro e incansavelmente para que eu pudesse me dedicar aos estudos. Por abdicarem de coisas em sua vida em favor da minha. Guerreiros! Ao meu irmão Audrey, demais tios, sogros, cunhados, sobrinhos e primos por acreditarem em mim e me apoiarem desde sempre.

Ao meu marido Elisson Andrade de Carvalho, por sempre embarcar nos meus sonhos, “segurar a barra” para eu correr atrás dos meus objetivos, por ser paciente, carinhoso, me incentivar e estar presente sendo meu colo nas inúmeras crises de ansiedade e vibrar comigo a cada conquista. Te amo!

E em especial ao meu Filho José Fernando Siqueira Menezes de Carvalho, que veio como um presente enviado do céu inesperadamente para me dar calma, “pés no chão” e resiliência, por me dividir com os trabalhos, por me dar forças para querer ser melhor e continuar lutando todos os dias! Meu grande amor.

EPÍGRAFE

*“A ciência sem a religião é manca, a religião
sem a ciência é cega.”*

(Albert Einstein)

RESUMO

BRITO, Andressa Sulamita Siqueira Menezes de. ***K. pneumoniae*: 10 ANOS DE ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE LONDRINA**. 2026. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial). Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2026.

Klebsiella pneumoniae é um patógeno de elevada relevância clínica, frequentemente associado a infecções hospitalares graves, incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção do trato urinário relacionada a cateter vesical de demora e infecção da corrente sanguínea (ICS). Nas últimas décadas, observou-se aumento expressivo da resistência desse microrganismo aos carbapenêmicos e, mais recentemente, às polimixinas, restringindo de forma significativa as opções terapêuticas e contribuindo para desfechos clínicos desfavoráveis. Esse cenário foi agravado durante a pandemia de COVID-19, em razão do aumento das internações em unidades de terapia intensiva, do uso intensivo de antimicrobianos de amplo espectro e da maior exposição a procedimentos invasivos. Este estudo teve como objetivo caracterizar os aspectos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos e moleculares das infecções da corrente sanguínea causadas por *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos e polimixinas (CR/PR) em um hospital universitário do sul do Brasil, no período de 2015 a 2024, com ênfase no contexto pandêmico. Foram analisadas 13.172 amostras clínicas de *K. pneumoniae* isoladas no Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, das quais 868 foram provenientes de sangue periférico, considerando-se apenas o primeiro isolado por paciente. A identificação microbiológica e os testes de suscetibilidade foram realizados por meio do sistema automatizado VITEK2® (bioMérieux). A detecção de genes de carbapenemase foi realizada por reação em cadeia da polimerase (PCR), e os dados clínicos foram obtidos a partir do prontuário eletrônico MEDVIEW. As análises estatísticas foram conduzidas no software SPSS (versão 25.0), adotando-se $p < 0,05$ como nível de significância. Os resultados demonstraram aumento progressivo da densidade de incidência de isolados resistentes ao longo do período estudado, particularmente durante os anos da pandemia, além de elevada prevalência do gene *blaKPC*, identificado em 78% dos casos. Entre os pacientes com COVID-19, observaram-se maiores taxas de resistência fenotípica e genotípica, bem como associação com obesidade, hipertensão arterial sistêmica, maior gravidade clínica e necessidade de suporte invasivo. A análise de regressão logística identificou síndrome respiratória aguda grave e índice de massa corporal elevado como preditores independentes de infecção por cepas resistentes. Esses

achados contribuem para o entendimento da dinâmica da resistência bacteriana em ambientes hospitalares de alta complexidade e reforçam a relevância da vigilância microbiológica contínua e de estratégias de controle da resistência antimicrobiana.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*; Infecções da Corrente Sanguínea; Resistência Microbiana a Medicamentos; COVID-19; Carbapenemases.

ABSTRACT

BRITO, Andressa Sulamita Siqueira Menezes de. ***K. pneumoniae*: 10 YEARS OF EPIDEMIOLOGICAL STUDY AT THE UNIVERSITY HOSPITAL OF LONDRINA.** 2026. Thesis (Doctorate's degree in Clinical and Laboratory Physiopathology). Health Sciences Center. State University of Londrina, 2026.

Klebsiella pneumoniae is a pathogen of high clinical relevance, frequently associated with severe hospital-acquired infections, including ventilator-associated pneumonia, urinary tract infections related to indwelling urinary catheters, and bloodstream infections (BSIs). Over recent decades, a marked increase in resistance to carbapenems and, more recently, to polymyxins has been observed, substantially limiting therapeutic options and contributing to unfavorable clinical outcomes. This scenario was further aggravated during the COVID-19 pandemic due to increased admissions to intensive care units, extensive use of broad-spectrum antimicrobials, and greater exposure to invasive procedures. This study aimed to characterize the epidemiological, clinical, microbiological, and molecular aspects of bloodstream infections caused by carbapenem- and polymyxin-resistant *K. pneumoniae* (CR/PR) in a university hospital in southern Brazil between 2015 and 2024, with particular emphasis on the pandemic period. A total of 13,172 clinical isolates of *K. pneumoniae* obtained at the Northern Paraná Regional University Hospital were analyzed, of which 868 were isolated from peripheral blood. Only the first isolate per patient was included. Microbiological identification and antimicrobial susceptibility testing were performed using the automated VITEK2® system (bioMérieux). Carbapenemase genes were detected by polymerase chain reaction (PCR), and clinical data were retrieved from the MEDVIEW electronic medical record system. Statistical analyses were performed using SPSS software (version 25.0), with p-values < 0.05 considered statistically significant. The results demonstrated a progressive increase in the incidence density of resistant isolates over the study period, particularly during the pandemic years, along with a high prevalence of the *blaKPC* gene, detected in 78% of cases. Among patients with confirmed COVID-19, higher rates of phenotypic and genotypic resistance were observed, as well as associations with obesity, systemic arterial hypertension, greater clinical severity, and increased need for invasive support. Logistic regression analysis identified severe acute respiratory syndrome and elevated body mass index as independent predictors of infection by resistant strains. These findings contribute to a better understanding of bacterial resistance dynamics in

high-complexity hospital settings and underscore the importance of continuous microbiological surveillance and antimicrobial resistance control strategies.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*; Bloodstream Infections; Drug Resistance, Microbial; COVID-19; Carbapenemases

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Taxonomia e filogenia do complexo <i>K. pneumoniae</i> (KpSC).....	19
Figura 2 - Comparação estrutural entre <i>K. pneumoniae</i> clássica e hipervirulenta.....	24
Figura 3 - Mecanismos de resistência em <i>K. pneumoniae</i> : ESBL, AmpC, carbapenemases (A, B, D), bombas de efluxo e porinas.....	29
Figura 4 - Linha do tempo da evolução da resistência em <i>K. pneumoniae</i> (1983–2023)	31
Figura 5 - Clones epidêmicos de <i>K. pneumoniae</i> , carbapenemases associadas e regiões de predominância.....	38
Figura 6 - Disseminação global de clones de <i>K. pneumoniae</i> com foco em linhagens resistentes.....	40
Figura 7 - Efeito da COVID-19 na incidência de <i>K. pneumoniae</i> resistente.....	44

Artigo 1

Figura 1 - Distribuição dos isolados clínicos não duplicados de <i>K. pneumoniae</i> por tipo de amostra no Hospital Universitário de Londrina, 2015–2024.....	59
Figura 2 - Evolução do perfil de suscetibilidade de isolados de <i>K. pneumoniae</i> , 2015–2024.	60
Figura 3 - Perfil de resistência de <i>K. pneumoniae</i> por tipo de material clínico.....	60
Figura 4 – Fluxograma da seleção do conjunto analítico com ênfase em isolados de sangue periférico, no período de 2015 a 2024.....	61
Figura 5 - Tendência anual do perfil de resistência em isolados de sangue periférico de <i>K. pneumoniae</i> (2015 e 2024)	62
Figura 6 – - Fluxograma da distribuição dos perfis de resistência fenotípica em isolados de sangue periférico durante a pandemia de COVID-19.....	63
Figura 7 - Distribuição dos genes de carbapenemase detectados por PCR em isolados de sangue periférico com fenótipo CR e/ou PR (2020–2023; n = 173)	63
Figura 8 - Densidade de incidência (DI) de isolados resistentes aos carbapenêmicos por 1.000 pacientes-dia no HU-UEL, 2015–2024 (todos os materiais)	65
Figura 9 - Densidade de incidência de infecção de corrente sanguínea por <i>K. pneumoniae</i> resistente aos carbapenêmicos (por 1.000 pacientes-dia), HU-UEL, 2015–2024	66

Artigo 2

Figure 1. Resistance rates of *K. pneumoniae* to 14 antimicrobials.....78

Figure 2. Correlation between susceptible and resistant isolates, length of hospital stay, and blood culture positivity.....81

LISTA DE TABELAS

Table I — Demographic, laboratory, and clinical parameters and variables assessed in patients with *K. pneumoniae* BSI treated at HU-UEL, stratified by COVID-19 status during the pandemic period.76

Table II— Multivariable logistic regression analysis of factors associated with COVID-19 status among patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. OR, odds ratio; CI, confidence interval. Non-COVID-19 patients were used as the reference category.....80

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

AmpC	β -lactamase de classe C
ANI	Identidade genômica média
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BMI	Body mass index
BrCAST	Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
BSI	Bloodstream infection
CC23	Complexo clonal 23
CC258	Complexo clonal 258
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CRE	Enterobacterales resistentes a carbapenêmicos
CRKP	Carbapenem-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>
CZA	Ceftazidima-avibactam
DI	Densidade de incidência
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
eCIM	EDTA-Carbapenem Inactivation Method
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ERIC-PCR Reaction	Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus Polymerase Chain
ESBL	β -lactamases de espectro estendido
EUA	Estados Unidos da América
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> spp.
GLASS	Global Antimicrobial Resistance Surveillance System
HU-UEL	Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina
ICS	Infecção da corrente sanguínea
IMP	Imipenemase
ITU	Infecção do trato urinário
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase

KpSC	Complexo <i>Klebsiella pneumoniae</i>
LPS	Lipopolissacarídeos
MALDI-TOF	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight
MBL	Metallo- β -lactamase
mCIM	Modified Carbapenem Inactivation Method
MDR	Multidrug-resistant
MIC	Minimum inhibitory concentration
MLST	Tipagem multilocus
NDM	New Delhi metallo- β -lactamase
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PDR	Pandrug-resistant
PTE	Pulmonary thromboembolism
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SARS	Severe acute respiratory syndrome
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
T6SS	Sistema de secreção do tipo VI
UTI	Unidade de terapia intensiva
VAP	Ventilator-associated pneumonia
VIM	Verona integron-encoded metallo- β -lactamase
WGS	Sequenciamento de genoma total
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	18
1.1.1. Taxonomia	18
1.1.2. Estrutura Microbiológica.....	20
1.1.3. Fatores de Virulência	20
1.2. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA.....	24
1.2.1. β -lactamases de Espectro Estendido (ESBL) e AmpC.....	25
1.2.2. Carbapenemases (β -lactamases carbapenêmicas)	25
1.2.3. Classe A (β -lactamases de serina).....	26
1.2.4. Classe B (Metallo- β -lactamases, MBL)	26
1.2.5. Classe D (Oxacilinas).....	27
1.2.6. Alteração na Permeabilidade da Membrana Externa	28
1.2.7. Bombas de Efluxo	28
1.4. RESISTÊNCIA A OUTROS ANTIMICROBIANOS	30
1.5. IMPACTO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO	31
1.6. COPRODUÇÃO DE CARBAPENEMASES	33
1.7. DISSEMINAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA GLOBAL	35
1.7.1. Disseminação Epidemiológica no Brasil	40
1.8. IMPLICAÇÕES NO CONTEXTO DA PANDEMIA DE COVID-19.....	43
1.9. INFECÇÃO DA CORRENTE SANGUÍNEA (ICS) POR <i>K. pneumoniae</i>	46
2. OBJETIVOS	48
2.1. OBJETIVO GERAL.....	48
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	48
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	49
3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	49
3.2. OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS	49
3.4. COLETA DE DADOS CLÍNICOS	49
3.5. CÁLCULO DA DENSIDADE DE INCIDÊNCIA	50
3.6. TESTES FENOTÍPICOS PARA DETECÇÃO DE CARBAPENEMASES	50
3.7. TESTES GENOTÍPICOS.....	51
3.7.1. Extração do DNA Genômico	52

3.7.2. Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)	52
4. RESULTADOS.....	52
5. CONCLUSÃO.....	88
6. REFERÊNCIAS	90

1. INTRODUÇÃO

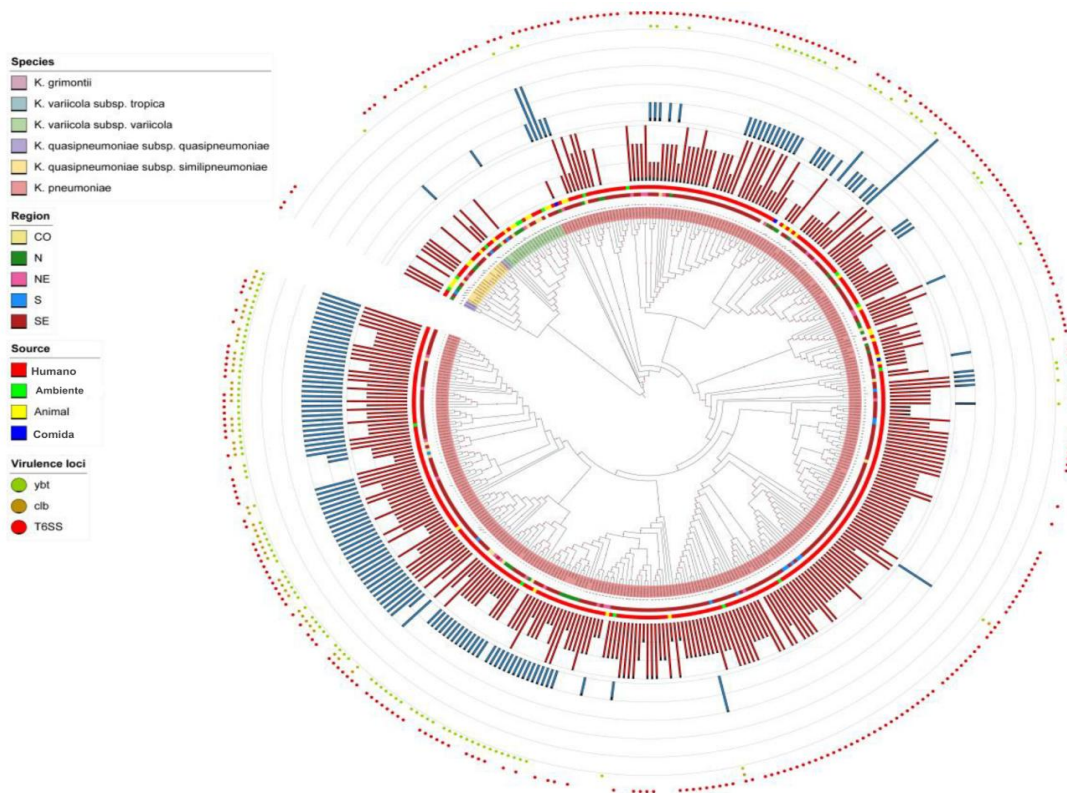
1.1. *Klebsiella pneumoniae*

1.1.1. Taxonomia

Klebsiella pneumoniae pertence à família Enterobacteriaceae (ordem Enterobacterales), amplamente distribuída no ambiente e na microbiota humana. O gênero *Klebsiella* foi nomeado em homenagem ao bacteriologista alemão Edwin Klebs e inclui espécies de importância médica e ambiental. Com o avanço da biologia molecular e das ferramentas de sequenciamento genômico, a classificação do gênero foi revisada, e hoje se reconhece que *K. pneumoniae* pertence a um complexo de espécies filogeneticamente relacionadas, denominado complexo *Klebsiella pneumoniae* (KpSC) (HOLT et al., 2015; BRISSE et al., 2014; WYRES; LAM; HOLT, 2020).

O KpSC é composto por pelo menos sete táxons distintos: *K. pneumoniae* sensu stricto (Kp1), *K. quasipneumoniae* subsp. *quasipneumoniae* (Kp2), *K. variicola* subsp. *variicola* (Kp3), *K. quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae* (Kp4), *K. variicola* subsp. *tropica* (Kp5), *K. quasivariicola* (Kp6) e *K. africana* (Kp7); que estão representados na figura 1. Essas espécies compartilham mais de 95% de identidade genômica média (ANI), o que explica as dificuldades na identificação fenotípica e a frequente classificação incorreta em laboratórios clínicos (WYRES; LAM; HOLT, 2020; LAMPREA et al., 2023).

Figura 1- Taxonomia e filogenia do complexo *Klebsiella pneumoniae* (KpSC).



Fonte: Adaptado e traduzido de MORGADO et al (2022).

Historicamente, subespécies como *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae* e *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis* foram descritas como entidades clínicas associadas a rinite atrófica e rinoscleroma, respectivamente, mas estudos genômicos revelaram que essas linhagens são variantes clonais de *K. pneumoniae* sensu stricto. Com o avanço de ferramentas como MALDI-TOF e sequenciamento de genoma total (WGS), tornou-se possível discriminar as espécies do complexo e compreender que *K. pneumoniae* sensu stricto representa a principal espécie associada a infecções humanas, respondendo por cerca de 85% dos isolados clínicos (CHAN; ZHANG; CHEN, 2022; CHEN; LI; WANG, 2023; LAMPREA et al., 2023).

Além disso, estudos de genômica comparativa vêm revelando uma grande diversidade intraespecífica, com diferentes linhagens ou sequence types (STs) adaptadas a nichos específicos, incluindo clones epidêmicos hospitalares como ST11, ST258 e ST307, e clones ambientais de baixa virulência (HOLT et al., 2015; WYRES; LAM; HOLT, 2020). Essa heterogeneidade genômica reflete a alta plasticidade evolutiva do grupo, sustentada por recombinação homóloga e transferência horizontal de genes, incluindo plasmídeos de resistência e virulência (NGUYEN et al., 2025; WHO, 2024).

1.1.2. Estrutura Microbiológica

K. pneumoniae apresenta morfologia de bacilo Gram-negativo, medindo aproximadamente 1–2 μm , com extremidades arredondadas. Trata-se de uma bactéria que possui uma cápsula polissacarídica proeminente que confere aspecto mucoide às colônias e constitui um importante fator de virulência. É um organismo não motil e oxidase-negativa, características compatíveis com microrganismos da ordem *Enterobacterales*. Metabolicamente, fermenta a lactose e é catalase-positiva. A célula apresenta a estrutura trilaminar típica de Gram-negativos, com membrana citoplasmática, uma fina parede de peptidoglicano e uma membrana externa contendo lipopolissacarídeos (LPS, antígeno “O”) (MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ et al., 2022; CHEN; LI; WANG, 2023). O LPS atua como endotoxina e contribui para evasão imune, resistência a complemento e indução de inflamação intensa nos hospedeiros (HAN et al., 2020; WHO, 2024).

Na superfície celular, *K. pneumoniae* exibe fímbrias do tipo 1 e do tipo 3. As fímbrias tipo 1 são adesinas importantes para fixação em superfícies epiteliais (p. ex., no trato urinário), enquanto as tipo 3 favorecem a formação de biofilmes em dispositivos médicos e tecidos (GOLDSTEIN et al., 2023; NGUYEN et al., 2025). Essas estruturas contribuem para colonização e persistência no hospedeiro, sendo também consideradas fatores de virulência. Adicionalmente, algumas linhagens de *Klebsiella* possuem sistemas de secreção do tipo VI (T6SS), um aparato molecular que pode injetar efetores tóxicos em células hospedeiras ou em outras bactérias concorrentes (NGUYEN et al., 2025). Embora *K. pneumoniae* não produza esporos, ela sobrevive bem em ambientes hospitalares, inclusive em superfícies úmidas ou secas, devido à resistência intrínseca conferida pela cápsula protetora e pela habilidade de formar biofilmes (CHEN; LI; WANG, 2023; ECDC, 2023).

A estrutura microbiológica de *K. pneumoniae* reflete sua estratégia patogênica: uma bactéria bem armada em termos de defesa passiva (cápsula, LPS) e apta a se aderir e persistir em nichos diversos via fímbrias e biofilmes (MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ et al., 2022; WHO, 2024).

1.1.3. Fatores de Virulência

Diferentemente de patógenos clássicos que secretam toxinas potentes, *K. pneumoniae* adota a estratégia de “atacar com uma boa defesa”. Seus principais fatores de virulência estão

relacionados à proteção contra a resposta imune, aquisição de nutrientes no hospedeiro e aderência/colonização. Destacam-se quatro classes principais: cápsula, lipopolissacarídeo (LPS), sideróforos e fimbrias, aos quais somam-se sistemas de secreção e outras proteínas acessórias (figura 2) (HOLT et al., 2015; NGUYEN et al., 2025).

1.1.3.1. Cápsula Polissacarídica (antígeno K)

É o fator de virulência mais importante de *Klebsiella*. A cápsula forma uma camada espessa envolvendo a célula, conferindo resistência à fagocitose e à ação do complemento, além de promover a evasão da resposta imunológica inata. *K. pneumoniae* possui uma grande variabilidade de sorotipos capsulares (mais de 80 tipos de K-antígenos descritos). Certos sorotipos, notadamente K1 e K2, estão associados a linhagens hipervirulentas (hvKp) que causam infecções invasivas graves. A cápsula também está associada ao fenômeno de hipermucoviscosidade observado em colônias de cepas hipervirulentas: avaliado pelo teste de “fio” ou *string test* positivo (produção de filamento viscoso ao tocar a colônia) indica alta produção de cápsula, frequentemente mediada pelos genes reguladores *rmpA* e *rmpA2*. Esses genes geralmente residem em plasmídeos de virulência (ex.: plasmídeo pLVPK) que carregam determinantes responsáveis pela maior síntese capsular e outras funções de virulência (NGUYEN et al., 2025; LIU et al., 2023).

1.1.3.2. Lipopolissacarídeo (LPS)

O LPS de *K. pneumoniae* é composto por lipídeo A (endotoxina), núcleo oligossacarídico e cadeia O (antígeno O). *K. pneumoniae* expressa diferentes formas de antígeno O (por exemplo, O1, O2afg, O3 etc.), sendo O1 e O2 os mais comuns. O LPS contribui para resistência à lise pelo complemento e desencadeia resposta inflamatória importante no hospedeiro. Alterações na estrutura do LPS podem conferir resistência a polimixinas (p. ex., modificações no lipídeo A) e foram implicadas no surgimento de cepas resistentes à colistina (CHEN; LI; WANG, 2023; WHO, 2024). Embora o LPS não seja uma toxina extracelular, sua presença no sangue (em infecções invasivas) leva à ativação maciça de citocinas pró-inflamatórias, podendo resultar em choque séptico (HAN et al., 2020; MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ et al., 2022).

1.1.3.3. Sideróforos

Para proliferar no hospedeiro, *K. pneumoniae* necessita obter ferro, um nutriente essencial, mas limitante no interior do organismo, onde está geralmente ligado a proteínas como transferrina e lactoferrina. Este patógeno produz sideróforos de alta afinidade que quelam íons férricos (Fe^{3+}) e os transportam para o interior da célula bacteriana, garantindo seu crescimento em ambientes com baixa disponibilidade de ferro. O principal sideróforo constitutivo é a enterobactina, produzida por praticamente todas as cepas de *K. pneumoniae*, faz parte do repertório basal das Enterobacteriaceae e é sintetizada por genes cromossômicos do sistema enterABCDEF. (Holden & Bachman, 2015; Navon-Venezia et al., 2017).

Cepa hipervirulenta (hvKp), entretanto, distingue-se por possuir sistemas adicionais de captação de ferro de altíssima afinidade, como aerobactina, salmochelina e yersiniabactina. Os genes para esses sideróforos geralmente estão localizados em ilhas de virulência ou plasmídeos específicos: o operon *iucABCD/iutA* codifica a síntese e transporte de aerobactina; *iroBCDN*, a salmochelina; e *irp/ybt* codificam a yersiniabactina. A coexistência de múltiplos sistemas de aquisição de ferro confere à bactéria uma vantagem competitiva significativa, permitindo-lhe sobreviver em ambientes hostis e causar infecções invasivas, como abscessos hepáticos. Modelos animais demonstram que a presença combinada de enterobactina, aerobactina e yersiniabactina está associada a maior carga bacteriana e letalidade (HOLT et al., 2015; CHAN; ZHANG; CHEN, 2022; LAMPREA et al., 2023).

