

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Farmácia

Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Ana Flávia Figueiró de Souza

**PERFIL DE SUSCEPTIBILIDADE DE *KLEBSIELLA SP.* E OTIMIZAÇÃO DE
ANTIBIOTICOTERAPIA BASEADO NO *ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP*
PROGRAM: um estudo transversal**

Belo Horizonte

2023

Ana Flávia Figueiró de Souza

**PERFIL DE SUSCEPTIBILIDADE DE *KLEBSIELLA SP.* E OTIMIZAÇÃO DE
ANTIBIOTICOTERAPIA BASEADO NO *ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP*
PROGRAM: um estudo transversal**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Orientadora: Profa. Dra. Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Coorientadores: Profa. Dra. Caryne Margotto Bertollo e Prof. Dr. Renan Pedra de Souza

Belo Horizonte

2023

S729p Souza, Ana Flávia Figueiró de.
Perfil de susceptibilidade de *Klebsiella sp.* e otimização de antibioticoterapia baseado no *antimicrobial stewardship program*: [recurso eletrônico] : um estudo transversal / Ana Flávia Figueiró de Souza. – 2023.

1 recurso eletrônico (65 f. : il.) : pdf

Orientadora: Maria Auxiliadora Parreiras Martins.

Coorientadora: Caryne Margotto Bertollo.

Renan Pedra de Souza.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Infecções por *Klebsiella* – Teses. 2. Gestão de antimicrobianos – Teses. 3. Segurança do paciente – Teses. 4. Assistência farmacêutica – Teses. 5. Protocolos clínicos – Teses. 6. Resistência microbiana a medicamentos – Teses. I. Martins, Maria Auxiliadora Parreiras. II. Bertollo, Caryne Margotto. III. Souza, Renan Pedra de. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V. Título.

CDD: 615.329



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

PERFIL DE SUSCEPTIBILIDADE DE KLEBSIELLA SP. E OTIMIZAÇÃO DE ANTIBIOTICOTERAPIA BASEADO NO ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM: UM ESTUDO TRANSVERSAL

ANA FLÁVIA FIGUEIRÓ DE SOUZA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 12 de dezembro de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Maria Auxiliadora Parreiras Martins - Orientadora (UFMG)
Renan Pedra de Souza - Coorientador (UFMG)
Caryne Margotto Bertollo - Coorientadora (UFMG)
Adriano Max Moreira Reis (FAFAR-UFMG)
Claudmeire Dias Carneiro de Almeida (EBSERH)



Documento assinado eletronicamente por **Renan Pedra de Souza, Professor do Magistério Superior**, em 18/12/2023, às 14:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Professora do Magistério Superior**, em 18/12/2023, às 15:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Claudmeire Dias Carneiro de Almeida, Usuário Externo**, em 18/12/2023, às 15:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriano Max Moreira Reis, Professor do Magistério Superior**, em 18/12/2023, às 15:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Caryne Margotto Bertollo, Professora do Magistério Superior**, em 18/12/2023, às 15:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2860193** e o código CRC **7B706DEE**.

Dedico este trabalho a minha família que nunca mediu esforços, cada um a seu modo, para me mostrar que a educação pode abrir portas onde o mundo cria paredes.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço imensamente aos meu pais, André e Rosângela, por me ensinarem sobre determinação e por acreditarem em mim como ninguém mais acredita. É por vocês que todo dia eu agradeço!

À minha pequena grande família, por todo o carinho e força que me foi dado, não só durante esta jornada, mas durante toda a minha vida. Em especial, ao Murilo, meu mascotinho, pelo olhar doce de criança que me dá a força necessária para não desistir de tentar construir um mundo melhor pra ele.

Ao Igor Chagas, que foi meu parceiro de iniciação científica, é meu parceiro de mestrado e, acima de tudo, tem sido meu parceiro de vida. A jornada ficou melhor com você por perto e a paz que você emana. Obrigada por tanto!