1.1.3.4. Fímbrias

K. pneumoniae possui fímbrias do tipo 1 e 3. As fímbrias tipo 1 são filamentos proteicos que mediam adesão às células epiteliais, particularmente no trato urinário; seu principal componente adesivo (FimH) reconhece resíduos de manose em glicoproteínas das células hospedeiras. Já as fímbrias tipo 3 permitem aderência a superfícies abióticas e formação de biofilme, sendo importantes em infecções associadas a cateteres e próteses. A expressão dessas fímbrias é regulada por mecanismos de variação de fase (fase ON/OFF), demonstrando o controle refinado que a bactéria exerce para se adaptar a diferentes nichos. A adesão mediada por fímbrias é o passo inicial para colonização e inicia o processo infeccioso em muitos casos, como na colonização intestinal ou infecção urinária (GOLDSTEIN et al., 2023; NGUYEN et al., 2025; ECDC, 2023).

1.1.3.5. Hipervirulência

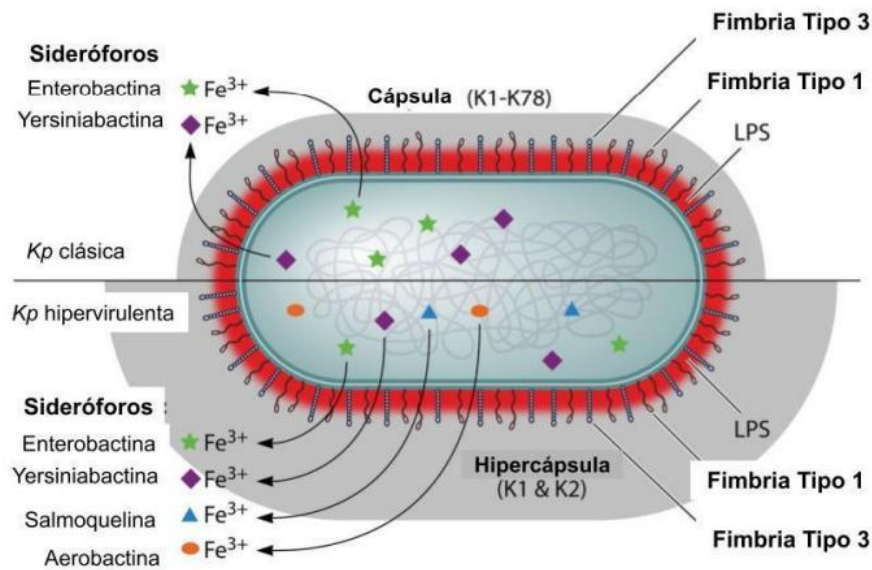
Desde meados da década de 1980, cepas de *K. pneumoniae* apresentando um fenótipo hipervirulento (hvKp) (figura 2), foram relatadas inicialmente no sudeste asiático (HOLT et al., 2015; WYRES; LAM; HOLT, 2020). Cepas hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae* estão comumente associadas aos sorotipos capsulares K1 e K2 e a clones específicos, como o complexo clonal 23 (CC23), especialmente vinculado ao sorotipo K1, sendo responsáveis por infecções comunitárias graves em indivíduos previamente saudáveis. O quadro clínico típico é de abscesso hepático piogênico, frequentemente com disseminação metastática para pulmões, olhos e sistema nervoso central (LIU et al., 2023; NGUYEN et al., 2025).

As cepas hipervirulentas exibem alto grau de mucoviscosidade devido à hiperprodução de cápsula, dependente dos genes *rmpA* e *rmpA2*, e expressam fatores de virulência adquiridos horizontalmente, como os sideróforos aerobactina e salmochelina, além de reguladores capsulares adicionais (CHEN; LI; WANG, 2023; NGUYEN et al., 2025).

De acordo com a literatura, as hvKp não eram multirresistentes; entretanto, nos últimos anos tem sido documentada a convergência entre hipervirulência e multirresistência, resultando nas chamadas MDR-hvKp (*multidrug-resistant hypervirulent K. pneumoniae*) (LIU et al., 2023; WHO, 2024). Tais organismos combinam o arsenal de virulência das hvKp com determinantes de resistência a β -lactâmicos, aminoglicosídeos e quinolonas, representando uma ameaça emergente à saúde pública (WHO, 2024; CDC, 2024).

Exemplos incluem isolados do clone K1-ST23, originalmente hipervirulento, que adquiriram genes de ESBLs ou carbapenemases, e o clone ST11-KL64 na China, identificado co-produzindo KPC-2 e NDM-1, configurando uma cepa simultaneamente hipervirulenta e altamente resistente (LIU et al., 2023; BARROS et al., 2025). A evolução contínua dessas linhagens reforça a necessidade de vigilância genômica e fenotípica, dada a capacidade desses organismos de causar infecções graves, de difícil tratamento e alta mortalidade (BARROS et al., 2025; WHO, 2024).

Figura 2- Comparação estrutural entre *K. pneumoniae* clássica e hipervirulenta.



Fonte: Adaptado e traduzido de Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (2023).

1.1.3.6. Outros fatores

K. pneumoniae não produz exotoxinas clássicas, mas produz diversas enzimas e proteínas que contribuem à patogênese. Entre elas, destacam-se as enzimas urease, que pode alcalinizar a urina e favorecer a formação de cálculos e infecções urinárias, e diversas proteases que degradam componentes do soro humano, facilitando evasão imune e disseminação tecidual (MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ et al., 2022; CHEN; LI; WANG, 2023).

Adicionalmente, algumas linhagens possuem o sistema de secreção tipo VI (T6SS), que atua como uma “arma molecular” para competir com outras bactérias da microbiota e modular a interação com células do hospedeiro (NGUYEN et al., 2025). Esse sistema foi associado à competição interbacteriana e pode conferir vantagem a *K. pneumoniae* na colonização intestinal e no estabelecimento de infecções em ambientes polimicrobianos (NGUYEN et al., 2025; HOLT et al., 2015).

1.2. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

K. pneumoniae possui uma excepcional habilidade de adquirir mecanismos de resistência a diversas classes de antimicrobianos. O acúmulo de mutações e, principalmente, a aquisição de genes de resistência via plasmídeos, transposons e outras ilhas genômicas fizeram com que esse patógeno emergisse como uma das principais “superbactérias” em ambientes

hospitalares (HOLT et al., 2015; MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ et al., 2022; NGUYEN et al., 2025). Já foram identificados mais de 100 genes de resistência adquiridos por *K.pneumoniae*, conferindo resistência a praticamente todas as classes de antibióticos disponíveis: β -lactâmicos, aminoglicosídeos, quinolonas, tetraciclinas (como a tigeciclina) e polimixinas (WHO, 2024; ECDC, 2023).

Os principais mecanismos de resistência envolvidos estão representados na Figura 3, com destaque para as β -lactamases, especialmente as carbapenemases das classes A, B e D, em razão de seu elevado impacto clínico (Han et al., 2020; Costa et al., 2023).

1.2.1. β -lactamases de Espectro Estendido (ESBL) e AmpC

Historicamente, *K. pneumoniae* esteve entre os primeiros patógenos Gram-negativos a produzir β -lactamases de espectro estendido (ESBL). As cepas produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL), pertencentes principalmente às famílias TEM, SHV e CTX-M, tornaram-se amplamente prevalentes em escala global a partir das décadas de 1980 e 1990, conferindo resistência a penicilinas e cefalosporinas de amplo espectro (FALAGAS et al., 2014; FLORES et al., 2020).

Em muitos países, *K. pneumoniae* produtora de ESBL é responsável por altas porcentagens de infecções urinárias e sepses hospitalares (ECDC, 2023). No Brasil, desde o final dos anos 1990, relatam-se surtos por *K. pneumoniae* produtora de ESBL, especialmente CTX-M-2 e CTX-M-15, acompanhando a tendência global (COSTA et al., 2023; ANVISA, 2023).

Além das ESBL, *K. pneumoniae* pode adquirir β -lactamases AmpC plasmidiais, como CMY-2 e DHA-1, que hidrolisam cefalosporinas de espectro estendido e conferem alto nível de resistência a cefamicinas (cefexitina). Embora *K. pneumoniae* não produza AmpC cromossômica de forma natural, a transferência horizontal desses genes plasmidiais é bem documentada (MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ et al., 2022).

A presença de ESBL e/ou AmpC muitas vezes antecede o uso de carbapenêmicos no tratamento, o que exerce pressão seletiva para evolução de resistência também a essa classe de antimicrobianos. (HAN et al., 2020; WHO, 2024).

1.2.2. Carbapenemases (β -lactamases carbapenêmicas)

O mecanismo de resistência mais preocupante em *K. pneumoniae* é a produção de carbapenemases, enzimas que hidrolisam praticamente todos os β -lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos (imipenem, meropenem, ertapenem). Esse patógeno é hoje reconhecido como principal reservatório e disseminador de genes de carbapenemase em Enterobacterales (ALBIGER et al., 2015; HAN et al., 2020; WHO, 2024).

As carbapenemases de maior importância clínica em *K. pneumoniae* pertencem a três classes moleculares de β -lactamase, de acordo com a classificação de Ambler:

1.2.3. Classe A (β -lactamases de serina)

A *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) é o principal representante entre as carbapenemases clinicamente relevantes. Descrita pela primeira vez em *K. pneumoniae* em 1996, nos Estados Unidos, a KPC disseminou-se rapidamente em escala global. Trata-se de uma serino- β -lactamase com amplo espectro de hidrólise, capaz de inativar penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos (HAN et al., 2020; WHO, 2024).

Do ponto de vista terapêutico, o desenvolvimento de novos inibidores de β -lactamases representou um avanço significativo no tratamento de infecções causadas por cepas produtoras de KPC. Combinações como ceftazidima–avibactam, imipenem–relebactam e meropenem–vaborbactam demonstram elevada atividade contra isolados produtores de KPC, restaurando parcialmente a eficácia dos β -lactâmicos frente a esse mecanismo de resistência (HAN et al., 2020; WHO, 2024).

Diversos alelos de *bla*KPC foram descritos (sendo KPC-2 e KPC-3 os mais prevalentes), com variantes já ultrapassando KPC-80. A disseminação bem-sucedida da KPC em *K. pneumoniae* está associada à presença em clones de alto risco e à mobilidade do gene *bla*KPC, frequentemente localizado no transposon Tn4401, o que favorece sua transferência entre plasmídeos e diferentes espécies bacterianas (HOLT et al., 2015; LAMPREA et al., 2023; COSTA et al., 2023).

Outras carbapenemases de classe A menos frequentes em *K. pneumoniae* incluem variantes da família GES (como GES-5). As carbapenemases SME, embora pertencentes à mesma classe, são tipicamente associadas a *Serratia spp.* e raramente detectadas em *K. pneumoniae* (POIREL et al., 2008; QUEENAN & BUSH, 2007).

1.2.4. Classe B (Metallo- β -lactamases, MBL)

As metalo- β -lactamases (MBL) são enzimas que requerem íons metálicos Zn^{2+} em seu sítio ativo para exercer atividade hidrolítica. Diferentemente das carbapenemases de classe A, essas enzimas não são inibidas por inibidores de β -lactamase baseados em serina, incluindo avibactam, relebactam e vaborbactam, mas podem ser inibidas in vitro por agentes quelantes de zinco, como o EDTA (HAN et al., 2020; MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ et al., 2022). As metalo- β -lactamases conferem altos níveis de resistência aos carbapenêmicos, restando poucas opções terapêuticas. Atualmente, a combinação ceftazidima-avibactam associada ao aztreonam é considerada a principal estratégia para infecções causadas por produtores de MBL, seguida do uso de cefiderocol como alternativa. Polimixinas e outros antimicrobianos antigos devem ser reservados como última opção, preferencialmente em esquemas combinados (FALCONE et al., 2021; TAMMA et al., 2022; BASSETTI et al., 2021).

Em *K. pneumoniae*, as MBL de maior destaque são NDM (*New Delhi metallo- β -lactamase*), VIM (*Verona integron-encoded MBL*) e IMP (Imipenemase). A NDM-1 foi identificada em 2008 na Índia e rapidamente se espalhou pelo mundo, impulsionada por viagens internacionais e transferência plasmidial. Atualmente, está amplamente disseminada no subcontinente indiano, Ásia Oriental, Oriente Médio, África e já relatada nas Américas (WHO, 2024; BARROS et al., 2025).

Variantes como NDM-5 e NDM-7 também foram descritas, inclusive em isolados brasileiros recentes (COSTA et al., 2023). As enzimas VIM e IMP também ocorrem em *K. pneumoniae*, embora em menor frequência. VIM-1 e VIM-2 causaram surtos na Europa, especialmente na Grécia, enquanto IMP-1 e IMP-4 foram identificadas em focos asiáticos (HAN et al., 2020; ECDC, 2023).

1.2.5. Classe D (Oxacilinas)

K. pneumoniae também pode produzir carbapenemases da classe D, notadamente as da família OXA-48-like. A enzima OXA-48 original foi relatada pela primeira vez na Turquia em 2004, e desde então variantes como OXA-181, OXA-232, OXA-163 e OXA-247 disseminaram-se pela Europa, Oriente Médio, Norte da África e Ásia (ALBIGER et al., 2015; ECDC, 2023).

Essas oxacilinas hidrolisam preferencialmente carbapenêmicos (especialmente ertapenem) e penicilinas, mas têm atividade fraca sobre cefalosporinas de espectro estendido, o que pode dificultar sua detecção laboratorial (HAN et al., 2020; WHO, 2024).

No Brasil, a variante OXA-370 (relacionada distante à OXA-48) foi identificada inicialmente em isolados clínicos de São Paulo e, posteriormente, em outros estados. A OXA-370 confere elevação moderada nas CIMs de carbapenêmicos, permanecendo, até o momento, pouco prevalente em comparação a KPC e NDM no cenário brasileiro (ANVISA, 2023; COSTA et al., 2023; BARROS et al., 2025).

1.2.6. Alteração na Permeabilidade da Membrana Externa

A membrana externa das bactérias gram-negativas atua como uma barreira física contra diversas moléculas antimicrobianas. Essa membrana contém proteínas especializadas conhecidas como porinas, que formam canais hidrofílicos permitindo a entrada de substâncias solúveis em água, incluindo muitos antibióticos. A alteração ou perda dessas porinas reduz significativamente a permeabilidade da célula, limitando a entrada de antibióticos essenciais, como carbapenêmicos e cefalosporinas (NICOLAS-CHANOINE et al., 2018).

Em *K. pneumoniae*, por exemplo, as porinas OmpK35 e OmpK36 são fundamentais para a entrada de antimicrobianos. Mutações que reduzem a expressão ou alteram a conformação dessas porinas têm sido frequentemente documentadas em cepas resistentes, especialmente quando associadas à produção de β -lactamases. Essa combinação de mecanismos (resistência enzimática + redução de entrada) resulta em altos níveis de resistência clínica e falha terapêutica (DOMÉNECH-SÁNCHEZ et al., 2003).

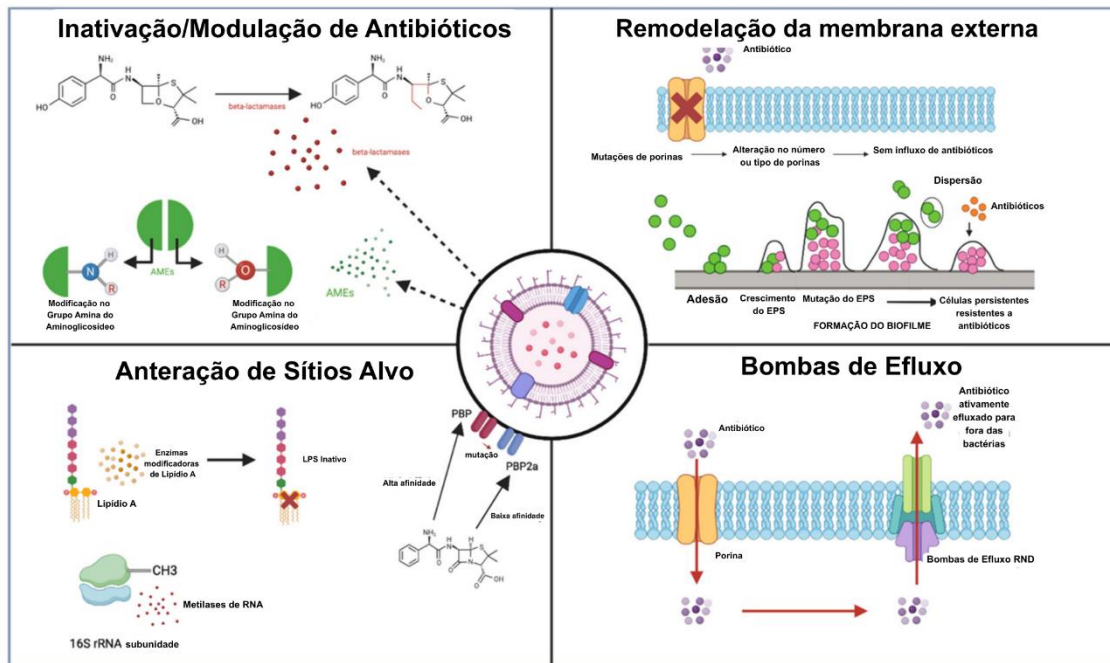
1.2.7. Bombas de Efluxo

As bombas de efluxo são sistemas de transporte ativo, compostos por proteínas transmembranas que atuam expulsando antibióticos e outras toxinas para fora da célula. Elas estão presentes em muitas espécies bacterianas e são um dos principais mecanismos de resistência cruzada, pois uma única bomba pode remover múltiplos tipos de drogas.

Em *K. pneumoniae*, o sistema AcrAB-TolC é um dos mais bem caracterizados. Ele é composto por três componentes: a proteína interna AcrB, a proteína de ligação periplásmica AcrA, e o canal de saída TolC, que atravessa a membrana externa. Juntas, essas estruturas formam um complexo que permite a exportação de uma grande variedade de substâncias antimicrobianas, incluindo quinolonas, β -lactâmicos, cloranfenicol e tetraciclina. A superexpressão dessas bombas, geralmente regulada por genes como *marA*, *soxS* e *rob*, pode

ser induzida em ambientes hospitalares sob pressão seletiva, favorecendo a emergência de cepas multirresistentes (NIKAIDO, 2009).

Figura 3- Mecanismos de resistência em *K. pneumoniae*: ESBL, AmpC, carbapenemases (A, B, D), bombas de efluxo e porinas.



Fonte: Adaptado e traduzido Gauba & Rahman (2023).

1.3. RESISTÊNCIA A POLIMIXINAS/COLISTINA

As polimixinas (polimixina E/colistina e polimixina B) reemergiram como antimicrobianos de último recurso para infecções por bacilos Gram-negativos multirresistentes, especialmente Enterobacterales resistentes a carbapenêmicos, reconhecidos como patógenos prioritários críticos pela OMS [1,2]. Em *K. pneumoniae*, a resistência à colistina é predominantemente cromossômica e decorre de alterações no lipopolissacarídeo (lipídio A) que reduzem a afinidade do antibiótico, frequentemente associadas à ativação/mutações nos sistemas de dois componentes PmrA/PmrB e PhoP/PhoQ e, de modo particularmente relevante, à inativação do regulador negativo mgrB [2,6]. Essas alterações ativam vias de modificação do lipídio A, incluindo adição de 4-amino-4-desoxi-L-arabinose e/ou fosfoetanolamina, elevando a CIM e favorecendo seleção durante a terapia e disseminação clonal em ambiente hospitalar [2,4,6]. Adicionalmente, genes mcr (mcr-1 e variantes posteriores, mcr-2 a mcr-10), em geral

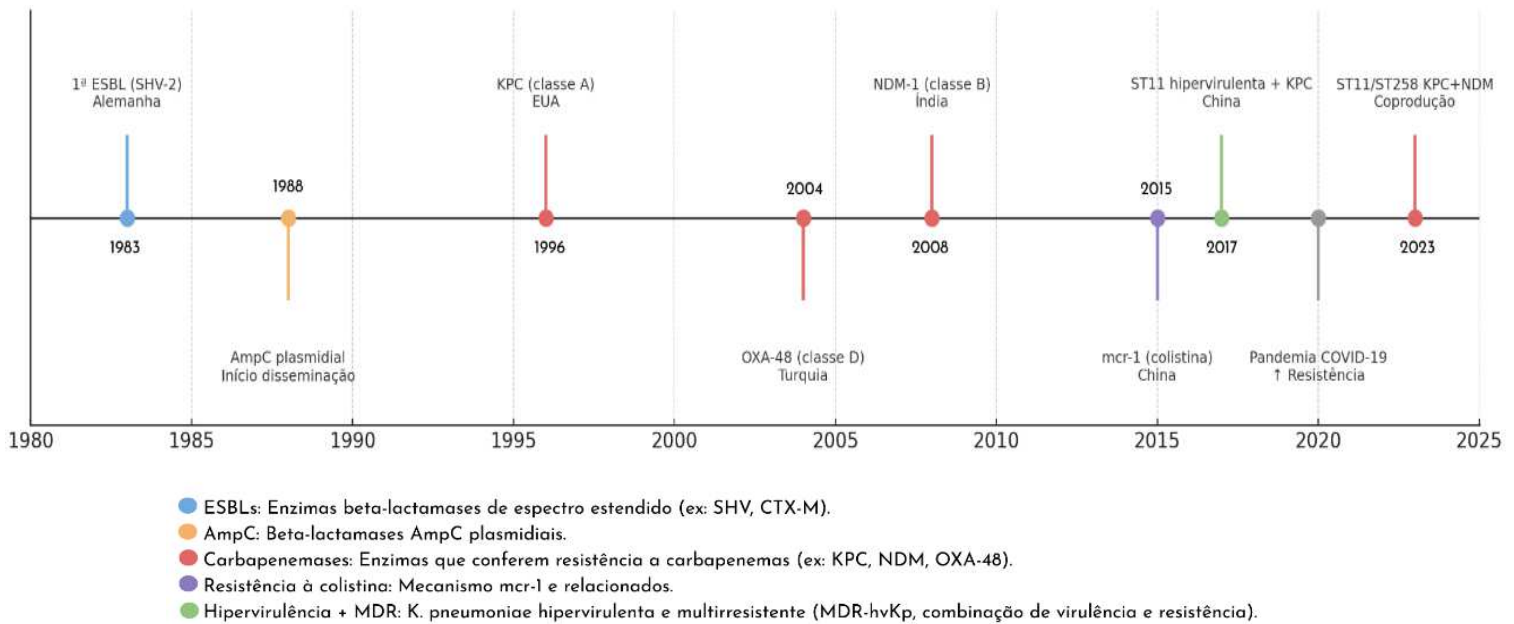
plasmidiais, codificam transferases de fosfoetanolamina e viabilizam disseminação horizontal da resistência entre Enterobacterales [3–5]. A combinação de resistência às polimixinas com resistência a carbapenêmicos (p.ex., carbapenemases) restringe drasticamente as opções terapêuticas, favorece perfis XDR/PDR e tem sido associada a surtos e elevada letalidade em hospitais, inclusive no Brasil [1,5,6].

1.4. RESISTÊNCIA A OUTROS ANTIMICROBIANOS

Além dos β -lactâmicos, *K. pneumoniae* pode apresentar resistência a várias outras classes de antimicrobianos, incluindo aminoglicosídeos, quinolonas, tetraciclina e polimixinas. A resistência aos aminoglicosídeos geralmente envolve a produção de enzimas modificadoras, como acetiltransferases e fosfotransferases. No caso das quinolonas, as mutações nos genes *gyrA* e *parC*, bem como a presença de genes *qnr* mediados por plasmídeos, contribuem para a resistência.

A introdução da ceftazidima-avibactam (CZA) representou um marco no tratamento de infecções por cepas produtoras de carbapenemases, especialmente aquelas que expressam KPC. A associação entre uma cefalosporina de terceira geração (ceftazidima) e um potente inibidor de β -lactamase não β -lactâmico (avibactam) oferece cobertura contra várias cepas resistentes aos carbapenêmicos. No entanto, a resistência à CZA tem sido relatada com frequência crescente, inclusive durante o curso do tratamento. Os mecanismos de resistência à ceftazidima-avibactam incluem principalmente mutações no gene *blaKPC*, especialmente na região da Ω -loop da enzima, que resultam em menor afinidade pelo avibactam e restauram a atividade hidrolítica da KPC sobre a ceftazidima. Além disso, a presença de metalo- β -lactamases, como NDM, que não são inibidas pelo avibactam, confere resistência intrínseca à combinação. Alterações nas porinas também podem contribuir ao reduzir a entrada do fármaco na célula bacteriana. Esses achados ressaltam a necessidade de vigilância microbiológica contínua e de testes fenotípicos/genotípicos durante o tratamento, a fim de detectar precocemente a emergência de resistência e orientar intervenções terapêuticas adequadas. (GALANI, KARAIKO, GIAMARELLOU, 2021)

Figura 4 - Linha do tempo da evolução da resistência em *K. pneumoniae* (1983–2023).



Fonte: Elaboração própria, com base em dados da literatura.

1.5. IMPACTO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO

K. pneumoniae é reconhecida como um importante agente de infecções nosocomiais e comunitárias, contribuindo de forma significativa para a morbidade e mortalidade associada a infecções bacterianas. Clinicamente, *K. pneumoniae* é um patógeno oportunista: coloniza frequentemente mucosas de indivíduos saudáveis (trato gastrointestinal, orofaringe) sem causar doença, mas em situações de vulnerabilidade do hospedeiro pode causar infecções graves (HOLT et al., 2015; MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ et al., 2022).

Entre as principais manifestações estão: pneumonia lobar (a clássica pneumonia por *Klebsiella* em alcoólatras ou pacientes com doença pulmonar, caracterizada por escarro hemoptóico em “geleia de groselha”), ITU (associadas a sondagem vesical ou malformações), ICS (frequentemente secundárias a foco urinário, respiratório ou cateter), infecções de ferida e cirúrgicas, além de infecções intra-abdominais como colangites e abscessos hepáticos, especialmente por cepas hipervirulentas. Pode ainda causar meningite neonatal e infecções graves em imunossuprimidos (NGUYEN et al., 2025; LIU et al., 2023).

Em âmbito hospitalar, *K. pneumoniae* destaca-se como uma das principais causadoras de surtos em unidades de terapia intensiva (UTIs), devido à facilidade de disseminação cruzada e persistência ambiental (ECDC, 2023; WHO, 2024).

No contexto das infecções hospitalares graves, *K. pneumoniae* integra o grupo dos patógenos ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*,

Acinetobacter baumannii, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.), conhecidos pela alta virulência e resistência antimicrobiana que dificultam a terapia (CDC, 2024; WHO, 2024).

Infecções invasivas por *K. pneumoniae* multirresistente estão associadas a desfechos clínicos desfavoráveis: taxas de mortalidade em bacteremias causadas por cepas resistentes a carbapenêmicos frequentemente excedem 40–50%, especialmente em pacientes críticos ou neonatos (FALAGAS et al., 2014; BARROS et al., 2025). O estudo de Falagas et al. (2014) relatou mortalidade próxima de 54% em infecções por *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemase não tratadas adequadamente.

Além da letalidade imediata, essas infecções acarretam prolongamento de internação, necessidade de isolamento de contato e uso de antibióticos de última linha, como as polimixinas, associadas a maior toxicidade renal e neurológica (WHO, 2024; CDC, 2024).

Em nível populacional, *K. pneumoniae* impõe considerável carga à saúde pública. Estima-se que, globalmente, *K. pneumoniae* resistente a antimicrobianos esteve ligada a cerca de 70 mil mortes diretamente atribuíveis em 2019, figurando entre os cinco principais patógenos bacterianos em mortalidade, ao lado de *E. coli*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* e *P. aeruginosa* (WHO, 2024).

Quando incluídos os casos em que *K. pneumoniae* contribuiu como causa associada, esse número aumenta significativamente. Em termos de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs), infecções por *K. pneumoniae* acarretaram aproximadamente 31 milhões de DALYs em 2019, refletindo o impacto tanto de infecções agudas fatais quanto de sequelas e prolongamento de doenças (ECDC, 2023; WHO, 2024).

K. pneumoniae resistente a cefalosporinas de 3ª geração e a carbapenêmicos é hoje um indicador-chave da crise de resistência antimicrobiana, sendo monitorada por sistemas internacionais como o GLASS - Sistema Global de Vigilância da Resistência Antimicrobiana (WHO) e o EARS-Net (ECDC). Na União Europeia, o ECDC (2023) documentou um aumento nas taxas de resistência a carbapenêmicos de 0,025 casos por 100 mil habitantes em 2005 para 1,3 por 100 mil em 2015, acompanhando a disseminação das carbapenemases KPC e OXA-48.

Outro aspecto relevante é a emergência de cepas hipervirulentas comunitárias, que expandem o espectro epidemiológico do patógeno. Embora ainda relativamente raras fora da Ásia, tais cepas vêm causando infecções invasivas em indivíduos jovens previamente saudáveis (WYRES; LAM; HOLT, 2020; LIU et al., 2023). O sorotipo K1 (CC23) é atualmente a principal causa de abscesso hepático piogênico comunitário em Taiwan e outras regiões asiáticas, quadro frequentemente acompanhado de endoftalmite metastática e meningite (LIU et al., 2023; NGUYEN et al., 2025).

Casos esporádicos já foram relatados na Europa e Américas, inclusive no Brasil, frequentemente associados a viagens ou cepas importadas (BARROS et al., 2025). O surgimento de cepas hipervirulentas resistentes (MDR-hvKp), combinando virulência e resistência, representa um potencial mudança de paradigma, pois pode gerar infecções praticamente intratáveis em pacientes previamente saudáveis (LIU et al., 2023; WHO, 2024).

Nas últimas décadas, a ascensão de *K. pneumoniae* multirresistente (figura 4) impulsionou a busca por antimicrobianos inovadores capazes de superar a diversidade enzimática do patógeno, especialmente os casos coprodutores de carbapenemases. Entre as principais promessas terapêuticas em fase clínica avançada, destaca-se a combinação cefepime-zidebactam, que associa um inibidor de β -lactamases com ação independente sobre a PBP2, mostrando atividade contra cepas portadoras simultaneamente de KPC e NDM (SADER et al., 2021). Da mesma forma, cefepime-taniborbactam, inibidor borônico de amplo espectro (classes A, B, C e D), tem demonstrado eficácia contra cepas MDR-hvKp em ambientes clínicos simulados (MUSHTAQ et al., 2020). Outra inovação em andamento é o tebipenem, carbapenêmico oral com potencial para uso ambulatorial, inclusive frente a cepas com ESBLs e AmpC. Tais estratégias, embora ainda em avaliação, representam alternativas promissoras frente ao esgotamento terapêutico observado em contextos de alta resistência e se mostram particularmente relevantes para cenários de coprodução enzimática (TÄNGDÉN; GISKE, 2015).

Nesse sentido, *K. pneumoniae* exerce impacto clínico tanto em âmbito individual (infecções graves, alta mortalidade) quanto coletivo, figurando como um dos principais desafios contemporâneos em controle de infecção hospitalar e uso racional de antibióticos. Seu sucesso como patógeno se deve à combinação de alta virulência (em clones hipervirulentos) e ampla resistência (em clones multirresistentes), atributos cuja sobreposição começa a ser observada. Por isso, *K. pneumoniae* permanece sob estreita vigilância epidemiológica global e é foco de pesquisas que buscam novas terapias, vacinas e estratégias de controle (WHO, 2024; CDC, 2024).

1.6. COPRODUÇÃO DE CARBAPENEMASES

A coprodução de carbapenemases refere-se à ocorrência, em um mesmo isolado bacteriano, de dois ou mais genes de carbapenemases diferentes. *K. pneumoniae* tem demonstrado essa capacidade, agravando ainda mais os perfis de resistência e comprometendo o arsenal terapêutico disponível (MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ et al., 2022; HAN et al., 2020;

WHO, 2024). Cepas que acumulam múltiplas carbapenemases podem apresentar níveis de resistência ainda mais elevados e um espectro de hidrólise ampliado, dificultando a escolha de antimicrobianos eficazes (ECDC, 2023; BARROS et al., 2025).

Inicialmente, a maioria dos isolados de *K. pneumoniae* carregava apenas uma carbapenemase dominante, como KPC ou NDM. Contudo, a circulação simultânea de diferentes plasmídios em ambientes hospitalares levou ao surgimento de cepas com dois, três ou até quatro genes de carbapenemase (COSTA et al., 2023; NGUYEN et al., 2025).

Um estudo de vigilância no Rio de Janeiro (2016–2017) exemplificou esse fenômeno: dentre isolados de *K. pneumoniae* NDM-positivos, 27% também possuíam blaKPC, blaVIM e blaOXA-48 simultaneamente; 46% possuíam KPC e VIM; e 18% VIM e NDM. Esse levantamento relatou inclusive o primeiro isolado de *K. pneumoniae* com quatro carbapenemases simultâneas (KPC e NDM e VIM e OXA-48) (COSTA et al., 2023; FLORES et al., 2020). Relatos semelhantes vêm sendo documentados em diversos países, indicando que essa não é uma ocorrência isolada (HAN et al., 2020; ECDC, 2023).

A coprodução de carbapenemases agrava desafios terapêuticos, pois uma enzima pode complementar a outra na inativação de antimicrobianos e na resistência a inibidores de β -lactamases. Por exemplo, cepas produzindo KPC (classe A) e NDM (classe B) simultaneamente são resistentes tanto a inibidores tipo avibactam (que neutralizam KPC, mas não NDM) quanto a EDTA (que inibem MBLs, mas não KPC in vivo) (MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ et al., 2022; WHO, 2024). Do ponto de vista epidemiológico, o surgimento dessas cepas reflete pressão seletiva intensa e troca genética ativa em ambientes de cuidados intensivos (HAN et al., 2020; BARROS et al., 2025).

Durante a pandemia de COVID-19, observou-se um salto na frequência de isolados coprodutores de β -lactamases. Dados de um hospital brasileiro mostraram que, em 2019 (pré-pandemia), apenas cerca de 3% de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenêmicos apresentavam coprodução KPC e NDM, mas em 2020 essa proporção subiu para 10%, mantendo-se em ~9% em 2021. No final de 2022, com medidas de controle reinstauradas, a taxa caiu para aproximadamente 3% novamente. Esse aumento transitório sugere que condições excepcionais, como a sobrecarga hospitalar e o uso intensivo de antimicrobianos durante a pandemia, favoreceram a emergência e disseminação dessas cepas com múltiplos plasmídios de resistência (BARROS et al., 2025; WHO, 2024).

Além de KPC/NDM, já foram relatadas combinações como KPC e OXA-48, NDM e OXA-48 e KPC e NDM e OXA-48, especialmente em regiões onde diferentes carbapenemases co-circulam (ECDC, 2023; COSTA et al., 2023). No subcontinente indiano e Oriente Médio,

cepas com NDM e OXA-181 (uma variante de OXA-48) são frequentes; nos Estados Unidos e Europa, isolados KPC e NDM foram detectados em surtos hospitalares (HAN et al., 2020; WYRES; HOLT, 2020).

A coprodução pode ocorrer tanto pela aquisição de múltiplos plasmídios incompatíveis quanto pela cointegração de vários genes em um mesmo plasmídio (MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ et al., 2022). Estudos genômicos recentes demonstraram plasmídios híbridos carregando *blaKPC* e *blaNDM* simultaneamente, o que facilita a disseminação conjunta dessas resistências (NGUYEN et al., 2025; BARROS et al., 2025).

A presença de múltiplas carbapenemases em *K. pneumoniae* torna quase inviável o uso de β -lactâmicos, mesmo aqueles combinados a inibidores modernos. Por exemplo, ceftazidima/avibactam perde eficácia se a cepa produz NDM concomitantemente (pois avibactam não inibe MBL), e meropenem/vaborbactam não atua frente a OXA-48 (WHO, 2024; CDC, 2024). Nessas situações, esquemas combinados, como aztreonam e ceftazidima/avibactam, podem ser considerados para cobrir MBLs e serino- β -lactamases simultaneamente (HAN et al., 2020; COSTA et al., 2023).

Mesmo assim, o prognóstico clínico é reservado: relatos indicam mortalidade superior a 50% em infecções por cepas KPC e NDM, mesmo sob terapias combinadas agressivas, embora os dados ainda sejam limitados (BARROS et al., 2025; WHO, 2024).

Em resumo, a coprodução de carbapenemases em *K. pneumoniae* representa um estágio avançado da resistência, no qual a bactéria acumula mecanismos redundantes de defesa contra antimicrobianos de última linha (MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ et al., 2022; HAN et al., 2020; WHO, 2024).

Esse cenário, embora ainda infrequente em muitos centros, vem se tornando mais comum e requer vigilância genômica e epidemiológica contínua. Programas de controle de infecção e uso racional de antimicrobianos são fundamentais para conter a disseminação dessas superbactérias coprodutoras de carbapenemases, enquanto novas terapias e inibidores de β -lactamase de próxima geração são urgentemente necessários (ECDC, 2023; CDC, 2024; WHO, 2024).

1.7. DISSEMINAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA GLOBAL

K. pneumoniae apresenta notória capacidade de disseminação global, impulsionada tanto por deslocamentos humanos quanto pela propagação de clones bem adaptados ao ambiente hospitalar. Diferentes linhagens clonais ganharam proeminência internacional

associadas a fenótipos de resistência específicos (figura 5). Destacam-se os chamados clones de alto risco, que possuem elevado potencial de causar surtos intercontinentais devido a vantagens biológicas, como resistência, virulência e transmissibilidade (WYRES; LAM; HOLT, 2020; HAN et al., 2020; WHO, 2024). Em 2024, a Organização Mundial da Saúde (OMS) atualizou sua lista prioritária de patógenos resistentes a antimicrobianos, identificando *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e Enterobacterales resistentes a carbapenêmicos, incluindo *K. pneumoniae*, como patógenos prioritários críticos devido às suas altas taxas de resistência e opções terapêuticas limitadas.

No âmbito da resistência a carbapenêmicos, o complexo clonal 258 (CC258) figura como o mais difundido globalmente. Esse complexo inclui os *multilocus sequence types* ST258 e ST512 (prevalentes na Europa e América do Norte) e ST11 (predominante na Ásia e também presente na América Latina), entre outros relacionados. Clones CC258 são tradicionalmente associados à produção de KPC de fato, a maioria das *K. pneumoniae* produtoras de KPC no mundo pertence a ST258 ou ST11 (ALBIGER et al., 2015; HOLT et al., 2015; COSTA et al., 2023).

Esses clones causaram verdadeiras pandemias de infecção hospitalar por KPC: o ST258 disseminou KPC-2 e KPC-3 amplamente nos EUA desde os anos 2000, enquanto o ST11 propagou KPC-2 pela China e demais países asiáticos na década de 2010 (HAN et al., 2020; WYRES; HOLT, 2020). No Brasil, os clones ST11 e ST437 (também pertencentes ao CC258) estão entre os principais responsáveis por surtos de KPC em hospitais (COSTA et al., 2023; ANVISA, 2023). A eficiência desses clones se atribui não apenas à resistência, mas também à aptidão em colonizar pacientes sob cuidados intensivos e à presença de plasmídeos conjugativos altamente transferíveis (HOLT et al., 2015; WYRES; HOLT, 2020).

Outros clones multirresistentes de relevância global incluem: ST147, ST15, ST307, ST392, ST101, entre outros (HAN et al., 2020; ECDC, 2023). O ST147 emergiu como portador de NDM-1 em países como Índia e se espalhou para a Europa e África; o ST15 é um clone internacional associado a múltiplas ESBLs e recentemente a OXA-48 em surtos europeus; o ST307 ganhou atenção na América do Norte e Europa por carrear KPC, apresentando alta transmissibilidade e tropismo pelo trato urinário; já o ST101 está relacionado a casos de OXA-48 na Europa Oriental e Israel (WYRES; LAM; HOLT, 2020; ECDC, 2023; WHO, 2024).

Em síntese, há um conjunto de linhagens epidêmicas globais que dominam diferentes regiões conforme as carbapenemases circulantes. Enquanto CC258 predomina nas Américas, Europa e Ásia Oriental (KPC), clones com NDM estão mais relacionados ao subcontinente

indiano (ST147, ST14), e clones com OXA-48 à região do Mediterrâneo e Oriente Médio (ST38, ST101) (ECDC, 2023; WHO, 2024).

Com o tempo, essas fronteiras se misturam: ST258 já adquiriu NDM em surtos nos EUA, e ST11 chinês incorporou genes de hipervirulência (como o ST11-KL64) (LIU et al., 2023; BARROS et al., 2025). Essa troca plasmidial permite que um mesmo clone altere seu perfil de resistência conforme a pressão seletiva local, complicando o rastreamento epidemiológico (WYRES; HOLT, 2020; HAN et al., 2020). Por isso, abordagens de vigilância genômica baseadas em sequenciamento tornaram-se ferramentas cruciais para mapear a disseminação clonal de *K. pneumonia* em escala mundial (ECDC, 2023; WHO, 2024).

No que se refere à distribuição geográfica dos genes de carbapenemase, observa-se um padrão relativamente bem estabelecido, embora em constante evolução:

- KPC originou-se nas Américas (EUA) e dominou na América do Norte, América Latina (incluindo o Brasil), se estabeleceu na Europa (Itália, Grécia) e China;
- NDM-1 surgiu na Ásia Meridional (Índia/Paquistão) e disseminou-se amplamente pelo Oriente, Oriente Médio, África e chegou à Europa principalmente via viajantes e está se sobressaindo no Brasil;
- OXA-48 e variantes emergiram na Turquia e países vizinhos, espalhando-se pelo Mediterrâneo e partes da Europa, com detecções ocasionais nas Américas (HAN et al., 2020; ECDC, 2023; WHO, 2024).

Relatórios do ECDC (2023) mostraram que entre 2013 e 2017, *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos era dominada por KPC na Itália e Grécia, por OXA-48 no Mediterrâneo oriental e por NDM em surtos no norte da Europa ligados a transferências de pacientes da Ásia.

Figura 5- Clones epidêmicos de *K. pneumonia*, carbapenemases associadas e regiões de predominância.

Clone (ST)	Carbapenemase Associada	Características Notáveis	Região de Predomínio
ST258	KPC	Maior clone global, resistência multiclasse	EUA, América do Sul, Europa
ST11	KPC / NDM / hvKp	Alta plasticidade genética, MDR-hv emergente	China, América Latina
ST147	NDM / OXA-181	Disseminação rápida, virulência variável	Sul da Ásia, Europa
ST307	KPC / CTX-M	Emergente, alta resistência	EUA, África, América do Sul
ST23	(sem carbapenemase tradicional)	Hipervirulento clássico (K1), sensível	Sudeste Asiático
ST15	OXA-48 / ESBL	Multirresistente, associada a surtos	Europa, Norte da África

Fonte: Elaboração própria, com base em dados da literatura.

Atualmente, muitos países enfrentam co-circulação de múltiplos tipos de carbapenemase. A Itália, por exemplo, relata KPC, NDM e OXA-48; a Alemanha já isolou *K. pneumoniae* com três tipos distintos em hospitais (ECDC, 2023; WHO, 2024). Essa convergência torna a epidemiologia dinâmica: um estudo genômico global recente (2023) evidenciou um aumento de 3,5 vezes na incidência de *K. pneumoniae* co-produtoras de KPC e NDM entre 2018 e 2022, com destaque para clones ST258 e ST11, que atuam como “plataformas” para múltiplos determinantes de resistência (BARROS et al., 2025; WHO, 2024).

No tocante à hipervirulência, até pouco tempo restrita à Ásia, há sinais de globalização (figura 6). O clone hipervirulento K1-ST23 (cápsula K1) já causou surtos na América do Norte;

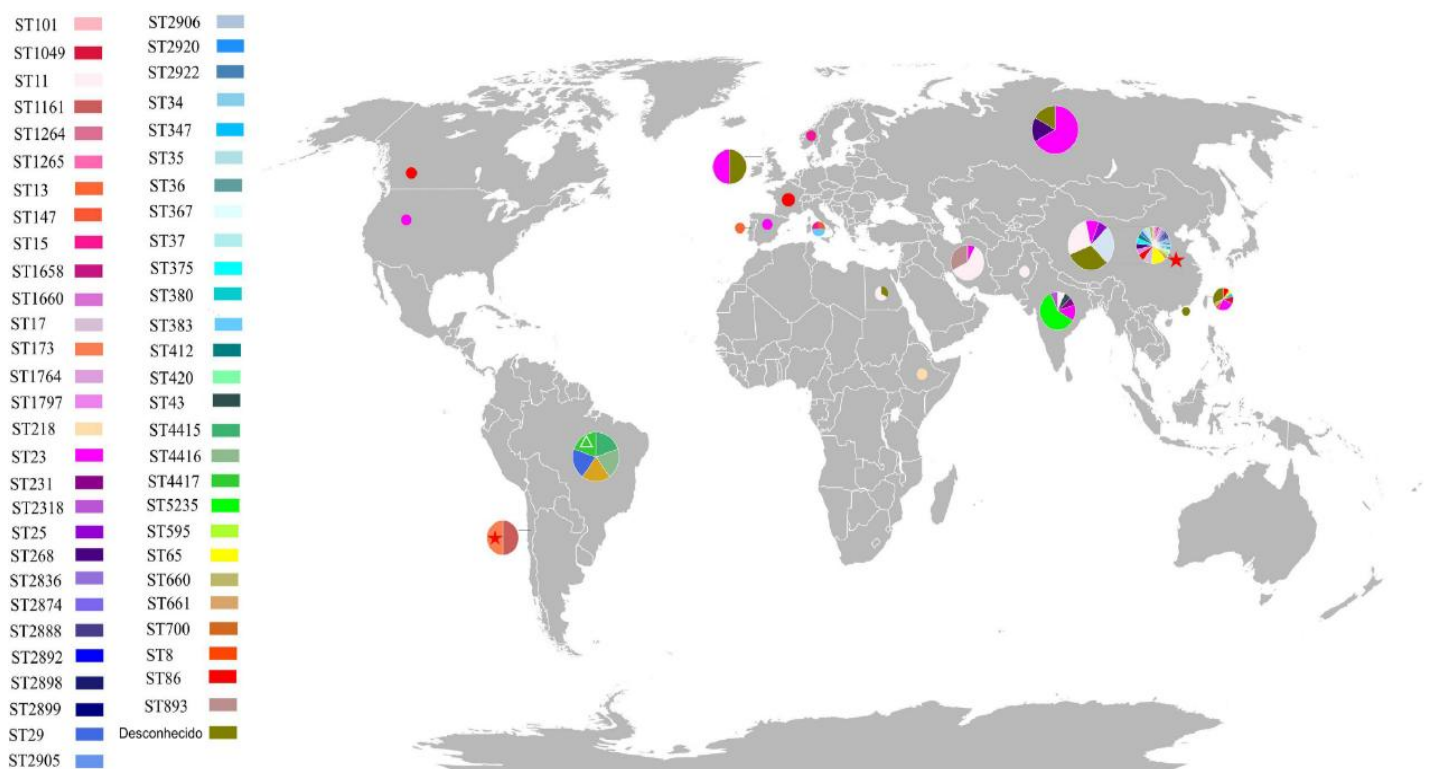
o K2-ST86 foi identificado em casos na Europa; e cepas K1 e K2 hipervirulentas têm sido relatadas em diversos continentes, muitas vezes diagnosticadas apenas após infecções metastáticas (LIU et al., 2023; NGUYEN et al., 2025; WYRES; HOLT, 2020).

Essa disseminação silenciosa de clones hipervirulentos é preocupante, pois fora da Ásia esses perfis ainda são pouco reconhecidos clinicamente (WHO, 2024). Assim, além do rastreamento de resistência, cresce a vigilância de determinantes de virulência (genes *rpmA*, *iucA*, *peg-344*, sideróforos), que começa a ser incorporada em sistemas de vigilância epidemiológica internacionais (ECDC, 2023; WHO, 2024).

A compreensão da resistência em *K. pneumoniae* sob a ótica do modelo *One Health* tem ganhado importância estratégica. Estudos recentes demonstram a presença de genes como *blaKPC*, *blaNDM* e *mcr-1* em isolados obtidos de ambientes não clínicos, incluindo águas residuais, alimentos contaminados, fezes animais e solos fertilizados (ANDREMONT et al., 2021). Além disso, há relatos da detecção de cepas MDR de *K. pneumoniae* em animais de produção, compainha e selvagens, apontando para um fluxo gênico potencial entre humanos, animais e o ambiente (FINLEY et al., 2013).

A ausência de barreiras ecológicas entre esses compartimentos favorece a manutenção e o intercâmbio de plasmídios de resistência, representando um desafio à contenção da disseminação. Incorporar a vigilância ambiental e veterinária à rotina de monitoramento microbiológico pode fortalecer a resposta global à emergência de clones resistentes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Figura 6 - Disseminação global de clones de *K. pneumoniae* com foco em linhagens resistentes.



Fonte: Adaptado e traduzido de Dong et al (2022).

Em suma, a epidemiologia global de *K. pneumoniae* é marcada por ondas pandêmicas de clones resistentes e, possivelmente no futuro, de clones hipervirulentos. A bactéria demonstra notável plasticidade genômica, permitindo-lhe adaptar-se e prosperar em diferentes contextos geográficos e hospitalares (WYRES; HOLT, 2020; WHO, 2024). Iniciativas como o Klebsiella-Track, a Rede CHINET (China) e o EARS-Net (Europa) têm fornecido dados valiosos para traçar essa disseminação e guiar políticas de contenção (ECDC, 2023; WHO, 2024). Entretanto, o surgimento contínuo de variantes e a facilidade de transmissão fazem de *K. pneumoniae* um desafio persistente e global (BARROS et al., 2025; COSTA et al., 2023; WHO, 2024).

1.7.1. Disseminação Epidemiológica no Brasil

No Brasil, *K. pneumoniae* emergiu nas últimas décadas como um dos principais agentes de infecções hospitalares, com destaque para infecções de corrente sanguínea e pneumonia associada à ventilação mecânica em UTIs (ANVISA, 2023; COSTA et al., 2023). A disseminação de clones resistentes acompanhou as tendências globais, embora com algumas particularidades regionais (BARROS et al., 2025; WHO, 2024).

A produção de KPC por *K. pneumoniae* foi relatada no Brasil pela primeira vez em 2005–2006 (em isolados importados dos EUA) e, de forma endêmica, em 2009 no Recife, seguida de rápida propagação para outras regiões na década de 2010 (ANVISA, 2023; COSTA et al., 2023). Em poucos anos, *K. pneumoniae* produtora de KPC tornou-se endêmica em diversos hospitais brasileiros, levando a surtos de difícil controle (HAN et al., 2020; WYRES; HOLT, 2020).

Dados de vigilância nacional indicaram que, por grande parte da década de 2010, a KPC foi a carbapenemase predominante no país, respondendo por mais de 90% dos casos de Enterobacterales carbapenemase-produtoras até cerca de 2016 (ANVISA, 2023). O complexo clonal CC258 (particularmente ST11) foi o principal vetor da disseminação de KPC no Brasil, com linhagens ST11-KPC identificadas em diversos surtos regionais (COSTA et al., 2023; HOLT et al., 2015). Por exemplo, o clone ST437 (ligado ao CC258) foi associado a surtos no Rio de Janeiro e São Paulo, enquanto ST11-KPC disseminou-se amplamente no Paraná, Santa Catarina e outros estados (BARROS et al., 2025; ANVISA, 2023).

A partir de 2013–2014, o cenário brasileiro começou a se diversificar com a introdução de outras carbapenemases, notadamente a NDM-1. O primeiro relato de *K. pneumoniae* NDM-1-positiva ocorreu em 2013 (Salvador, BA), em paciente com histórico de internação na Índia (COSTA et al., 2023; WHO, 2024). Subsequentemente, casos foram detectados em São Paulo, Paraná e outros estados, muitas vezes ligados a transferências hospitalares ou a procedência de áreas endêmicas (ECDC, 2023; ANVISA, 2023).

Por alguns anos, a incidência de NDM permaneceu baixa, restrita a casos importados, mas a partir de 2018–2019 houve aumento significativo, sugerindo estabelecimento local (COSTA et al., 2023). Estudos na região Norte (Amazonas e Pará) mostraram que cepas NDM representavam apenas 8% das *K. pneumoniae* resistentes antes de 2020, mas atingiram 42% em 2020–2021, salto atribuído às pressões da pandemia de COVID-19 (BARROS et al., 2025; WHO, 2024).

De modo geral, KPC permanece a carbapenemase mais prevalente, mas a NDM consolidou-se como a segunda mais comum, tendo inclusive superado a KPC em alguns hospitais durante o pico pandêmico (BARROS et al., 2025). Na região Amazônica, a proporção KPC:NDM, que era de 9:1 antes de 2020, passou para 1,2:1 em 2021, indicando quase equilíbrio (COSTA et al., 2023). Em São Paulo, dados de um hospital universitário (2020–2022) mostraram KPC em 55–70% dos isolados e NDM em 25–40%, com variações anuais (ANVISA, 2023).

No Rio de Janeiro, surtos por NDM (sobretudo ST11-NDM) foram relatados desde 2016, embora KPC ainda predomine (COSTA et al., 2023; BARROS et al., 2025).

Em relação às OXA-48-like, a situação brasileira ainda reflete baixa penetração (ANVISA, 2023). Além da OXA-370 (descrita em 2010 em São Paulo), poucos casos de OXA-48 clássica ou variantes foram confirmados (COSTA et al., 2023). A OXA-370, embora endêmica em níveis baixos em hospitais paulistas, não se disseminou amplamente e confere apenas elevações modestas das CIMs (ECDC, 2023). No Brasil, foi documentado em 2013 um surto de *Klebsiella pneumoniae* produtora de OXA-48 no estado do Paraná, associado à transferência de um paciente procedente do Líbano; entretanto, o evento foi prontamente identificado e controlado por medidas de vigilância e contenção epidemiológica (ANVISA, 2023). Relatórios da Anvisa (2021) apontam raríssimos isolados de Enterobacterales com OXA-48 nos laboratórios centrais, contrastando com a frequência elevada de KPC e NDM (ANVISA, 2023; WHO, 2024). Assim, o Brasil até o momento conseguiu evitar o estabelecimento de OXA-48, embora o risco de introdução permaneça constante (ECDC, 2023).

Quanto aos clones circulantes, os do CC258 dominam as infecções causadas por patógenos resistentes (especialmente KPC). Com a ascensão da NDM, outros clones emergiram: ST340 (CC258) foi descrito em isolados NDM no Ceará e Pernambuco, o ST147, embora não pertencente ao complexo clonal CC258, foi identificado em isolados provenientes dos estados de São Paulo e Rio de Janeiro, refletindo seu papel como um clone emergente de disseminação global associado à resistência a carbapenêmicos (Costa et al., 2023; Han et al., 2020). Casos de clones hipervirulentos ainda são raros, mas houve registro de *K. pneumoniae* K1 hipervirulenta causando abscesso hepático no Rio de Janeiro (2018), sem multirresistência associada (LIU et al., 2023). Entretanto, em 2020, um hospital paulista relatou uma cepa ST11 com KPC-2 e NDM-1, evidenciando coprodução de carbapenemases (BARROS et al., 2025; COSTA et al., 2023).

Sob a perspectiva da saúde pública, o Brasil enfrenta há anos a circulação endêmica, no ambiente hospitalar, de *Enterobacterales* produtores de KPC, sobretudo *K. pneumoniae*, situação associada ao aumento da mortalidade e à ampliação do uso de polimixinas como terapia de último recurso (ANVISA, 2023; WHO, 2024). A introdução de novos antimicrobianos como ceftazidima-avibactam, em 2020, que são ativos contra KPC, trouxe alívio parcial, mas o surgimento da NDM, resistente a avibactam, rapidamente complicou o cenário (COSTA et al., 2023; CDC, 2024). Atualmente, muitos centros brasileiros dependem da combinação ceftazidima-avibactam + aztreonam para cobrir simultaneamente KPC e NDM

(BARROS et al., 2025; WHO, 2024). Ensaios clínicos com novos inibidores, como taniborbactam e zidebactam, são aguardados (CDC, 2024; WHO, 2024).

Enquanto isso, medidas de prevenção e controle de infecção, isolamento de contato, rastreamento de colonizados e higiene rigorosa, permanecem fundamentais (ANVISA, 2023; WHO, 2024). A notificação compulsória de CRE (Enterobacterales resistentes a carbapenêmicos) foi implementada no Brasil, e iniciativas como a rede BR-AR (Brazilian Antimicrobial Resistance Surveillance Network) fortalecem o monitoramento nacional (ANVISA, 2023).

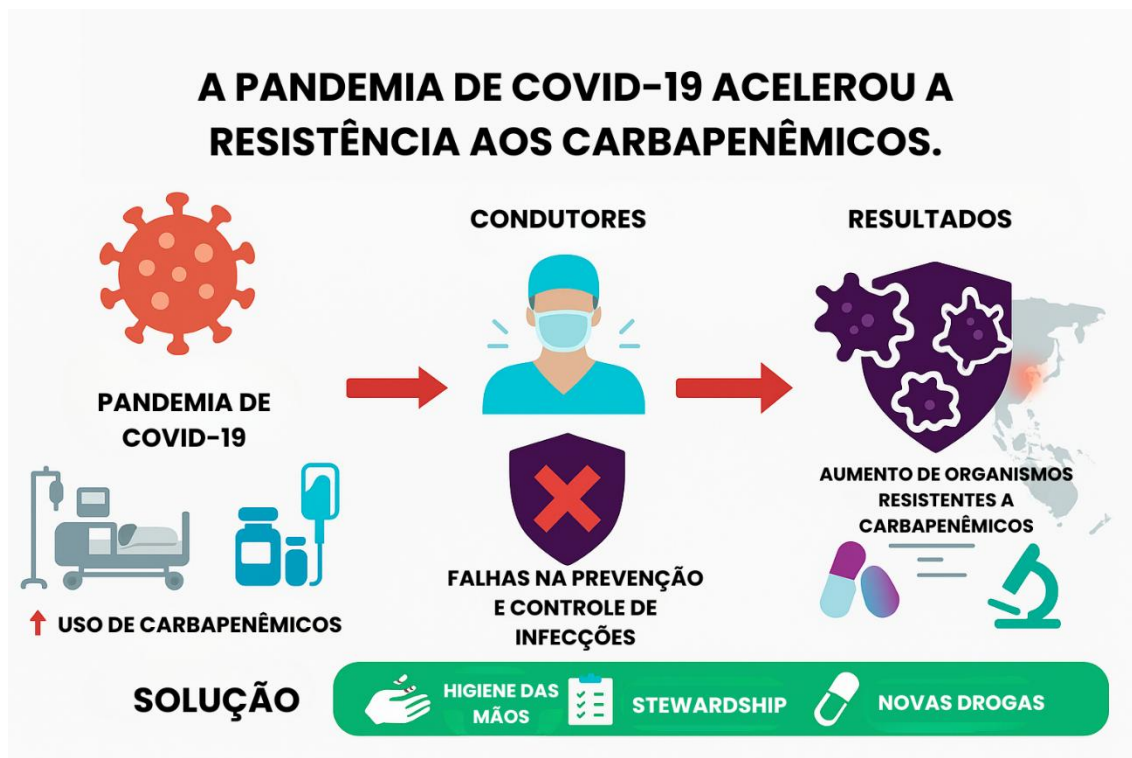
No Brasil, a disseminação de *K. pneumoniae* resistente segue a tendência global, com predomínio de KPC; contudo, o aumento progressivo de isolados produtores de NDM sinaliza uma transição no perfil epidemiológico da resistência, reforçando a necessidade de vigilância contínua (COSTA et al., 2023; BARROS et al., 2025; WHO, 2024).

1.8. IMPLICAÇÕES NO CONTEXTO DA PANDEMIA DE COVID-19

A pandemia de COVID-19 (2020-2023) teve um impacto profundo e multifacetado sobre a dinâmica das infecções hospitalares e da resistência antimicrobiana em todo o mundo, e *K. pneumoniae* figurou no centro desse efeito colateral (WHO, 2024; CDC, 2024).

Vários fatores contribuíram para alterar o panorama de dessa bactéria durante a crise sanitária: a sobrecarga dos sistemas de saúde, o uso ampliado e frequentemente inadequado de antibióticos, a prolongada permanência hospitalar de casos graves e as falhas nas práticas de controle de infecção em um momento de recursos limitados (ECDC, 2023; BARROS et al., 2025).

Figura 7- Efeito da COVID-19 na incidência de *K. pneumoniae* resistente.



Fonte: Adaptado e traduzido de Feretzakis et al (2025).

Diversos estudos relataram aumento na incidência de infecções por *Klebsiella pneumoniae* resistente durante a pandemia de COVID-19, tanto em nível hospitalar quanto regional. Por exemplo, um levantamento realizado em um hospital na Itália demonstrou que a incidência relativa de *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos aumentou 4,8 vezes em comparação ao período pré-pandêmico (ECDC, 2023; Giacobbe et al., 2021; Costa et al., 2022). No Brasil, hospitais das regiões Norte e Sudeste registraram saltos nos isolamentos de *K. pneumoniae* carbapenemase-produtora em 2020–2021 (BARROS et al., 2025; ANVISA, 2023). Um estudo multicêntrico nacional apontou que a detecção de Enterobacterales produtoras de carbapenemase aumentou 36% de 2019 para 2020 e mais 10% de 2020 para 2021, coincidindo com os picos de internações por COVID-19 (COSTA et al., 2023).

Esses achados sugerem que a pressão assistencial durante a pandemia propiciou a disseminação de cepas multirresistentes antes mantidas sob controle relativo. De fato, surtos de CRKP (Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*) foram descritos em diversos países, frequentemente atrelados a unidades COVID. Nos EUA, um hospital relatou surto de *K. pneumoniae* KPC em UTI COVID nos primeiros meses de 2020, atribuído à redução da adesão às medidas de isolamento (CDC, 2024). Situações semelhantes ocorreram em Espanha e México, com surtos de *K. pneumoniae* NDM e KPC em alas dedicadas a pacientes com SARS-CoV-2 (ECDC, 2023; WHO, 2024).

O uso disseminado de corticosteroides e imunomoduladores em pacientes com COVID-19 grave pode ter aumentado a suscetibilidade a infecções bacterianas secundárias, nas quais *K. pneumoniae* se destaca como patógeno nosocomial comum (WHO, 2024; NGUYEN et al., 2025). Além disso, observou-se aumento expressivo no consumo de antimicrobianos de largo espectro, tanto empiricamente quanto profilaticamente, o que intensificou a pressão seletiva (ECDC, 2023; COSTA et al., 2023). Dados europeus confirmam essa tendência: houve incremento superior a 30% na porcentagem de isolados de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenêmicos em 2020 em comparação a 2019, e aumento adicional de ~20% em 2021 (ECDC, 2023). Essa escalada demonstra que o fenômeno foi global, não restrito a um país ou sistema específico (WHO, 2024).

No Brasil, a pandemia também alterou o perfil de resistência de *K. pneumoniae*. Como discutido, em algumas regiões observou-se mudança de hegemonia entre carbapenemases: a KPC, embora ainda prevalente, cedeu espaço à NDM (BARROS et al., 2025; COSTA et al., 2023). Um estudo realizado em um hospital do Pará comparou o período pré-pandêmico (2018-2019) ao pandêmico (2020-2021) e identificou que: a proporção de *K. pneumoniae* produtora de NDM subiu de 8,4% para 42,3%, enquanto a proporção de produtora de KPC caiu de 69% para 52% (BARROS et al., 2025). Isso sugere que a NDM, possivelmente presente em baixa escala, encontrou oportunidade para expansão durante o caos pandêmico, favorecida pelo uso intensivo de meropenem e deficiências no isolamento (ANVISA, 2023).

Situação análoga foi observada em São Paulo, com aumento de isolados coprodutores KPC e NDM e maior frequência de NDM isolada (COSTA et al., 2023; BARROS et al., 2025). Assim, a pandemia funcionou como um “experimento de estresse” para os programas de controle de resistência, evidenciando fragilidades e resultando em disseminação ampliada de *K. pneumoniae* MDR (WHO, 2024; ECDC, 2023).

À medida que a fase aguda da pandemia arrefeceu (final de 2021 em diante, com vacinação ampla e menor sobrecarga hospitalar), muitos indicadores retornaram a níveis pré-pandêmicos. No Brasil, a detecção de Enterobacterales produtores de carbapenemase em 2022 reduziu 28% em relação a 2021, aproximando-se dos valores anteriores (ANVISA, 2023). Isso indica que o restabelecimento das medidas de controle e a redução da pressão assistencial tiveram impacto positivo. Entretanto, alguns legados persistem, entre eles a maior prevalência relativa de NDM mesmo com a redução de casos, a proporção de NDM em 2022 manteve-se superior à de 2019 (40% vs 25%) (BARROS et al., 2025; WHO, 2024). Esse “legado” reforça que o panorama da resistência sofreu alterações duradouras; clones e plasmídios que emergiram

nesse período podem ter se fixado na microbiota hospitalar (COSTA et al., 2023; HOLT et al., 2015).

Outro impacto indireto foi o reforço das práticas de prevenção de infecção, higiene das mãos, uso de EPIs e isolamento, que em alguns contextos reduziram infecções bacterianas. Porém, balanços gerais sugerem que a pandemia trouxe prejuízos líquidos, com aumento global das infecções associadas à assistência. O CDC relatou elevação das taxas de infecção hospitalar em 2020 pela primeira vez após anos de queda (CDC, 2024). *K. pneumoniae* esteve entre os principais contribuintes, com aumento de bacteremias e pneumonias associadas à ventilação mecânica (ECDC, 2023; WHO, 2024).

A pandemia de COVID-19 atuou como catalisador para a disseminação de *K. pneumoniae* multirresistente, expondo vulnerabilidades dos programas de controle hospitalar (BARROS et al., 2025; WHO, 2024). Houve aumento de casos, emergência de perfis mais complexos (como coprodução KPC/NDM) e mudanças na prevalência clonal. Com o retorno à normalidade, esforços têm sido direcionados a reconstruir os programas de *stewardship* antimicrobiano e fortalecer o controle de infecção (ANVISA, 2023; CDC, 2024). A experiência pandêmica deixa uma lição inequívoca: em situações de crise sanitária, patógenos oportunistas como *K. pneumoniae* podem rapidamente tirar vantagem, exigindo vigilância contínua mesmo em cenários emergenciais (WHO, 2024; ECDC, 2023). O fortalecimento dos sistemas de saúde e a integração entre ações de resposta a pandemias e estratégias de combate à resistência antimicrobiana serão essenciais para prevenir repetições futuras (WHO, 2024; CDC, 2024).

1.9. INFECÇÃO DA CORRENTE SANGUÍNEA (ICS) POR *K. pneumoniae*

A ICS causada por *K. pneumoniae* representa uma das formas clínicas mais graves e letais associadas a este patógeno. Nas últimas duas décadas, a ICS por essa bactéria evoluiu de uma complicação hospitalar esporádica para uma síndrome endêmica em UTI, impulsionada pela disseminação de cepas multirresistentes, especialmente produtoras de carbapenemases (LEE et al., 2023; WHO, 2024). Estudos multicêntricos indicam que ela está entre os três principais agentes de bacteremias por bacilos Gram-negativos em hospitais de alta complexidade (ECDC, 2023; ANVISA, 2023).

As bacteremias por *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos (CRKP) estão associadas a mortalidade global entre 40–60%, mesmo com terapias de resgate (FALAGAS et al., 2014; BARROS et al., 2025). Fatores como presença de cateter venoso central, ventilação

mecânica prolongada, terapia antibiótica prévia e comorbidades graves são preditores independentes de mortalidade (COSTA et al., 2023; LEE et al., 2023). No contexto brasileiro, a prevalência de ICS por *K. pneumoniae* aumentou substancialmente na última década, acompanhando a expansão dos clones ST11-KPC e ST147-NDM (ANVISA, 2023; BARROS et al., 2025).

Do ponto de vista clínico, a ICS por *K. pneumoniae* pode originar-se tanto de focos urinários e respiratórios quanto de translocação bacteriana, especialmente em pacientes com disbiose ou imunossupressão. Estudos recentes utilizando sequenciamento de genoma completo identificaram evidências de origem intestinal clonal em parte das ICS hospitalares, reforçando o papel da colonização prévia como etapa crítica da infecção (WYRES; HOLT, 2020; NGUYEN et al., 2025). O tratamento das ICS por cepas produtoras de carbapenemase é complexo; combinações de ceftazidima-avibactam, aztreonam, cefiderocol ou novos inibidores de β -lactamase têm sido avaliadas, mas a mortalidade permanece alta (CDC, 2024; WHO, 2024).

Nos últimos anos, também têm sido descritas ICS por cepas hipervirulentas (hvKp) em pacientes sem comorbidades significativas, fenômeno particularmente preocupante na Ásia e em crescente registro em outras regiões. Essas linhagens (geralmente K1 ou K2, CC23 e ST86) exibem maior propensão à disseminação metastática, podendo causar endoftalmite, abscessos hepáticos e meningite a partir da bacteremia (LIU et al., 2023; NGUYEN et al., 2025). Casos ocasionais de hvKp coprodutoras de carbapenemases foram reportados, unindo virulência extrema e resistência terapêutica, configurando um cenário de alto risco epidemiológico (LIU et al., 2023; COSTA et al., 2023).

Assim, a ICS por *K. pneumoniae* deve ser compreendida não apenas como uma infecção invasiva isolada, mas como marcador sentinela da falha dos sistemas de controle de infecção e do avanço da resistência antimicrobiana. Seu aumento reflete a confluência de múltiplos fatores: virulência bacteriana, resistência plasmidial, uso intensivo de antimicrobianos e vulnerabilidade do paciente hospitalizado (WHO; 2024).

Ao longo das últimas décadas, *K. pneumoniae* consolidou-se como um dos patógenos mais adaptáveis e desafiadores da microbiologia clínica moderna. Seu sucesso deriva da combinação singular de plasticidade genômica, mobilização horizontal de genes de resistência e capacidade de colonizar e persistir em ambientes hospitalares. A emergência de clones produtores de carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48-like) e, mais recentemente, de linhagens coprodutoras e hipervirulentas, redefine os limites entre resistência e virulência, características outrora vistas como opostas.

O panorama epidemiológico brasileiro reflete o contexto global: predomínio histórico de KPC, seguido pela ascensão da NDM e casos esporádicos de OXA-48-like, configurando uma transição evolutiva em curso. A pandemia de COVID-19 acelerou esse processo, ampliando a disseminação de cepas multirresistentes e evidenciando fragilidades estruturais nos programas de prevenção e *stewardship*. Do ponto de vista clínico, infecções como a ICS por *K. pneumoniae* traduzem o impacto dessa crise como alta mortalidade, opções terapêuticas limitadas e transmissão sustentada mesmo em ambientes de alta vigilância. Enfrentar tal patógeno exige integração entre vigilância genômica, controle de infecção, uso racional de antimicrobianos e inovação terapêutica. Sem essa abordagem coordenada, o risco é que essa bactéria, outrora oportunista, continue a evoluir como protagonista de uma nova era de resistência pós-antibiótica. Diante da rápida expansão e complexidade desses isolados, este estudo se justifica pela necessidade de compreender o perfil clínico, molecular e epidemiológico dessas cepas, subsidiando estratégias eficazes de controle, diagnóstico e tratamento em contextos hospitalares e comunitários.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Realizar um estudo epidemiológico e molecular de *K. pneumoniae*, isolados de pacientes com infecção da corrente sanguínea, do Hospital Universitário de Londrina, de 2015 a 2024.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Avaliar o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos de amostras de *K. pneumoniae* isoladas de ICS, pacientes do Hospital Universitário de Londrina, de 2015 e 2024;

2.2.2 Calcular a densidade de incidência das ICS por *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos /1.000 pacientes-dia;

2.2.3 Caracterizar a produção de carbapenemases por testes fenotípicos nos isolados de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos;

2.2.4 Avaliar as características clínicas dos pacientes que apresentaram cultura de sangue periférico com crescimento de *K. pneumoniae*;

2.2.5. Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com isolados de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos coprodutores de carbapenemases.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo retrospectivo, com base na análise de amostras clínicas de *K. pneumoniae* isoladas no Hospital Universitário de Londrina (HU-UEL) no período compreendido entre janeiro de 2015 e dezembro de 2024. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina, sob o parecer consubstanciado CAAE 80467624.2.0000.5231.

3.2. OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS

Durante o período do estudo, foram isoladas 13.172 amostras clínicas de *K. pneumoniae* provenientes de diferentes materiais biológicos de pacientes internados no HU-UEL. A identificação e os testes de sensibilidade a antimicrobianos foram realizadas previamente pelo sistema automatizado VITEK2® (bioMérieux – Brasil), conforme orientações do fabricante. A interpretação dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos seguiu os critérios do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) até 2020 e, a partir desta data, pelos critérios do Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST).

3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Amostras duplicadas de um mesmo paciente e material foram excluídas da análise para garantir a unicidade do dado clínico por evento infeccioso. A classificação da infecção da corrente sanguínea seguiu os critérios para infecções associadas à assistência à saúde recomendados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2023) e as definições de vigilância da Rede Nacional de Segurança em Saúde dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC/NHSN, 2023).

3.4. COLETA DE DADOS CLÍNICOS

As informações clínicas dos pacientes foram obtidas a partir de registros eletrônicos disponíveis nos sistemas MedView, Labhos e Gestão de Informação do HU-UEL.

3.5. CÁLCULO DA DENSIDADE DE INCIDÊNCIA

Foi calculada a densidade de incidência (DI) de infecções por *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos, expressa como número de casos por 1.000 pacientes-dia. O cálculo foi realizado com base na fórmula:

$$DI = (\text{nº de casos novos} / \text{total de pacientes-dia}) \times 1.000$$

As médias mensais de DI foram comparadas com os valores anteriores, adotando-se como ponto de alerta o limite superior da média acrescida de dois desvios padrão. Valores acima desse limite ou o surgimento de casos com características incomuns foram considerados indicativos de possível surto.

3.6. TESTES FENOTÍPICOS PARA DETECÇÃO DE CARBAPENEMASES

Os isolados de *K. pneumoniae* com resistência aos carbapenêmicos, obtidos durante o período de estudo, foram submetidos à avaliação fenotípica para detecção da produção de carbapenemases. Inicialmente, as amostras foram reativadas em 1,5 mL de caldo Tryptic Soy Broth (TSB) e, posteriormente, semeadas em ágar cromogênico e ágar MacConkey, com incubação a 35 °C por 18–24 horas.

A confirmação da identificação bacteriana foi realizada por meio de coloração de Gram e teste da oxidase (esperado resultado negativo para *K. pneumoniae*), além da análise de características morfológicas típicas em meio seletivo e diferencial.

Isolados com resistência confirmada aos carbapenêmicos foram submetidos a ensaios fenotípicos para detecção de produção de carbapenemases. Os testes utilizados incluíram:

3.5.1 Modified Carbapenem Inactivation Method (mCIM):

Para o ensaio mCIM, foi preparada uma suspensão bacteriana a partir de uma alçada de 1 µL do isolado em 2 mL de caldo TSB, seguida de homogeneização em vórtex. Em seguida, um disco de meropenem (10 µg) foi imerso na suspensão e incubado por 4 horas.

Paralelamente, uma suspensão de *Escherichia coli* ATCC 25922 foi ajustada à turbidez equivalente a 0,5 da escala de McFarland e semeada em ágar Mueller-Hinton (MHA). Após o período de incubação, o disco previamente exposto foi transferido para a superfície do meio inoculado.

A interpretação considerou resultado positivo quando observada redução significativa da zona de inibição (6–15 mm), presença de colônias puntiformes no interior da zona (16–18 mm) ou ausência de halo, sugerindo produção de carbapenemases. Resultados negativos foram definidos por zonas ≥ 19 mm, sem crescimento bacteriano

3.5.2 EDTA-Carbapenem Inactivation Method (eCIM):

O teste eCIM foi realizado com o objetivo de identificar especificamente metalo- β -lactamases (MBLs). A suspensão bacteriana foi preparada de forma semelhante ao mCIM, com adição de 20 μ L de EDTA antes da homogeneização. Um disco de meropenem (10 μ g) foi então adicionado e incubado por 4 horas. A etapa subsequente seguiu o mesmo procedimento de semeadura de *E. coli* ATCC 25922 em MHA. Após a incubação, o disco foi transferido para a placa e incubado novamente.

A interpretação foi realizada apenas para isolados previamente positivos no mCIM. O teste foi considerado positivo para MBL quando houve aumento ≥ 5 mm no diâmetro da zona de inibição em comparação ao mCIM. Pequenas colônias ou crescimento residual na zona não foram considerados para interpretação

3.5.3 BlueCarba Test

O ensaio BlueCarba, baseado em método colorimétrico, foi utilizado para detecção rápida de carbapenemases. Foram preparadas soluções contendo azul de bromotimol em DMSO, sulfato de zinco e EDTA, compondo três condições experimentais: (i) solução indicadora, (ii) solução indicadora associada a imipenem/cilastatina e (iii) solução indicadora com imipenem/cilastatina e EDTA. Os reagentes foram distribuídos em microplaca de 96 poços, seguida da adição dos isolados bacterianos. Após incubação a 37 °C por 2 horas, a leitura foi realizada com base na mudança de coloração.

A alteração de verde/azulado para amarelo foi interpretada como resultado positivo. A presença de MBL foi inferida quando a reação positiva ocorria apenas na ausência de EDTA, sendo inibida na sua presença

3.7. TESTES GENOTÍPICOS

Os isolados com perfil de multirresistência e resultados fenotípicos sugestivos foram submetidos a análises moleculares para confirmação e caracterização dos genes de resistência.

3.7.1. Extração do DNA Genômico

A extração do DNA foi realizada utilizando o kit PureLink Genomic DNA (Invitrogen), conforme as instruções do fabricante. As amostras foram cultivadas em caldo TSB, centrifugadas e tratadas com Proteinase K, RNase A e tampões de lise e lavagem, seguidos de eluição do DNA purificado.

3.7.2. Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

A detecção dos genes *blaKPC* e *blaNDM* foi realizada por reação em cadeia da polimerase (PCR) convencional, utilizando o TopTaq Master Mix (QIAGEN), com primers previamente descritos por Doyle et al. (2012).

As condições de amplificação consistiram em desnaturação inicial a 95 °C por 5 minutos, seguida de 35 ciclos de desnaturação a 95 °C por 45 segundos, anelamento a 60 °C por 45 segundos e extensão a 72 °C por 1 minuto, com extensão final a 72 °C por 8 minutos.

Os produtos amplificados foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 1,0%, conduzida a 80 V por 90 minutos. Para a corrida eletroforética, foram aplicados 10 µL do produto de PCR adicionados a 5 µL de corante de carga (azul de bromofenol). Foi utilizado marcador de peso molecular de 100 pb (Invitrogen, EUA) para estimativa do tamanho dos fragmentos.

A visualização dos fragmentos foi realizada sob luz ultravioleta após coloração com brometo de etídio, sendo os resultados posteriormente documentados e analisados.

4. RESULTADOS

Os resultados do presente estudo estão organizados e apresentados sob a forma de três artigos científicos, os quais, de maneira complementar, compõem a estrutura desta tese. O Artigo 1, intitulado “*Klebsiella pneumoniae*: 10 anos de Estudo Epidemiológico no Hospital Universitário de Londrina”, apresenta a análise epidemiológica longitudinal desenvolvida ao

longo do período investigado, permitindo a avaliação da evolução temporal das infecções e dos perfis de resistência antimicrobiana. O Artigo 2, denominado “Bloodstream infections by carbapenem- and polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients with COVID-19: clinical and microbiological characterization in a public university hospital in southern Brazil”, aborda a caracterização clínica e microbiológica das infecções da corrente sanguínea causadas por cepas resistentes aos carbapenêmicos e às polimixinas, com enfoque específico no contexto da pandemia de COVID-19. O Artigo 3, intitulado Mecanismos de Resistência em *Klebsiella pneumoniae*: avanços, desafios e perspectivas clínicas, corresponde à revisão bibliográfica integral desta tese, reunindo e discutindo de forma sistemática os mecanismos de resistência, servindo como base conceitual e científica para a contextualização e interpretação dos resultados apresentados nos artigos subsequentes.

Artigo 1: *Klebsiella pneumoniae*: 10 ANOS DE ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE LONDRINA.

RESUMO

Introdução: *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos representa um importante desafio para o controle de infecções hospitalares, especialmente nas infecções da corrente sanguínea (ICS), associadas a elevada morbimortalidade. A pandemia de COVID-19 esteve relacionada a alterações na epidemiologia da resistência antimicrobiana; entretanto, dados longitudinais de longo prazo, com foco em isolados invasivos, particularmente de sangue periférico, ainda são escassos no Brasil.

Materiais e Métodos: Estudo epidemiológico retrospectivo conduzido em hospital universitário terciário do sul do Brasil, incluindo isolados não duplicados de *K. pneumoniae* obtidos de hemoculturas entre janeiro de 2015 e dezembro de 2024. A identificação bacteriana, os testes de suscetibilidade antimicrobiana e a detecção de carbapenemases foram realizados por métodos fenotípicos e moleculares. A densidade de incidência das ICS por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos foi calculada por 1.000 pacientes-dia, considerando o conjunto de amostras de sangue e isolados exclusivos de sangue periférico.

Resultados: Observou-se aumento progressivo da densidade de incidência de ICS por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos ao longo do período estudado, com elevação acentuada durante a pandemia de COVID-19 e manutenção de níveis elevados nos anos subsequentes. Embora os valores absolutos tenham sido menores nos isolados de sangue

periférico, o padrão temporal foi semelhante ao observado para o conjunto das amostras de sangue, com ultrapassagem dos limites históricos de alerta. Predominou o gene *blaKPC*, com identificação ocasional de coprodução *blaKPC/blaNDM*.

Conclusão: O seguimento epidemiológico de dez anos evidenciou uma mudança sustentada no perfil das ICS por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos, intensificada no período pandêmico e persistente posteriormente. Os isolados de sangue periférico mostraram-se indicadores sensíveis de infecção invasiva verdadeira e de disseminação da resistência, reforçando a importância da vigilância contínua e do fortalecimento das estratégias de controle de infecção e uso racional de antimicrobianos.

Palavras-chave:

Klebsiella pneumoniae; Infecções da Corrente Sanguínea; Resistência Microbiana a Medicamentos; COVID-19; Carbapenemases; Epidemiologia Clínica.

INTRODUÇÃO

Klebsiella pneumoniae destaca-se como um patógeno oportunista de grande relevância clínica e epidemiológica em ambientes hospitalares. Trata-se de um bacilo Gram-negativo frequentemente integrante da microbiota intestinal humana, capaz de causar infecções graves em pacientes vulneráveis, especialmente aqueles internados em unidades de terapia intensiva, submetidos a procedimentos invasivos ou em condições de imunossupressão. Esse microrganismo figura entre os principais agentes de infecções associadas à assistência à saúde, incluindo pneumonias, infecções do trato urinário (ITU) e infecções da corrente sanguínea (ICS). Além disso, *K. pneumoniae* apresenta notável capacidade de adquirir e disseminar mecanismos de resistência antimicrobiana, o que a torna frequentemente multirresistente em ambientes hospitalares (SOUZA et al., 2019; OMS, 2024).

As ICS por *K. pneumoniae* representam um dos desfechos mais graves dessas infecções, sobretudo quando causadas por cepas multirresistentes, estando associadas a elevada mortalidade, prolongamento da internação e aumento dos custos hospitalares. Embora bacteremias associadas a dispositivos intravasculares sejam eventos relativamente esperados em hospitais de alta complexidade, episódios confirmados a partir de hemoculturas de sangue periférico possuem maior valor epidemiológico, por refletirem infecção verdadeira da corrente sanguínea, e não apenas colonização ou contaminação relacionada a dispositivos (TUMBARELLO et al., 2021).

Os carbapenêmicos constituem antibióticos de amplo espectro tradicionalmente utilizados como última linha terapêutica no tratamento de infecções causadas por bacilos Gram-negativos multirresistentes. Assim, o surgimento e a disseminação de cepas de *K. pneumoniae* resistentes a esses fármacos restringem severamente as opções terapêuticas disponíveis. Esse fenômeno está principalmente relacionado à produção de carbapenemases, com destaque para a KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) e a NDM (metalo- β -lactamase de Nova Délhi), codificadas pelos genes *blaKPC* e *blaNDM*, respectivamente (BORCAN et al., 2025; GALVÃO et al., 2025).

Desde a identificação inicial da KPC no início dos anos 2000, esses mecanismos de resistência disseminaram-se globalmente e encontram-se atualmente estabelecidos em diversos hospitais brasileiros. Cepas produtoras de KPC tornaram-se endêmicas em várias regiões do país, enquanto a NDM emergiu de forma mais recente, inclusive com relatos de isolados coprodutores de KPC e NDM, o que agrava ainda mais o cenário de resistência antimicrobiana (BARROS et al., 2025).

Relatórios recentes de vigilância e estudos observacionais indicam que a pandemia de COVID-19 exerceu impacto significativo sobre a epidemiologia das infecções por bactérias multirresistentes, incluindo *K. pneumoniae*. O aumento do consumo de antimicrobianos de amplo espectro, a sobrecarga dos serviços de saúde e a reorganização assistencial durante o período pandêmico foram associados à expansão e à persistência de cepas resistentes, especialmente em ambientes de terapia intensiva. Entretanto, estudos com seguimento longitudinal prolongado que avaliem esse impacto ao longo do tempo ainda são escassos, particularmente na América Latina (LANGFORD et al., 2021; ECDC, 2024).

A crescente resistência aos carbapenêmicos levou ao uso ampliado das polimixinas, especialmente a polimixina B, como terapia de resgate para infecções por *K. pneumoniae* multirresistente. Contudo, evidências nacionais recentes demonstram que a eficácia desses fármacos vem sendo progressivamente comprometida. Durante a pandemia de COVID-19, foi descrito em hospital universitário do estado de São Paulo um surto nosocomial causado por *K. pneumoniae* extensivamente resistente, com resistência concomitante a carbapenêmicos e polimixina B, associado a elevada mortalidade e colapso assistencial em unidades de terapia intensiva dedicadas à COVID-19 (GASPAR et al., 2022). De forma complementar, análises multicêntricas de isolados clínicos brasileiros, provenientes majoritariamente de hospitais terciários, identificaram frequência não desprezível de resistência às polimixinas entre cepas de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos, frequentemente associadas a clones de alto risco e mecanismos cromossômicos de resistência, indicando que esse fenótipo já se encontra

estabelecido no país, embora sem representar estimativas populacionais nacionais (CONCEIÇÃO-NETO et al., 2022).

Apesar desses achados, ainda são limitados os estudos brasileiros que avaliem, de forma longitudinal, a densidade de incidência de ICS por *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos, com análise específica de isolados provenientes de sangue periférico, contemplando períodos pré-pandêmico, pandêmico e pós-pandêmico.

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo acompanhar, ao longo de dez anos, a evolução epidemiológica das infecções da corrente sanguínea causadas por *K. pneumoniae* no Hospital Universitário de Londrina, com foco especial nos isolados resistentes aos carbapenêmicos provenientes de amostras de sangue, particularmente sangue periférico, a fim de gerar evidências que subsidiem estratégias de vigilância epidemiológica, controle de infecção e políticas institucionais de uso racional de antimicrobianos.

MATERIAIS E MÉTODOS

DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo retrospectivo, com base na análise de amostras clínicas de *K. pneumoniae* isoladas no Hospital Universitário de Londrina (HU-UEL) no período compreendido entre janeiro de 2015 e dezembro de 2024. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina, sob o parecer consubstanciado CAAE 28316819.0.0000.5231.

OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS

Durante o período do estudo, foram isoladas 13.172 amostras clínicas de *K. pneumoniae* provenientes de diferentes materiais biológicos de pacientes internados no HU-UEL. A identificação e os testes de sensibilidade a antimicrobianos foram realizadas previamente pelo sistema automatizado VITEK2® (bioMérieux – Brasil), conforme orientações do fabricante. A interpretação dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos seguiu os critérios do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) até 2020 e, a partir desta data, pelos critérios do Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Amostras duplicadas de um mesmo paciente e material foram excluídas da análise para garantir a unicidade do dado clínico por evento infeccioso. A classificação da infecção da corrente sanguínea seguiu os critérios para infecções associadas à assistência à saúde recomendados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

COLETA DE DADOS CLÍNICOS

As informações clínicas dos pacientes foram obtidas a partir de registros eletrônicos disponíveis nos sistemas MedView, Labhos e Gestão de Informação do HU-UEL. As variáveis incluídas na análise foram: idade, sexo, tipo de material clínico coletado, tempo de internação, uso de dispositivos invasivos, terapia antimicrobiana empregada, presença de comorbidades e desfecho clínico (alta ou óbito).

CÁLCULO DA DENSIDADE DE INCIDÊNCIA

Foi calculada a densidade de incidência (DI) de infecções por *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos, expressa como número de casos por 1.000 pacientes-dia. O cálculo foi realizado com base na fórmula:

$$DI = (\text{nº de casos novos} / \text{total de pacientes-dia}) \times 1.000$$

As médias mensais de DI foram comparadas com os valores anteriores, adotando-se como ponto de alerta o limite superior da média acrescida de dois desvios padrão. Valores acima desse limite ou o surgimento de casos com características incomuns foram considerados indicativos de possível surto.

TESTES FENOTÍPICOS PARA DETECÇÃO DE CARBAPENEMASES

Isolados com resistência confirmada aos carbapenêmicos foram submetidos a ensaios fenotípicos para detecção de produção de carbapenemases. Os testes utilizados incluíram:

- Modified Carbapenem Inactivation Method (mCIM): realizado conforme protocolo do CLSI, para detecção geral de carbapenemases

- EDTA-Carbapenem Inactivation Method (eCIM): utilizado em conjunto com o mCIM para discriminar metalo- β -lactamases (classe B).
- BlueCarba Test: ensaio colorimétrico com base na hidrólise de imipenem em meio indicador com Azul de Bromotimol, utilizado para triagem rápida de carbapenemases.

TESTES GENOTÍPICOS

Os isolados de sangue periférico com perfil de multirresistência e resultados fenotípicos sugestivos foram submetidos a análises moleculares para confirmação e caracterização dos genes de resistência.

Extração do DNA Genômico

A extração do DNA foi realizada utilizando o kit PureLink Genomic DNA (Invitrogen), conforme as instruções do fabricante. As amostras foram cultivadas em caldo TSB, centrifugadas e tratadas com Proteinase K, RNase A e tampões de lise e lavagem, seguidos de eluição do DNA purificado.

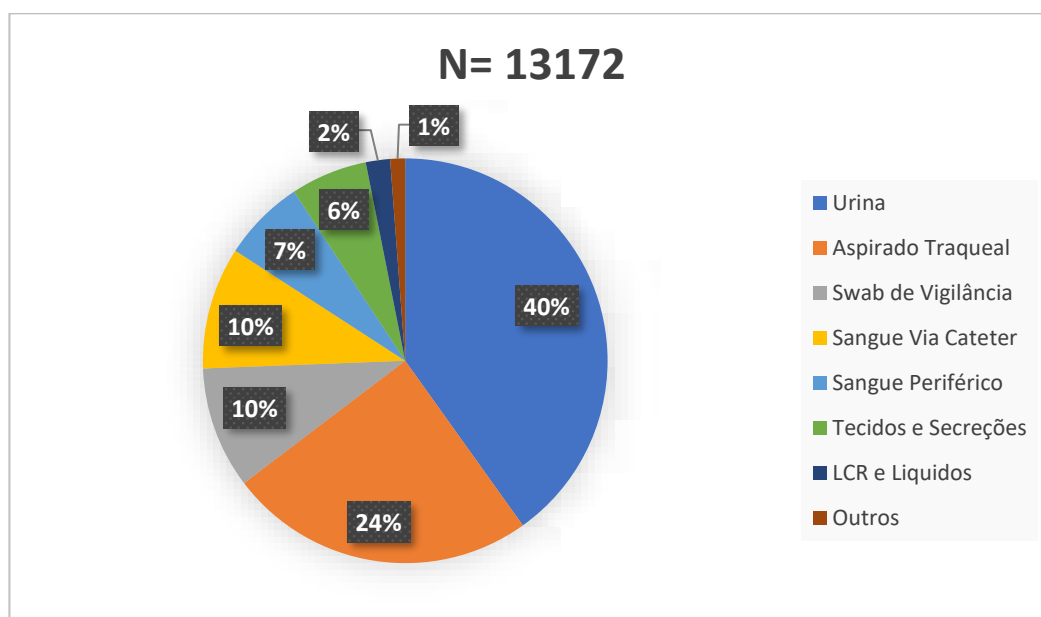
Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Foram realizadas reações de PCR convencionais e multiplex para identificação dos principais genes codificadores de carbapenemases: *blaKPC* e *blaNDM* (DOYLE et al.,2012). Os produtos amplificados foram analisados por eletroforese em gel de agarose a 1%, corado com brometo de etídio e visualizado sob luz UV.

RESULTADOS

A análise das 13.172 amostras clínicas de *K. pneumoniae* isoladas entre 2015 e 2024 revelou uma predominância de infecções associadas ao trato urinário, seguido por acometimentos respiratórios e infecções de corrente sanguínea, como evidenciado pela distribuição dos materiais clínicos, na Figura 1. Essa configuração reforça a versatilidade patogênica da espécie, capaz de colonizar sítios diversos, especialmente em pacientes expostos a dispositivos invasivos.

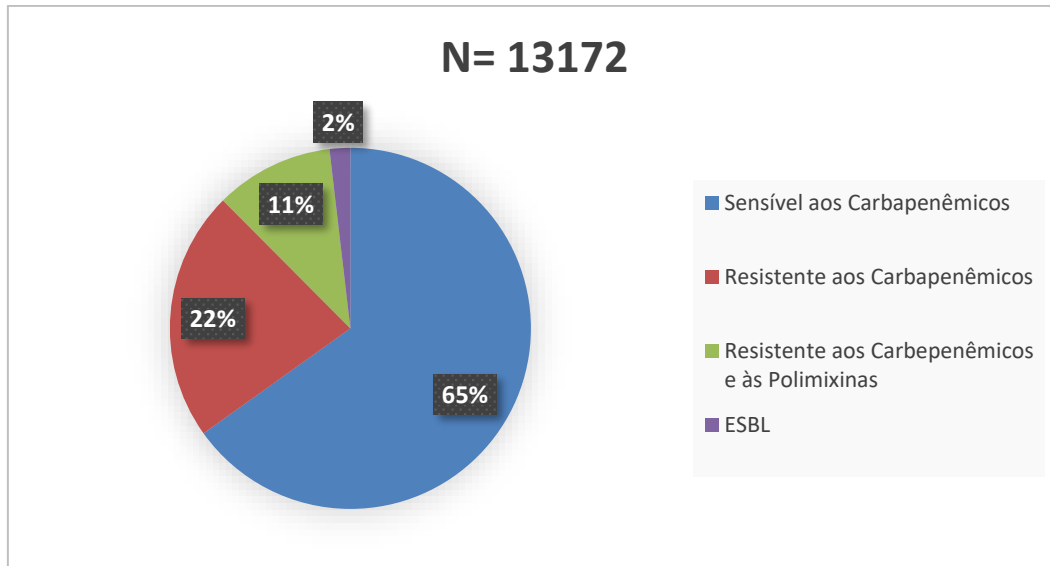
Figura 1- Distribuição dos isolados clínicos não duplicados de *K. pneumoniae* por tipo de amostra no Hospital Universitário de Londrina, 2015–2024.



Fonte: próprio autor.

O perfil de resistência global indica uma transição preocupante ao longo dos anos: embora uma parcela relevante dos isolados tenha mantido sensibilidade aos carbapenêmicos, observa-se um aumento constante de cepas multirresistentes, com destaque para aquelas resistentes simultaneamente a carbapenêmicos e polimixinas (CR/PR) (Figura 2). Essa tendência sugere uma consolidação fenotípica de difícil abordagem terapêutica, evidenciando o impacto da pressão seletiva hospitalar e possivelmente do uso ampliado de antimicrobianos de amplo espectro.

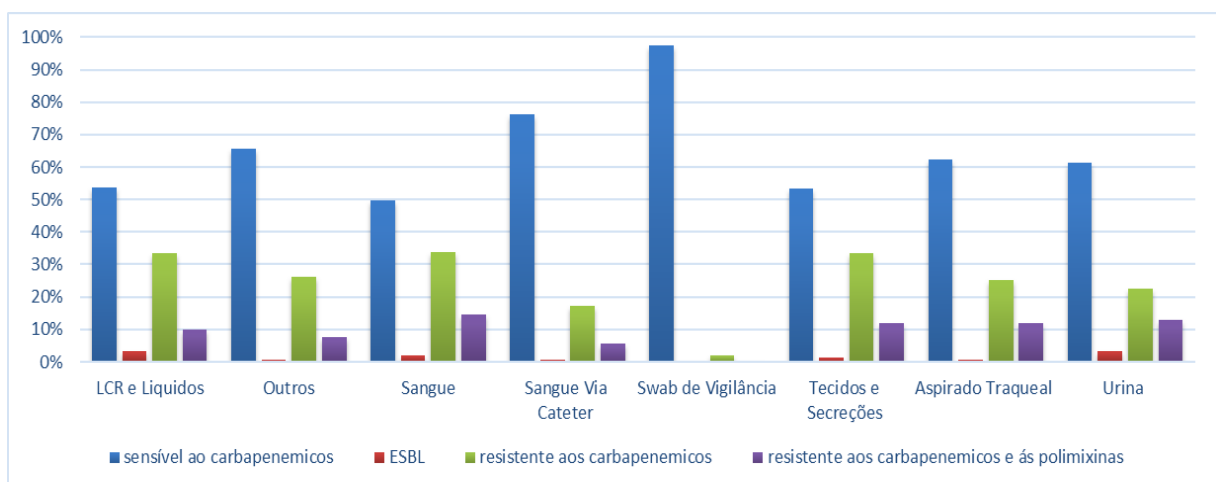
Figura 2- Evolução do perfil de suscetibilidade de isolados de *K. pneumoniae*, 2015–2024.



Fonte: próprio autor.

Quando estratificados por tipo de material clínico (Figura 3), os dados apontam maior resistência em amostras provenientes de sangue, especialmente sangue periférico e cateteres intravasculares, em comparação com urina e aspirado traqueal. Esse padrão pode refletir a maior gravidade clínica dos pacientes, frequentemente internados em UTI, com maior risco de infecções invasivas e maior exposição a antimicrobianos. Ressalta-se que, nos swabs de vigilância, a estratificação por resistência é limitada pela ausência de registros completos sobre o perfil de suscetibilidade, uma vez que esses dados não foram sistematicamente incorporados aos bancos de dados, devendo tal limitação ser considerada na interpretação dos resultados.

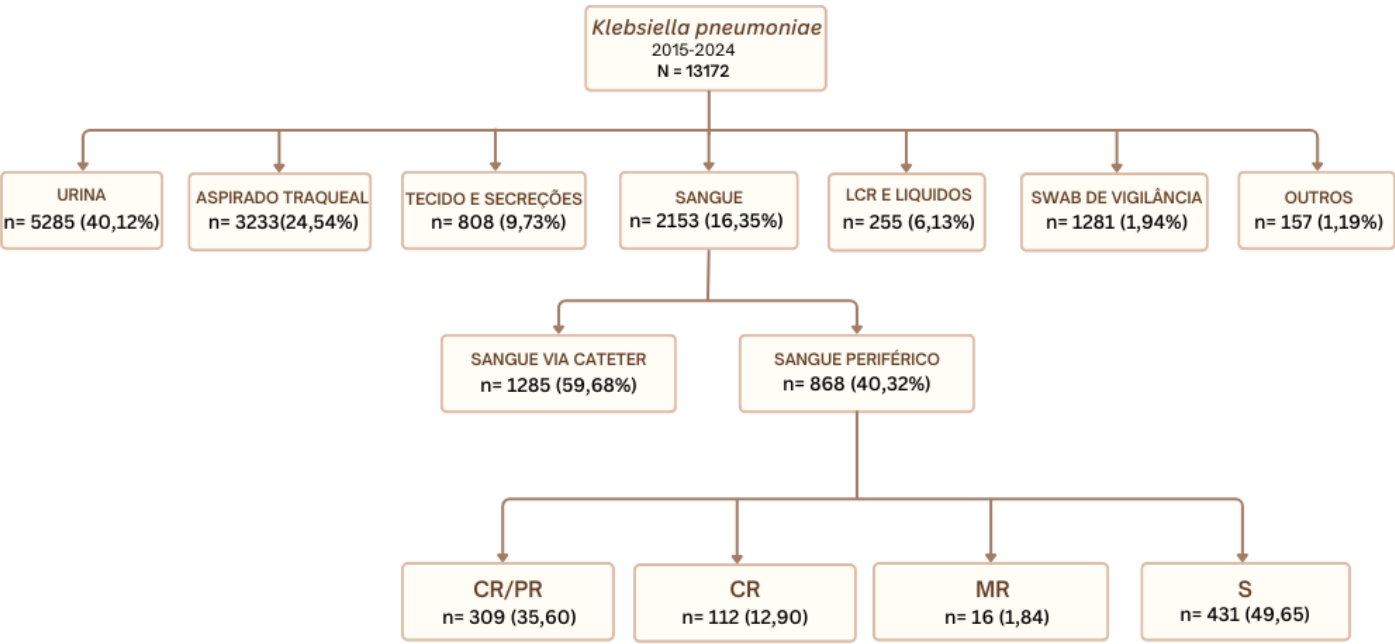
Figura 3- Perfil de resistência de *K. pneumoniae* por tipo de material clínico.



Fonte: próprio autor.

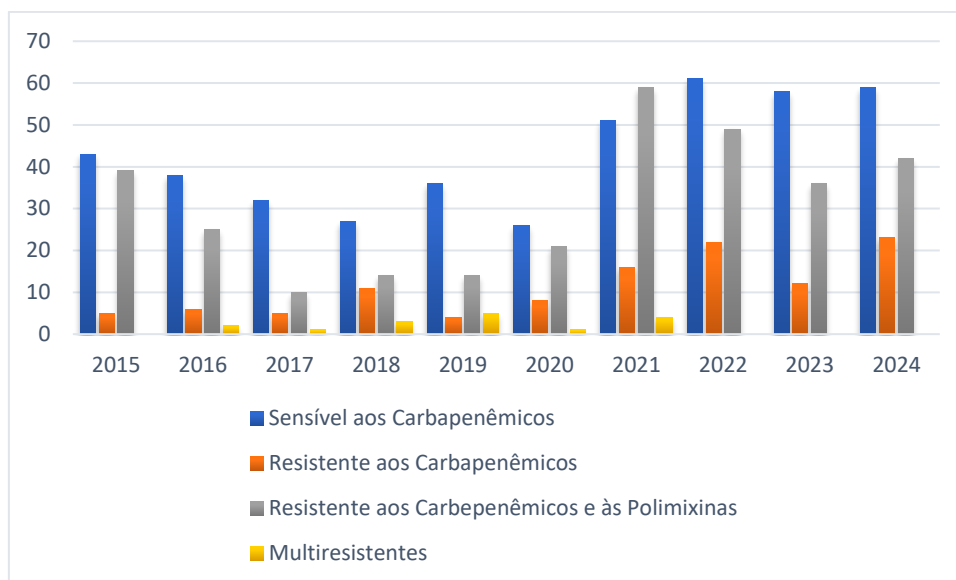
A Figura 4 permitiu acompanhar a trajetória dos dados de sangue periférico, desde o total de amostras até os casos incluídos nas análises moleculares. A filtragem demonstrou que o sangue, apesar de não ser o material mais frequente, concentrou um perfil de resistência mais severo, com destaque para os anos subsequentes a 2020. De fato, como pode ser observado na Figura 5, a evolução anual dos perfis de resistência em isolados de sangue periférico sofre uma inflexão crítica a partir do início da pandemia de COVID-19. Entre 2020 e 2023, houve aumento não apenas no número de isolados resistentes, mas especialmente na proporção de casos classificados como CR/PR. O pico em 202 coincide com o momento de maior sobrecarga hospitalar, sugerindo relação direta com os efeitos da pandemia sobre a vigilância microbiológica e o uso intensivo de antimicrobianos.

Figura 4- Fluxograma da seleção do conjunto analítico com ênfase em isolados de sangue periférico, no período de 2015 a 2024.



Fonte: próprio autor.

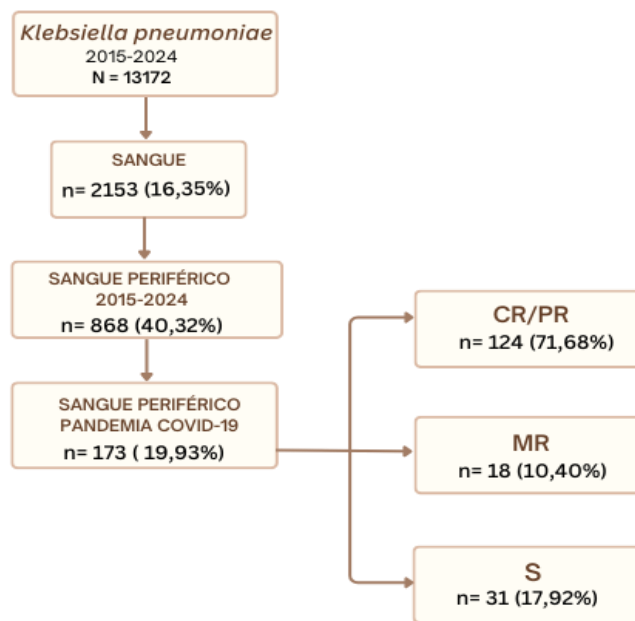
Figura 5- Tendência anual do perfil de resistência em isolados de sangue periférico de *K. pneumoniae* (2015 e 2024).



Fonte: próprio autor.

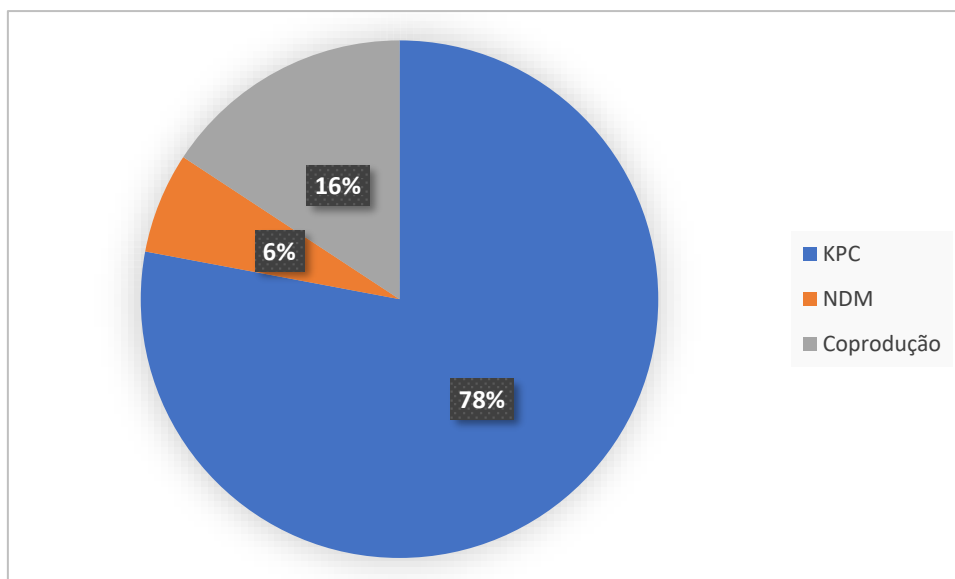
No subconjunto de amostras de sangue periférico coletadas entre 2020 e 2023 ($n = 173$) apresentado na Figura 6, mais de 70% apresentaram resistência combinada aos carbapenêmicos e polimixinas. Essa distribuição reforça a crítica situação epidemiológica do período pandêmico. Além disso, a análise molecular desses isolados revelou predominância do gene *blaKPC*, mas também presença significativa de coprodução KPC/NDM, um perfil de resistência altamente preocupante (Figura 7). Cerca de um quarto dos isolados não apresentaram genes detectáveis, o que levanta a hipótese de limitação dos painéis moleculares ou da presença de mecanismos ainda não caracterizados.

Figura 6- Fluxograma da distribuição dos perfis de resistência fenotípica em isolados de sangue periférico durante a pandemia de COVID-19.



Fonte: próprio autor.

Figura 7- Distribuição dos genes de carbapenemase detectados por PCR em isolados de sangue periférico com fenótipo CR e/ou PR (2020–2023; n = 173).



Fonte: próprio autor.

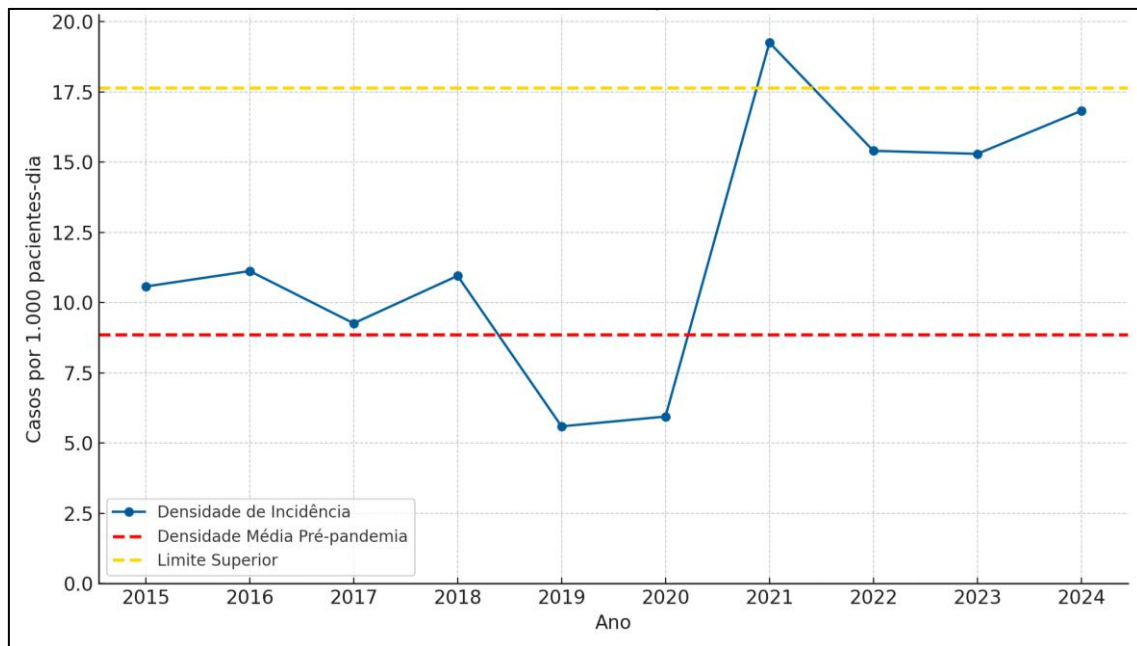
Para complementar a análise, a Figura 8 apresenta o cálculo da densidade de incidência considerando o conjunto de todos os materiais clínicos. No período pré-pandêmico (2015–2019), observou-se uma média de 10,1 casos por 1.000 pacientes-dia. Durante os anos da pandemia de COVID-19 (2020–2023), esse valor aumentou para 12,9 casos por 1.000 pacientes-dia, com pico em 2021. A linha de alerta, calculada como a média pré-pandêmica

acrescida de dois desvios-padrão (13,7 casos por 1.000 pacientes-dia), foi ultrapassada nos anos de 2021 e 2022, indicando um aumento expressivo da incidência hospitalar e sugerindo a ocorrência de um possível surto nesse período.

A Figura 9(a) apresenta a densidade de incidência de infecções da corrente sanguínea por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos considerando o conjunto de amostras de sangue em geral (sangue periférico, sangue via cateter e correlatos) no período de 2015 a 2024. No período pré-pandêmico (2015–2019), observou-se uma densidade média de incidência de aproximadamente 6,4 casos por 1.000 pacientes-dia, enquanto o limite superior de alerta, calculado como a média acrescida de dois desvios-padrão, foi estimado em cerca de 8,3 casos por 1.000 pacientes-dia. A partir de 2020, verificou-se aumento progressivo da densidade de incidência, com pico em 2021, quando os valores ultrapassaram claramente o limite superior, permanecendo acima desse patamar nos anos subsequentes (2022–2024).

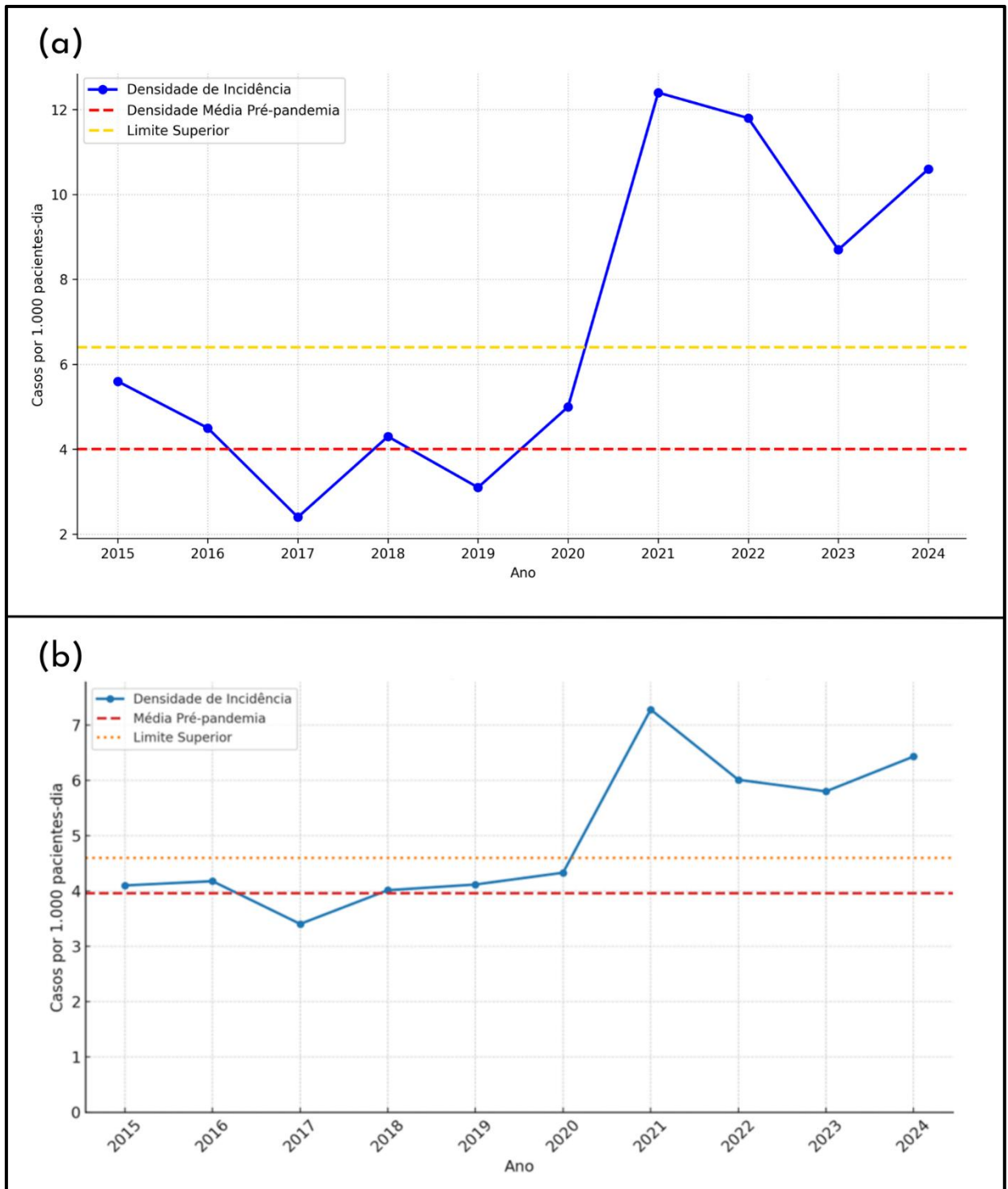
Na Figura 9(b), que contempla exclusivamente os isolados provenientes de sangue periférico, observou-se comportamento temporal semelhante, porém com valores absolutos menores. No período pré-pandêmico, a densidade média de incidência foi de aproximadamente 4,0 casos por 1.000 pacientes-dia, com limite superior de alerta estimado em cerca de 4,6 casos por 1.000 pacientes-dia. A partir de 2021, os valores ultrapassaram esse limite, com pico no mesmo ano, mantendo-se elevados em 2022, 2023 e 2024, sem retorno aos níveis basais observados antes da pandemia, evidenciando aumento sustentado da incidência de bacteremias por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos.

Figura 8- Densidade de incidência (DI) de isolados resistentes aos carbapenêmicos por 1.000 pacientes-dia no HU-UEL, 2015–2024 (todos os materiais).



Fonte: próprio autor.

Figura 9. Densidade de incidência de infecção de corrente sanguínea por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos (por 1.000 pacientes-dia), HU-Uel, 2015–2024.



(a) Amostras de sangue total (incluindo sangue periférico, sangue coletado por cateter e correlatos) (n = 2153).

(b) Amostras de sangue de isolados provenientes de sangue periférico (n = 868).

Fonte: próprio autor.

DISCUSSÃO

O presente estudo descreve a evolução epidemiológica das infecções da corrente sanguínea (ICS) por *K. pneumoniae* no Hospital Universitário de Londrina ao longo de dez anos

(2015–2024), evidenciando mudanças expressivas no perfil de resistência antimicrobiana, especialmente no que se refere à emergência e consolidação de isolados resistentes aos carbapenêmicos. A abordagem longitudinal adotada permite contextualizar a dinâmica local de resistência em consonância com tendências observadas em diferentes regiões do Brasil e do mundo, particularmente no cenário pós-pandêmico da COVID-19.

A distribuição dos isolados por tipo de material clínico demonstrou predomínio de amostras urinárias, seguido por amostras respiratórias e de sangue, achado consistente com o perfil clássico de infecções associadas à *K. pneumoniae* em ambientes hospitalares (PITOUT et al., 2015; MARTINS et al., 2021). No entanto, apesar de menos frequentes em termos absolutos, os isolados provenientes de sangue, especialmente sangue periférico e cateteres intravasculares, concentraram os maiores percentuais de resistência, refletindo maior gravidade clínica, maior exposição a antimicrobianos de amplo espectro e uso intensivo de dispositivos invasivos, como amplamente descrito na literatura (NORDMANN; POIREL, 2019; LOGAN; WEINSTEIN, 2017).

A análise da densidade de incidência global ajustada por pacientes-dia evidenciou ultrapassagem do limite superior de alerta em anos críticos, particularmente em 2021, padrão compatível com o descrito em séries epidemiológicas hospitalares que utilizaram linhas de base históricas para detecção de surtos ou mudanças de patamar endêmico (ECDC, 2024; KOHLENBERG et al., 2025). Importante destacar que, neste estudo, mesmo após a redução das internações por COVID-19, os valores não retornaram aos níveis basais observados antes de 2020, sugerindo persistência do impacto pandêmico sobre a epidemiologia das infecções por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos.

Quando analisadas especificamente as infecções da corrente sanguínea, observou-se que a densidade de incidência baseada no conjunto de amostras de sangue (incluindo sangue periférico, cateter e correlatos) apresentou valores absolutos mais elevados do que a análise restrita ao sangue periférico. Esse achado é epidemiologicamente esperado, uma vez que bacteremias associadas a dispositivos intravasculares são eventos frequentes em pacientes críticos e refletem, em parte, o uso intensivo de cateteres e a complexidade assistencial (LOGAN; WEINSTEIN, 2017; BARROS et al., 2025). No entanto, o aspecto mais relevante do presente estudo reside no fato de que, mesmo ao restringir a análise ao sangue periférico, a tendência temporal de aumento, a ultrapassagem do limite superior de alerta e a manutenção de níveis elevados no período pós-pandêmico permaneceram evidentes.

Esse achado confere importância epidemiológica, uma vez que as bacteremias documentadas em sangue periférico representam, de forma mais direta, episódios de infecção

verdadeira, com menor influência de fatores relacionados à colonização ou manipulação de dispositivos (TUMBARELLO et al., 2021). Estudos europeus e latino-americanos que analisaram isolados invasivos de *K. pneumoniae* relataram comportamento semelhante, com números absolutos menores em sangue periférico, porém tendência sustentada de resistência e impacto clínico desproporcional, especialmente após 2020 (ECDC, 2024; MEDINA et al., 2025).

A elevação da DI observada no período pandêmico e pós-pandêmico corrobora tendências descritas em diferentes cenários. Relatórios de vigilância europeus (EARS-Net/CAESAR) documentam a relevância de *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos em isolados invasivos e reforçam que a resistência em *K. pneumoniae* é, em geral, superior à observada em *E. coli*, com heterogeneidade entre países e persistência do problema como prioridade de saúde pública (ECDC, 2024; WHO/CAESAR, 2023). Na América Latina, estudos com abordagem molecular e epidemiológica mostram circulação de clones de alto risco e múltiplos determinantes de resistência durante o período pandêmico, com evidências de transmissão nosocomial e rearranjos clonais, reforçando a plausibilidade de “saltos” de incidência durante 2020–2021 (MEDINA et al., 2025). Em contexto brasileiro e latino-americano, a expansão de carbapenemases, particularmente KPC endêmica e a crescente participação de NDM em Enterobacterales, tem sido destacada em estudos hospitalares e regionais, inclusive com associação a unidades COVID e expansão temporal de casos (NORDMANN; POIREL, 2019; BJID, 2022).

Diversos mecanismos podem explicar a persistência desse padrão em sangue periférico. Um dos principais é o aumento da colonização intestinal por cepas resistentes, favorecido pelo uso intensificado de antimicrobianos de amplo espectro durante a pandemia, particularmente carbapenêmicos e cefalosporinas de última geração (LANGFORD et al., 2021; MESCHIARI et al., 2022). A colonização prévia por *K. pneumoniae* resistente é reconhecida como fator de risco independente para bacteremia subsequente, mesmo na ausência de dispositivos intravasculares, por meio de translocação bacteriana ou disseminação a partir de outros focos infecciosos (NORDMANN; POIREL, 2019; TUMBARELLO et al., 2021).

Além disso, estudos pós-pandêmicos demonstram que a reorganização dos serviços de saúde e a mudança no perfil dos pacientes internados resultaram em maior complexidade clínica residual, com impacto prolongado sobre a incidência de infecções invasivas por microrganismos multirresistentes (RUSSO et al., 2022; GOLLI et al., 2025). Evidências recentes indicam ainda a consolidação de clones de alto risco de *K. pneumoniae* produtores de carbapenemases, incluindo KPC e, de forma crescente, NDM, capazes de se manter

endemicamente nos hospitais mesmo após o período mais crítico da pandemia (NORDMANN; POIREL, 2019; MEDINA et al., 2025; VÁSQUEZ-PONCE et al., 2023).

Do ponto de vista clínico, embora as bacteremias por *K. pneumoniae* resistente documentadas em sangue periférico representem uma fração menor do total de isolados, sua relevância é amplificada pelo forte impacto em desfechos, incluindo maior mortalidade, tempo prolongado de internação e limitação das opções terapêuticas (LEE et al., 2022; TUMBARELLO et al., 2021). Dessa forma, a manutenção da tendência de aumento ao longo de uma década deve ser interpretada como um indicador sensível de pressão seletiva contínua e circulação sustentada de cepas multirresistentes, e não apenas como um fenômeno quantitativo.

CONCLUSÃO

O trabalho epidemiológico de dez anos evidenciou uma mudança consistente e sustentada no perfil das infecções por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos, com impacto particular nas infecções da corrente sanguínea. Embora bacteremias associadas a cateteres sejam eventos esperados em ambientes hospitalares, a persistência da tendência de aumento em sangue periférico, mesmo com números absolutos menores, indica que o fenômeno observado reflete uma alteração estrutural na dinâmica da resistência, intensificada durante a pandemia de COVID-19 e mantida no período subsequente.

Esses achados reforçam o valor do acompanhamento longitudinal de longo prazo como ferramenta essencial para a vigilância epidemiológica, permitindo distinguir flutuações transitórias de mudanças reais no comportamento dos patógenos. O foco em bacteremias documentadas por sangue periférico mostrou-se particularmente relevante para captar sinais precoces e robustos de pressão seletiva e disseminação de cepas multirresistentes. Em conjunto, os resultados sustentam a necessidade de estratégias contínuas de vigilância microbiológica, prevenção de infecções e *stewardship* antimicrobiano, especialmente voltadas para a detecção e controle de *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos em infecções invasivas.

REFERÊNCIAS

BARROS, T. B. C.; SILVA, L. R.; SANTOS, M. S. Impact of the COVID-19 pandemic on carbapenem-resistant *Enterobacterales* in hospital settings. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, v. 14, n. 1, p. 1–12, 2025.

BORCAN, A. M. et al. Resistance trends in *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital over a period of 7 years. *Microorganisms*, v. 13, n. 11, art. 2451, 2025.

CONCEIÇÃO-NETO, O. C. et al. Polymyxin resistance in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: update on molecular mechanisms, clonal dissemination and relationship with KPC-producing strains. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, e848108, 2022.

DOYLE, D.; PEIRANO, G.; LASCOLS, C.; LLOYD, T.; CHURCH, D. L.; PITOUT, J. D. D. Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 50, n. 12, p. 3877–3880, 2012. DOI: 10.1128/JCM.02117-12.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net): annual epidemiological report 2024. Stockholm: ECDC, 2024.

GALVÃO, R. K. S.; OLIVEIRA, L. L.; COSTA JÚNIOR, S. D.; CAVALCANTI, I. M. F. The bacterial resistance phenomenon in the COVID-19 pandemic scenario in Brazil. *Revista Sustinere*, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 356–387, jan./jun. 2025.

GOLLI, A. L.; RIVA, E.; MARTINELLI, G. The impact of the COVID-19 pandemic on the antimicrobial resistance crisis. *Biomedicines*, v. 13, n. 2, art. 379, 2025.

KÖHLENBERG, A.; MONNET, D. L.; PLACHOURAS, D. From structured surveillance to outbreak detection: genomic frameworks for carbapenem-resistant *Enterobacterales*. *Eurosurveillance*, v. 30, n. 4, p. 1–10, 2025.

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. 494–500, 2021.

LEE, C. R. et al. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, resistance mechanisms and treatment options. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 22, n. 7, p. e214–e225, 2022.

LOGAN, L. K.; WEINSTEIN, R. A. The epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Clinical Infectious Diseases*, v. 65, n. 9, p. 1413–1420, 2017.

MARTINS, A. F.; RIBEIRO, V. B.; BARTH, A. L. Emergence and spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Brazilian hospitals: epidemiological and molecular aspects. *Journal of Hospital Infection*, v. 109, p. 134–142, 2021.

MEDINA, V. A. et al. Epidemiological genomics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Latin American hospitals during the COVID-19 pandemic. *Microbial Genomics*, v. 11, n. 3, p. 1–15, 2025.

NORDMANN, P.; POIREL, L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in *Enterobacterales*. *Clinical Infectious Diseases*, v. 69, suppl. 7, p. S521–S528, 2019.

PITOUT, J. D. D.; NORDMANN, P.; POIREL, L. Epidemiology of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the Americas. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 59, n. 2, p. 636–649, 2015.

RUSSO, A. et al. The impact of COVID-19 on antimicrobial resistance: a systematic review. *Journal of Infection*, v. 85, n. 1, p. 1–14, 2022.

SOUSA, A. T. H. I. et al. Perfil de resistência antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de animais domésticos e silvestres. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 71, n. 2, p. 584–593, 2019.

TUMBARELLO, M.; TRECARICHI, E. M.; DE ROSA, F. G. et al. Risk factors and outcomes of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 65, n. 3, e02193-20, 2021. DOI: 10.1128/AAC.02193-20.

VÁSQUEZ-PONCE, F. et al. Emergence of KPC variants associated with ceftazidime-avibactam resistance in high-risk clones of *Klebsiella pneumoniae* in South America. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 78, n. 4, p. 987–995, 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR): annual report 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Bacterial priority pathogens list 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization, 2024.

Artigo 2: (Submetido ao *Journal of Infection and Chemotherapy*, Qualis B1, Fator de Impacto 1,9).

Bloodstream infections due to carbapenem- and polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients with COVID-19: clinical and microbiological characterization in a public university hospital in southern Brazil.

Abstract

Objectives

To investigate the clinical, microbiological, and molecular characteristics of bloodstream infections (BSI) caused by *Klebsiella pneumoniae*, with emphasis on carbapenem- and polymyxin-resistant isolates, among patients with and without COVID-19.

Methods

We conducted a retrospective cross-sectional study including 173 patients with positive blood cultures for *K. pneumoniae* between January 2020 and May 2023. Antimicrobial susceptibility testing was performed according to standard guidelines. Molecular detection of resistance genes, including *blaKPC*, was carried out by polymerase chain reaction. Demographic, clinical, and laboratory data were extracted from medical records and comparatively analyzed between COVID-19 and non-COVID-19 patients. Multivariable logistic regression was performed to identify factors independently associated with COVID-19 status.

Results

Resistance to carbapenems and polymyxins was significantly higher among COVID-19 patients (80.8%) compared with non-COVID-19 patients (64.2%). The *blaKPC* gene was more frequently detected in isolates from COVID-19 patients. Clinically, obesity, acute kidney injury, and severe acute respiratory syndrome were more prevalent in the COVID-19 group, indicating a more severe clinical profile.

Conclusions

COVID-19 was associated with a higher prevalence of carbapenem- and polymyxin-resistant *K. pneumoniae* BSI and with more severe clinical manifestations. These findings highlight the importance of strengthened antimicrobial stewardship programs and continuous microbiological surveillance, particularly in the context of pandemic-related healthcare pressures.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, bloodstream infection, antimicrobial resistance, COVID-19, *blaKPC*.

1. Introduction

Klebsiella pneumoniae is a Gram-negative, encapsulated bacillus belonging to the Enterobacteriaceae family, widely distributed in hospital environments and notably associated with severe opportunistic infections, especially in critically ill and immunocompromised patients. This species stands out as one of the main nosocomial pathogens involved in ventilator-associated pneumonia, urinary tract infections, bloodstream infections (BSI), and hospital-acquired sepsis, frequently linked to poor clinical outcomes [1].

K. pneumoniae is part of the ESKAPE group of bacteria (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter spp.*), which represent a global public health threat due to their ability to “escape” antimicrobial action and persist in hospital settings [2]. Furthermore, under increasing selective pressure from widespread antimicrobial use, *K. pneumoniae* has established itself as a major reservoir and disseminator of resistance genes, especially in intensive care units (ICUs) [1].

Over the past two decades, there has been a sharp increase in *K. pneumoniae* resistance to last-resort antibiotic classes such as carbapenems, and more recently, polymyxins. This resistance pattern is often linked to the acquisition of carbapenemase-encoding genes such as *blaKPC*, *blaNDM*, and *blaOXA-48*, among others, which severely compromise treatment options and are associated with unfavorable outcomes [3]. The spread of these enzymes, in combination with other mechanisms such as efflux pumps and porin alterations, confers a multidrug-resistant (MDR) profile that is challenging to contain and manage [4].

The onset of the COVID-19 pandemic dramatically altered the hospital landscape. Overburdened healthcare systems, expanded and often empirical use of broad-spectrum antibiotics, and increased exposure to invasive devices created an environment conducive to the emergence and spread of resistant pathogens [5,6]. An increased incidence of secondary bacterial infections in patients with COVID-19 has been reported, including infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [7]. This observation raises concerns regarding the impact of the pandemic on the surveillance and control of healthcare-associated infections (HAIs) [8].

Coinfection with SARS-CoV-2 and MDR bacteria worsens clinical outcomes in hospitalized patients, particularly those on mechanical ventilation or undergoing hemodialysis. Recent meta-analyses show that patients with COVID-19 have a higher risk of developing

secondary bacterial infections, with increased mortality when resistant bacteria are involved [9]. In the case of *K. pneumoniae*, resistance to carbapenems and polymyxins leaves extremely limited therapeutic options, often relying on drugs with high toxicity risks [9].

Given the clinical and epidemiological relevance of resistant *K. pneumoniae* coinfection in patients with COVID-19, this study aims to investigate the clinical, laboratory, and microbiological factors associated with bloodstream infections caused by carbapenem- and polymyxin-resistant strains. The focus is on isolates identified during the pandemic in a public university hospital in southern Brazil. By characterizing this profile, we aim to contribute to the understanding of the pandemic's impact on bacterial resistance spread and inform prevention and control strategies in high-complexity healthcare settings.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This is a retrospective, observational, cross-sectional study based on clinical isolates of *K. pneumoniae* obtained from blood cultures of hospitalized patients at the University Hospital of Londrina (HU-UEL), Paraná, Brazil. The study period extended from January 2020 to May 2023. The project was approved by the Research Ethics Committee of the State University of Londrina under protocol CAAE 28316819.0.0000.5231.

2.2. Inclusion and Exclusion Criteria

All patients with at least one positive blood culture for *K. pneumoniae* were included. Only the first isolate per patient was considered. Cases with repeated isolates or incomplete clinical data were excluded from the analysis.

2.3. Microbiological Analysis

Bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing were performed using the VITEK® 2 automated system (bioMérieux, Brazil). Interpretation of antimicrobial susceptibility followed the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [10] guidelines until 2020, and the Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BRCAST) [11] guidelines thereafter.

The antimicrobials tested included: ampicillin–sulbactam, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, piperacillin–tazobactam, ertapenem, meropenem, imipenem, amikacin, gentamicin, ciprofloxacin, levofloxacin, tigecycline, fosfomycin, polymyxin B, and ceftazidime–avibactam. Carbapenem resistance was defined as resistance to at least one of the following: ertapenem, meropenem, or imipenem. Polymyxin resistance was defined by a minimum inhibitory concentration (MIC) ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$.

2.4. Molecular Detection of Resistance Genes

PCR assays were used to detect carbapenemase genes (*bla*KPC and *bla*NDM) [12] in stored isolates. Genomic DNA was extracted using the PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen) according to the manufacturer’s instructions. Amplicons were analyzed by 1% agarose gel electrophoresis stained with ethidium bromide.

2.5. Clinical Data Collection

Clinical data were collected from electronic medical records using the MedView®, Labhos®, and HU-UEL Information Management systems. Variables included: age, sex, COVID-19 diagnosis (RT-PCR), comorbidities, use of invasive devices, prior antimicrobial use, hospital stay length, clinical complications, intensive care support (mechanical ventilation, dialysis), and outcomes (discharge or death).

2.6. Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS software (version 4.3.0). Categorical variables were presented as absolute and relative frequencies and compared using the chi-square or Fisher’s exact test. Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation or median (interquartile range), according to their distribution. Variables considered clinically relevant and/or associated with COVID-19 status in univariable analysis were entered into a multivariable logistic regression model to identify factors independently associated with COVID-19 among patients with *K. pneumoniae* bloodstream infection. Non-COVID-19 patients were used as the reference category. Results are presented as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

3. Results

During the period from January 2020 to May 2023, a total of 173 patients with bloodstream infections (BSI) caused by *Klebsiella pneumoniae* were identified, of whom 78 (45.09%) had a confirmed diagnosis of COVID-19. The mean age of the studied population was 60.2 years (± 17.8), with no statistically significant difference between the COVID-19 positive and negative groups. Sex distribution was also similar between groups (Table I).

Table I. Demographic, laboratory, and clinical parameters and variables assessed in patients with *K. pneumoniae* BSI treated at HU-UEL, stratified by COVID-19 status during the pandemic period.

Variables	COVID negative	COVID positive	<i>P</i> value	OR (95% CI)
n= 173	n= 95 (54.91%)	n=78 (45.09%)		
Age	60 (40-70)	61 (51-70)	0.18	
Sex (M/F)	61/34	54/24	0.29	
Length of stay	24 (9-59)	28 (16-38)	0.37	
<i>Comorbidities</i>				
Pulmonary diseases	10 (10.5)	12 (15.4)	0.23	
Immunocompromised	11 (11.6)	12 (15.4)	0.3	
Cardiovascular diseases	19 (20)	20 (25.6)	0.24	
Hematologic diseases	0 (0)	1 (1.3)	0.45	
Renal diseases	17 (17.9)	13 (16.7)	0.49	
Psychiatric disorders	7 (7.4)	3(3.8)	0.51	
<i>Risk Factors for Covid</i>				
Smoking	23 (24.2)	23 (29.5)	0.27	
Alcoholism	80 (84.2)	69 (88.5)	0.28	
Diabetes mellitus	28 (29.5)	27 (34.6)	0.28	
Obesity	12 (12.6)	30 (38.5)	<0.001	4.32 (1.02-9.22)
Hypertension	39 (41.1)	46 (59)	0.01	2.64 (1.12-3.79)
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	4 (4.2)	4 (5.1)	1	
Liver infection	4 (4.2)	3 (3.8)	1	
Gastrointestinal infection	15 (15.8)	5 (6.4)	0.06	

Body Mass Index (BMI)	24.57 (21.38-28)	29 (23.18-32)	<0.001	
<i>Complications Associated with Hospitalization</i>				
Sepsis	44 (46.3)	35 (44.9)	0.48	
Acute renal failure (ARF)	41 (43.2)	52 (66.7)	0.002	2.64 (1.41-4.90)
Pneumonia (PNM)	25 (26.3)	29 (37.2)	0.08	
Ventilator-Associated Pneumonia (VAP)	17 (17.9)	29 (37.2)	0.004	2.71 (1.35-5.45)
Urinary Tract Infection (UTI)	17 (17.9)	22 (28.2)	0.07	
Pulmonary Thromboembolism (PTE)	4 (4.2)	16 (20.5)	0.001	5.87 (1.87-18.39)
Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)	7 (7.4)	22 (28.2)	<0.001	4.93 (1.98-12.32)
Charlson Comorbidity Index (CCI)	3 (2-6)	4 (3-6)	0.04	
<i>Procedimientos Invasivos</i>				
Indwelling Bladder Catheter (IVC)	73 (76.8)	59 (75.6)	0.49	
nasoenteral tube (NET)	64 (67.4)	50 (64.1)	0.39	
Hemodialysis (HD)	49 (51.6)	53 (67.9)	0.02	1.99 (1.06-3.71)
Mechanical Ventilation (MV)	79 (73.6)	70 (89.7)	0.15	
Transfusion	15 (15.8)	9 (11.5)	0.28	
Central Venous Catheter (CVC)	55 (57.9)	50 (64.1)	0.25	
<i>Antimicrobial Treatment</i>				
Aminoglycoside	23 (24.2)	6 (7.7)	0.003	0.26 (0.10-0.67)
Fluoroquinolone	10 (10.5)	13 (16.7)	0.16	
3rd and 4th generation cephalosporin	41 (43.2)	35 (44.9)	0.47	
Polymyxin	43 (45.3)	31 (39.7)	0.28	
Ceftazidime + Avibactam	32 (33.7)	28 (35.9)	0.44	
Glycylcycline	19 (20)	21 (26.9)	0.18	
<i>Resistances</i>				
CR/PR	61 (64.2)	63 (80.8)	0.01	2.34 (1.16-4.72)
ESBL	9 (9.5)	8 (10.3)	0.53	
Susceptible	25 (26.3)	7 (9)	0.003	0.27 (0.11-0.68)
<i>Carbapenemases</i>				
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> Carbapenemase (KPC)	46 (48.4)	52 (66.7)	0.012	2.13 (1, 14-3.95)
New Delhi metalobetalactamase (NDM)	6 (6.3)	1 (1.3)	0.13	
Coproduction (KPC + NDM)	9 (9.5)	11 (14.1)	0.35	

Clinical outcome (O/D)

51 (53.7)

51 (66.2)

0.65

Categorical data were expressed as absolute number (n) and percentage (%). Continuous variables were expressed as median and percentile (25%–75%). M: male; F: female. O: death; D: discharge. OR: odds ratio; CI: confidence interval; $p > 0.05$.

The prevalence of carbapenem- and polymyxin-resistant strains (CR/PR) was significantly higher in COVID-19 patients (80.8%) compared to non-COVID-19 patients (64.2%) ($p = 0.010$). Similarly, a greater proportion of *bla*KPC gene was found among isolates from COVID-19 patients (66.7%) versus those without COVID-19 (48.4%) ($p = 0.012$). Conversely, the presence of susceptible isolates was inversely associated with COVID-19 diagnosis (9% in COVID-19 positive vs. 26.3% in negative; $p = 0.003$). The presence of *bla*NDM or co-production of *bla*KPC/NDM was less common but also more frequently observed in the COVID-19 group. The absence of detectable genes was predominant in patients without COVID-19 (Table I).

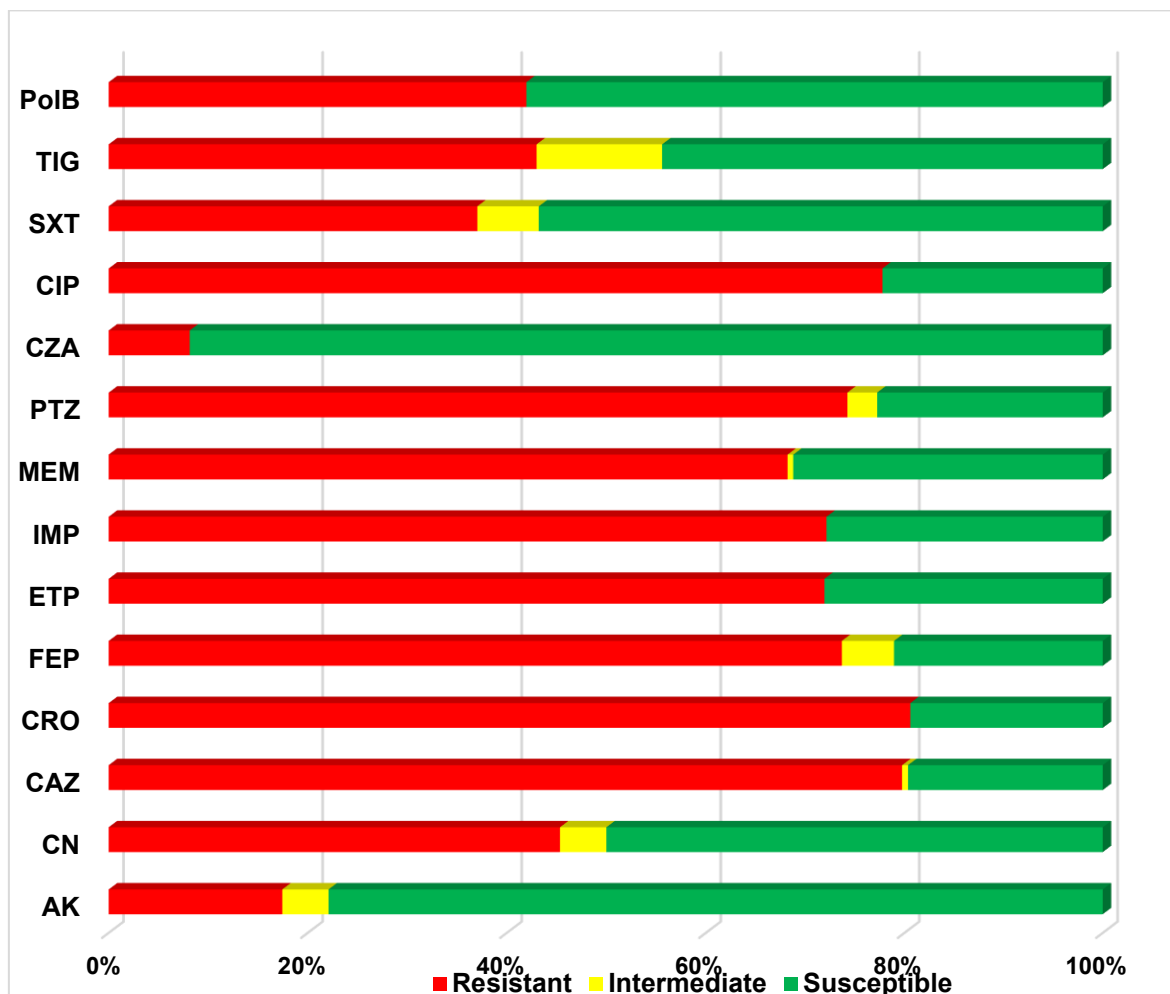


Figure 1. Resistance rates of *K. pneumoniae* to 14 antimicrobials.

Red bars represent resistant isolates, yellow bars intermediate susceptibility, and green bars susceptible isolates. Abbreviations: PolB, polymyxin B; TIG, tigecycline; SXT, trimethoprim–sulfamethoxazole; CIP, ciprofloxacin; CZA, ceftazidime–avibactam; PTZ, piperacillin–tazobactam; MEM, meropenem; IMP, imipenem; ETP, ertapenem; FEP, cefepime; CRO, ceftriaxone; CAZ, ceftazidime; CN, gentamicin; AK, amikacin.

Clinically, COVID-19 patients had higher frequencies of comorbidities such as obesity ($p < 0.001$) and systemic arterial hypertension ($p = 0.01$), as well as complications including acute kidney injury ($p = 0.002$), ventilator-associated pneumonia ($p = 0.004$), pulmonary thromboembolism ($p = 0.001$), and acute respiratory distress syndrome ($p < 0.001$). The need for renal replacement therapy (hemodialysis) was significantly greater in the COVID-19 group ($p = 0.020$), and their mean body mass index (BMI) was also higher ($p < 0.001$) (Table I).

Table II. Multivariable logistic regression analysis of factors associated with COVID-19 status among patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. OR, odds ratio; CI, confidence interval. Non-COVID-19 patients were used as the reference category.

Variable	β (SE)	<i>p</i>	aOR (95% IC)
Obesity	0,69 (0,51)	0,177	1,99 (0,73-5,43)
Systemic Arterial Hypertension (SAH)	0,58 (0,43)	0,180	1,80 (0,76-4,25)
Body Mass Index (BMI)	0,05 (0,27)	0,050	1,05 (1,00-1,11)
Acute Renal Failure (ARF)	1,05 (0,44)	0,019	2,86 (1,19 -6,87)
Ventilator-Associated Pneumonia (VAP)	0,172 (0,48)	0,72	1,18 (0,45-3,09)
Pulmonary Thromboembolism (PTE)	0,71 (0,67)	0,29	2,04 (0,54-7,69)
Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)	1,57 (0,66)	0,01	4,84 (1,32-17,66)
Charlson Comorbidity Index (CCI)	0,05 (0,08)	0,57	1,05 (0,88-1,25)
Hemodialysis (HD)	-0,23 (0,45)	0,60	0,78 (0,32-1,92)
Aminoglycoside	-0,15 (0,73)	0,83	0,85 (0,20-3,60)
CR/PR	-0,89 (0,91)	0,33	0,41 (0,06-2,48)
Susceptible	-0,64 (0,33)	0,05	0,52 (0,27-1,00)
KPC	0,72 (0,54)	0,18	2,05 (0,71-5,93)

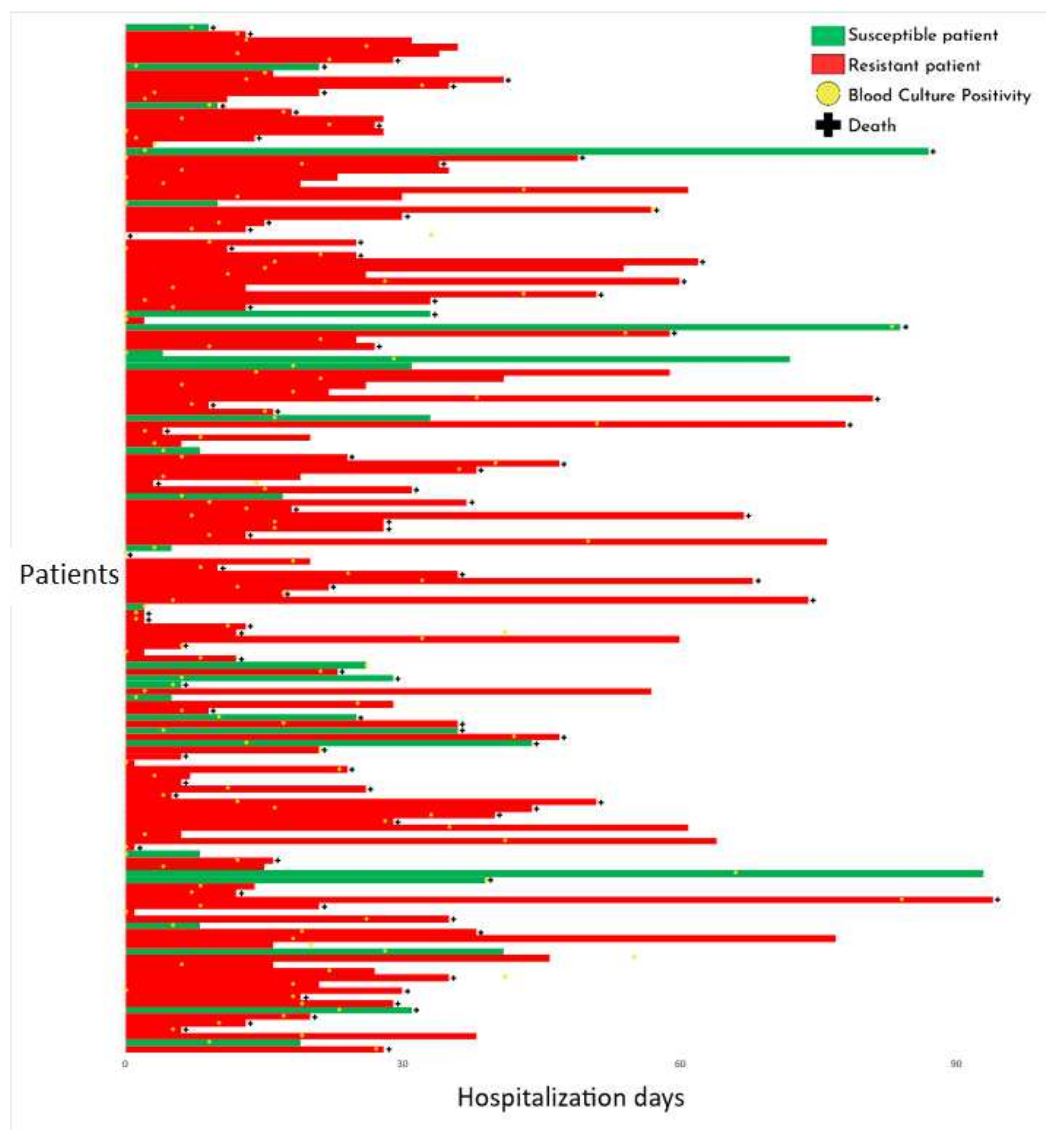
Logistic regression analysis with Covid-19 as the dependent variable (healthy controls are the reference group) and Risk Factors, Complications Associated with Hospitalization, Complications Associated with Hospitalization, Invasive Procedures, Treatment Antimicrobials and Resistance as explanatory variables.

No significant differences were observed in exposure to colistin, fosfomycin, or polymyxins. However, aminoglycoside use was significantly lower in COVID-19 patients ($p = 0.003$), potentially reflecting changes in therapeutic strategies during the pandemic (Figure 1). Patients with resistant

isolates (KpnR) had longer hospital stays, increasing a possible association between antimicrobial resistance and case severity/complexity. Blood culture positivity was higher in patients with resistance, demonstrating greater persistence of the infection. (Figure 2).

In multivariate logistic regression analysis, acute renal failure (aOR 2.86, 95% CI 1.19–6.87; $p = 0.019$) and severe acute respiratory syndrome (OR 4.84, 95% CI 1.32–17.66; $p = 0.010$) were independently associated with a diagnosis of COVID-19 among patients with *K. pneumoniae* bloodstream infection. (Table 2).

Figure 2. Correlation between susceptible and resistant isolates, length of hospital stays, and blood culture positivity.



4. Discussion

In this study, COVID-19 diagnosis was significantly associated with bloodstream infections caused by carbapenem- and polymyxin-resistant *K. pneumoniae*. The prevalence of resistant isolates exceeded 80% among COVID-19 patients and was accompanied by a higher frequency of *bla*KPC positive strains, reinforcing previous evidence that pandemic-related healthcare pressures favored the dissemination of multidrug-resistant organisms [13].

Although age, sex, and baseline comorbidities were comparable between groups, obesity, systemic arterial hypertension, and higher body mass index (BMI) were markedly more prevalent among patients with COVID-19. These findings reflect well-established risk factors for severe COVID-19 and are consistent with previous reports demonstrating that obesity and hypertension are associated with increased intensive care unit (ICU) admission, respiratory complications, and mortality [14, 15]. Metabolic and immune dysregulation associated with these conditions may further increase vulnerability to secondary bacterial infections.

Hospital-related complications were substantially more frequent in the COVID-19 group, including acute kidney injury, ventilator associated pneumonia, pulmonary thromboembolism, and severe acute respiratory syndrome. The higher requirement for hemodialysis further underscores the greater systemic severity observed in these patients. Similar patterns have been reported in comparative studies showing that hospitalized COVID-19 patients experience higher rates of ICU admission, mechanical ventilation, renal dysfunction, and thromboembolic events than non-COVID pneumonia cohorts [16, 17]. Critically ill patients exposed to prolonged ventilatory support and invasive devices likely represent a clinical setting that facilitates secondary infections and the selection of multidrug-resistant pathogens.

In terms of antimicrobial exposure, aminoglycoside use was significantly less frequent among COVID-19 patients. This prescribing pattern likely reflects caution regarding nephrotoxicity in a population with a high incidence of acute kidney injury [15,16]. However, reduced aminoglycoside use may have contributed to increased reliance on carbapenems and polymyxins, intensifying selective pressure. Indeed, carbapenem- and polymyxin-resistant isolates were significantly more common in the COVID-19 group. These findings align with reports of widespread empirical antibiotic use during the pandemic, even in the absence of confirmed bacterial coinfection, which may have accelerated resistance selection [8,17].

The predominance of the *bla*KPC gene among COVID-19 isolates is particularly noteworthy. Brazilian data have identified *bla*KPC as the principal carbapenemase circulating in hospital settings during the pandemic period, with increased clinical relevance in intensive care units [18, 19]. Our findings are consistent with previous descriptions of KPC driven

outbreaks during COVID-19 surges and support the hypothesis that horizontal gene transfer and clonal expansion were amplified under pandemic conditions [3,4].

The antimicrobial susceptibility profile observed in our study characterized by high resistance to third and fourth-generation cephalosporins, fluoroquinolones, and carbapenems, with relative preservation of ceftazidime–avibactam and amikacin activity mirrors patterns reported in other COVID-19-associated secondary infections. Similar studies have described elevated resistance to broad-spectrum β -lactams and partial retention of aminoglycoside activity in critically ill COVID-19 patients [17,20].

Furthermore, resistant isolates were associated with prolonged hospitalization and persistent bacteremia, consistent with classical studies demonstrating higher rates of therapeutic failure and infection persistence in resistant *K. pneumoniae* bloodstream infections [4]. These findings reinforce the clinical impact of multidrug resistance beyond microbiological characterization alone.

Taken together, our results suggest that the convergence of severe systemic illness, high antimicrobial exposure, frequent invasive procedures, and pandemic-related healthcare strain created a permissive environment for the emergence and dissemination of carbapenem and polymyxin resistant *K. pneumoniae* in COVID-19 patients. Importantly, given the cross-sectional design, these findings should be interpreted as associations rather than causal relationships. Nonetheless, they underscore the need for sustained antimicrobial stewardship and reinforced infection prevention strategies during periods of healthcare system stress.

5. Conclusion

Coinfection with carbapenem- and polymyxin-resistant *K. pneumoniae* in patients with COVID-19 was associated with increased clinical severity, the presence of comorbidities such as obesity and hypertension, as well as respiratory and thromboembolic complications. The high frequency of the *blaKPC* gene and the significant prevalence of phenotypic resistance among COVID-19-positive patients point to a concerning scenario within hospitals, particularly in intensive care units during the pandemic.

The identification of SARS and elevated BMI as independent factors associated with COVID-19 status among patients with bloodstream infection underscores the importance of targeted preventive approaches, including active microbiological surveillance, strict antimicrobial stewardship, and effective hospital infection prevention policies. These findings support the need for integrated strategies in clinical management and resistance control,

especially in settings of healthcare system overload as experienced during the COVID-19 pandemic.

References

- [1] Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. FEMS Microbiol Rev. 2017;41(3):252–275.
- [2] Ramirez MS, Traglia GM, Lin DL, Tran T, Tolmasky ME. Plasmid-mediated antibiotic resistance and virulence in Gram-negatives: the *Klebsiella pneumoniae* paradigm. Microbiol Spectr. 2014;2(5):1–15. doi:10.1128/microbiolspec.PLAS-0016-2013. PMID: 25705573; PMCID: PMC4335354.
- [3] Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. Front Microbiol. 2016 Jun 13;7:895. doi:10.3389/fmicb.2016.00895. PMID: 27379038; PMCID: PMC4904035.
- [4] Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(10):5873–5884.
- [5] Nicolas-Chanoine MH, Mayer N, Guyot K, Dumont E, Pagès JM. Interplay between membrane permeability and enzymatic barrier leads to antibiotic-dependent resistance in *Klebsiella pneumoniae*. Front Microbiol. 2018 Jun 29;9:1422. doi:10.3389/fmicb.2018.01422. PMID: 30008709; PMCID: PMC6034560.
- [6] Costa RLD, Lamas CDC, Simvoulidis LFN, Espanha CA, Moreira LPM, Bonancim RAB, et al. Secondary infections in a cohort of patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit: impact of gram-negative bacterial resistance. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2022 Feb 2;64:e6. doi:10.1590/S1678-9946202264006. PMID: 35137900; PMCID: PMC8815857.
- [7] Murray HC, Muleme M, Cooper D, McNamara BJ, Hussain MA, Bartolo C, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of secondary infections among hospitalized patients with COVID-19 or post-COVID-19 conditions in Victoria, 2020–2023. Int J Infect Dis. 2024 Aug;145:107078. doi:10.1016/j.ijid.2024.107078. Epub 2024 May 1. PMID: 38697606.
- [8] Rawson TM, Moore LS, 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. 2020 Nov 19;71(9):2459–2468.

- [9] Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Dec;26(12):1622–1629.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: CLSI; 2020.
- [11] Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Tabelas de Pontos de Corte Clínicos BrCAST–EUCAST. Versão 1.0, válida a partir de 15 março 2021. Rio de Janeiro: BrCAST; 2021.
- [12] Doyle D, Peirano G, Lascols C, Lloyd T, Church DL, Pitout JDD. Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. *J Clin Microbiol.* 2012;50(12):3877–3880. doi:10.1128/JCM.02117-12.
- [13] Giannella M, Bartoletti M, Viale P. The impact of the COVID-19 pandemic on multidrug-resistant bloodstream infections: a retrospective study. *Recenti Prog Med.* 2021;112(6):398–402.
- [14] Weiner-Lastinger LM, Pattabiraman V, Konnor RY, Patel PR, Wong E, Xu SY, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: a summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. *Am J Infect Control.* 2022 May;50(5):400–409.
- [15] Hu Y, Liu C, Shen Z, Deng F, Zhao J, Yu S, et al. Clinical epidemiology, risk factors, and control strategies of *Klebsiella pneumoniae* infections. *Front Microbiol.* 2021 Sep 8;12:750662. doi:10.3389/fmicb.2021.750662.
- [16] De Paula Silva-Lalucci, M. P.; Marques, D. C. S.; Valdés-Badilla, P.; Andreato, L. V.; Magnani Branco, B. H. Obesity as a risk factor for complications and mortality in individuals with SARS-CoV-2: a systematic review. *Nutrients, Basel*, v. 16, n. 4, p. 543, 2024. DOI: 10.3390/nu16040543.
- [17] Destache CJ. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity: a focus on monitoring: a review of literature. *J Pharm Pract.* 2014 Dec;27(6):562–566. doi:10.1177/0897190014546102. PMID: 25124375.
- [18] Grasselli, G. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA, Chicago*, v. 323, n. 16, p. 1574–1581, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.5394.
- [19] Morris, A. M. et al. Antimicrobial stewardship in the COVID-19 pandemic: pitfalls and opportunities *Clinical Infectious Diseases*, 2020.

- [20] Silva, A. M. C. et al. Ocorrência de genes blaNDM e blaKPC em isolados de *Klebsiella pneumoniae* infectando pacientes com COVID-19 e sem COVID-19 de um hospital público do Nordeste do Brasil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, Salvador, v. 27, n. 3, e102753, 2023. DOI: 10.1016/j.bjid.2023.102753.
- [21] I, J.; Wang, J.; Yang, Y.; Cai, P.; Cao, J.; Cai, X.; Zhang, Y. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China. PLOS ONE, San Francisco, v. 15, n. 10, e0239620, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0239620

5. CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu uma ampla caracterização epidemiológica, clínica, microbiológica e molecular de infecções da corrente sanguínea causadas por *K. pneumoniae* resistentes a carbapenêmicos e polimixinas (CR/PR) em pacientes hospitalizados, com foco especial no período pandêmico de COVID-19. Ao longo de uma década de vigilância microbiológica (2015–2024), foram analisadas mais de 13 mil amostras clínicas, com especial atenção aos isolados de sangue periférico, dado seu papel crítico no prognóstico de pacientes em ambiente hospitalar.

Os resultados revelaram aumento progressivo da densidade de incidência de isolados CR/PR, com maior prevalência em materiais clínicos como trato respiratório, urina e sangue, e picos relevantes durante os anos pandêmicos. A resistência fenotípica foi acompanhada por elevada frequência do gene blaKPC, evidenciando a disseminação clonal de cepas multirresistentes no ambiente hospitalar. A pandemia de COVID-19 representou um marco crítico nesse cenário, acentuando fatores de risco, como o uso intensivo de antimicrobianos de amplo espectro, aumento da hospitalização em unidades de terapia intensiva e exposição prolongada a dispositivos invasivos.

A análise dos pacientes coinfectados com SARS-CoV-2 evidenciou associação entre infecção por *K. pneumoniae* CR/PR e comorbidades como obesidade, hipertensão e insuficiência renal aguda, bem como complicações clínicas como síndrome respiratória aguda grave (SRAG), pneumonia associada à ventilação e tromboembolismo pulmonar. A regressão logística confirmou SRAG e índice de massa corporal elevado como preditores independentes para infecção por cepas resistentes em pacientes com COVID-19, reforçando o impacto sinérgico entre carga viral, disfunção imunometabólica e resistência bacteriana.

Além da análise descritiva, o estudo incorporou ferramentas estatísticas, representações gráficas e visualizações interpretativas, que contribuíram para a identificação de tendências epidemiológicas e padrões de resistência. As análises favoreceram a compreensão das correlações entre perfil clínico e genotípico, evidenciando a complexidade da coinfecção e sua relação com desfechos clínicos desfavoráveis.

Apesar de suas limitações, como a natureza unicêntrica, o uso retrospectivo de dados e a cobertura parcial do resistoma molecular, este estudo oferece importantes contribuições para a vigilância epidemiológica e o controle de infecções por bactérias multirresistentes no contexto hospitalar. Ressalta-se a importância de estratégias integradas de prevenção,

incluindo políticas de uso racional de antimicrobianos, rastreamento genético precoce e reforço das medidas de controle de infecção.

Por fim, os achados apresentados nesta tese não apenas elucidam aspectos epidemiológicos e clínicos de uma das principais ameaças à segurança do paciente em ambiente hospitalar, como também reforçam a urgência de investimentos contínuos em vigilância microbiológica, infraestrutura hospitalar e pesquisa translacional em resistência antimicrobiana. Em tempos de crise sanitária, como a pandemia de COVID-19, a integração entre ciência, clínica e políticas públicas torna-se essencial para mitigar o impacto de patógenos como *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos e polimixinas.

6. REFERÊNCIAS

- ALBIGER, B. *et al.* Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance*, v.20, n.45, p.1–18, 2015.
- ANDREMONT, A. *et al.* Antimicrobial resistance in the environment: what can we learn from the One Health approach? *Nature Reviews Microbiology*, v. 19, n. 6, p. 368–380, 2021.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Boletim de Vigilância Epidemiológica das Enterobactérias Produtoras de Carbapenemases (CRE)*. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
- ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- BARROS, T. B. C. *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Northern Brazil: a shift towards NDM producers. *Antibiotics*, v.14, n.9, 2025.
- BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA. Comparación entre cepas clásicas e hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae*. Puebla: Repositorio Institucional BUAP, 2023. Disponível em: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/server/api/core/bitstreams/a9d2baf5-db73-4c44-aa48-1168f4a3f81f/content>. Acesso em: 29 out. 2025.
- BRISSE, S.; GRIMONT, F.; GRIMONT, P. A. D. The genus *Klebsiella*. In: DWORKIN, M. *et al.* (ed.). *The Prokaryotes*. 3rd ed. New York: Springer, 2014. p.159–196.
- BASSETTI, M.; ECHOLS, R.; MATSUNAGA, Y.; ARIKAWA, K.; DARTOIS, N.; CROCKATT, J.; *et al.* Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR). *The Lancet Infectious Diseases*, London, v. 21, n. 2, p. 226–240, 2021.
- CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Antimicrobial Resistance Threats Report 2024*. Atlanta: CDC, 2024.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). National Healthcare Safety Network. National Healthcare Safety Network (NHSN) Patient Safety Component Manual. Atlanta: CDC, 2023.
- CHAN, J.; ZHANG, X.; CHEN, Y. Genomic diversity and virulence of *Klebsiella pneumoniae*: an overview. *Frontiers in Microbiology*, v.13, p.1098857, 2022.
- CHEN, L.; LI, R.; WANG, Y. Structural and functional insights into the pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbial Pathogenesis*, v.182, 106520, 2023.
- COSTA, E. M. *et al.* Epidemiological trends of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Brazil, 2010–2023. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.57, 2023.
- DOMÉNECH-SÁNCHEZ, A.; HERNÁNDEZ-ALLÉS, S.; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L. Identification and characterization of porins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*

resistant to cephalosporins and carbapenems. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.47, n.11, p.3858–3866, 2003.

DONG, N. et al. Emergence and dissemination of ST11 *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 and 16S rRNA methylase RmtF in China. *eBioMedicine*, [S. l.], v. 79, p. 103998, 2022.

DOYLE, D.; PEIRANO, G.; LASCOLS, C.; LLOYD, T.; CHURCH, D. L.; PITOUT, J. D. Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 50, n. 12, p. 3877–3880, 2012.

ECDC – EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. *Surveillance of Antimicrobial Resistance in Europe 2023*. Stockholm: ECDC, 2023.

FALCONE, M.; TISEO, G.; LEONE, S.; GIACOBBE, D. R. Ceftazidime–avibactam plus aztreonam for the treatment of infections caused by metallo- β -lactamase-producing Enterobacterales. *Clinical Infectious Diseases*, Oxford, v. 72, n. 11, p. 1871–1878, 2021.

FALAGAS, M. E. et al. Outcomes of infections due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, v.20, n.9, p.817–826, 2014.

FERETZAKIS, G. et al. Current therapeutic options for infections caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review. *Antibiotics*, [S. l.], v. 14, n. 9, p. 916, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics14090916>

FINLEY, R. L. et al. The scourge of antibiotic resistance: One Health approach to policy and research. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 13, n. 12, p. 1054–1062, 2013.

FLORES, C. F. et al. Emergence of extended-spectrum β -lactamases among *Enterobacteriaceae* in Latin America: molecular epidemiology and clinical impact. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, v.23, p.257–266, 2020.

GALANI, I.; KARAIKOS, I.; GIAMARELLOU, H. Resistance to ceftazidime/avibactam: mechanisms and future treatment options. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, v.19, n.4, p.333–346, 2021.

GOLDSTEIN, E. A. et al. Role of type 1 and type 3 fimbriae in *Klebsiella pneumoniae* pathogenesis and biofilm formation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v.13, 2023.

HAN, R. et al. Dissemination of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in China. *Frontiers in Microbiology*, v.11, p.949, 2020.

HOLT, K. E. et al. Genomic analysis of diversity, evolution, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.112, p.E3574–E3581, 2015.

LAMPREA, M. E. et al. Comparative genomics of the *Klebsiella pneumoniae* species complex reveals adaptive traits in clinical and environmental lineages. *BMC Genomics*, v.24, n.1, 2023.

- LEE, C. H. *et al.* Bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: risk factors and outcomes. *BMC Infectious Diseases*, v.23, n.1, 2023.
- LIU, Y. *et al.* Coexistence of hypervirulence and multidrug resistance in *Klebsiella pneumoniae* ST11-KL64. *Nature Microbiology*, v.8, p.1333–1345, 2023.
- MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ, C. A. *et al.* Molecular basis of virulence and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Pathogens*, v.11, n.9, 2022.
- MORGADO, M. *et al.* Virulence and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from different sources: a comparative study. *Microorganisms*, [S. l.], v. 10, n. 11, p. 2281, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112281>.
- MUSHTAQ, S. *et al.* In vitro activity of cefepime/taniborbactam against MBL- and KPC-producing Enterobacterales. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 75, n. 12, p. 3406–3411, 2020.
- NGUYEN, T. N. T. *et al.* How *Klebsiella pneumoniae* controls its virulence. *PLOS Pathogens*, v.18, e1010957, 2025.
- NIKAIDO, H. Multidrug resistance in bacteria. *Annual Review of Biochemistry*, v.78, p.119–146, 2009.
- OLAITAN, A. O. *et al.* The emergence of polymyxin resistance: mechanisms and epidemiology. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v.44, n.6, p.554–560, 2014.
- POIREL, L.; NAAS, T.; NORDMANN, P. Genetic support of extended-spectrum β -lactamases. *Clinical Microbiology and Infection*, Amsterdam, v. 14, suppl. 1, p. 75–81, 2008.
- QUEENAN, A. M.; BUSH, K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, Washington, v. 20, n. 3, p. 440–458, 2007.
- SADER, H. S. *et al.* Antimicrobial activity of cefepime-zidebactam tested against gram-negative organisms from global surveillance studies. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 65, n. 8, e00123-21, 2021.
- TAMMA, P. D.; AITKEN, S. L.; BIELECKI, J. M.; MATHERS, A. J.; VAN DUIN, D.; CLANCY, C. J. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections. *Clinical Infectious Diseases*, Oxford, v. 74, n. 12, p. 2116–2127, 2022.
- TÄNGDÉN, T.; GISKE, C. G. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical and therapeutic challenges. *Frontiers in Microbiology*, v. 6, p. 194, 2015.
- WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2024*. Geneva: WHO, 2024.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance*. Geneva: WHO, 2024.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global framework for development & stewardship to combat antimicrobial resistance using a One Health approach*. Geneva: WHO, 2021.

WYRES, K. L.; HOLT, K. E. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae* and related species. *Microbial Genomics*, v.6, e000357, 2020.

WYRES, K. L.; LAM, M. M. C.; HOLT, K. E. *Klebsiella pneumoniae* population genomics and antimicrobial-resistant lineages. *Trends in Microbiology*, v.28, n.11, p.944–956, 2020.

ANEXOS

ANEXO A –PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Impacto da pandemia COVID-19 na resistência de microorganismos do grupo "ESKAPE"

Pesquisador: MARCIA REGINA ECHES PERUGINI

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 80467624.2.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicologias

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.118.248

Apresentação do Projeto:

Trata-se de respostas às pendências apresentadas por este CEP em Parecer Consubstanciado: 7.082.483, de 17 de setembro de 2024.

As informações aqui apresentadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas do Projeto (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2203262.pdf de 17/09/2024)

RESUMO:

Introdução: Pacientes críticos com COVID-19, especialmente os internados em UTIs, frequentemente apresentam complicações infecciosas secundárias por bactérias multirresistentes. O grupo mais sério de bactérias multirresistentes foi designado como patógenos do grupo 'ESKAPE', por escaparem dos antimicrobianos, e incluem *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*. Durante a pandemia ocorreu um aumento expressivo de antimicrobianos, muitas vezes sem evidência de coinfeção. A prevalência dos diferentes patógenos multirresistentes varia de acordo com a epidemiologia local e as configurações hospitalares. Além disso, o papel das infecções secundárias e sua relação com COVID-19 ainda não foram totalmente definidos. **Objetivos:** Considerando que dados do impacto da pandemia são escassos na nossa região, o presente estudo tem por objetivo avaliar a epidemiologia clínica e realizar vigilância genômica dos patógenos do

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br