Ao Hospital Life Center, em especial à Mariana Martins, agradeço pelo imenso apoio nos meus objetivos acadêmicos e profissionais. Não poderia deixar um agradecimento especial, à minha eterna equipe. Vocês me mostravam durante as madrugadas de plantão qual era a minha real missão e me faziam agradecer sempre por ter escolhido a farmácia hospitalar como casa. Vocês são a minha maior saudade!

Aos professores Maria Auxiliadora, Caryne e Renan por compartilharem o conhecimento, mas acima de tudo pela paciência que tiveram comigo nessa jornada. Meus mais sinceros agradecimentos e espero poder disseminar o máximo possível o que aprendi com vocês.

À Amanda Fonseca, por além de todo apoio dado durante a construção deste trabalho, me inspira competência e grandiosidade dos trabalhos executados não só na academia, mas também na farmácia hospitalar.

À toda equipe do Hospital Risoleta Tolentino Neves pelos dados utilizados para conduzir este trabalho, além da imensa disponibilidade em ajudar no desenvolvimento do trabalho.

Por fim, agradeço com todo o coração a cada um que de qualquer forma participou desde processo comigo. Gratidão!

*“É preciso que eu suporte duas ou três larvas
se quiser conhecer as borboletas”.*

Antoine de Saint-Exupéry

APRESENTAÇÃO

Sou graduada em Farmácia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) ao final do ano de 2020. Durante a graduação fui bolsista de iniciação científica PROBIC/Fapemig com o projeto ECOART (Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV em Belo Horizonte) já iniciando uma jornada junto à Infectologia. Também como bolsista de iniciação científica, participei do projeto "Avaliação da efetividade e segurança dos medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante" realizado pelo Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia (GPFE) e Grupo de Pesquisa em Economia em Saúde (GPES). Ainda na graduação, além das iniciações científicas, fui estagiária em farmácia hospitalar em instituições vinculadas ao Sistema Único de Saúde (SUS), bem como em instituições privadas.

Já graduada, fui farmacêutica em um hospital privado de grande porte, atuando nas áreas de gestão e clínica. Também fui responsável pelo ciclo da assistência farmacêutica em uma clínica de grande porte da área de medicina diagnóstica. Concluí a pós-graduação em Farmácia Clínica pelo Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein.

Ingressei no mestrado em 2021 pelo Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da UFMG com este projeto que une a Farmácia Hospitalar e a Infectologia, áreas com as quais muito me identifico. Foram apresentados resumos em congressos intitulados “Avaliação do perfil de consumo de antimicrobianos de alerta segundo a classificação AWaRe em um hospital de Belo Horizonte” no XXIII Congresso Brasileiro de Infectologia que ocorreu em Salvador-BA (**Apêndice A**) e publicado em outubro de 2023 na *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* (DOI: 10.1016/j.bjid.2023.102828); “Análise do perfil de susceptibilidade de *Pseudomonas aeruginosa* a antibacterianos em um hospital de Belo Horizonte - Minas Gerais” no 16º Congresso de Farmácia e Bioquímica que ocorreu em Belo Horizonte-MG (**Apêndice B**), ainda a ser publicado na *Brazilian Journal of Health and Pharmacy* (ISSN 2596-321X). Além disso, fui coautora de artigo publicado na Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (DOI: 10.30968/rbfhss.2023.142.0896) e outro submetido ao periódico *The Journal of Infection in Developing Countries* (ISSN 2036-6590)

Os resultados desta dissertação serão submetidos como artigo científico ao periódico *International Journal of Clinical Pharmacy* (ISSN 2349-7203; Qualis: A1; Fator de impacto: 2,4)

RESUMO

Diante da disseminação de microrganismos multirresistentes (MDRO), dentre eles a *Klebsiella sp.*, um patógeno de grande importância clínica e epidemiológica, a Organização Mundial da Saúde (OMS) incentiva a implementação e a otimização das intervenções previstas no Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA). Considerando a necessidade de adequação dos programas de acordo com a epidemiologia local, o objetivo deste trabalho é propor um conjunto de intervenções previstas no PGA para otimizar o uso de antimicrobianos com base na epidemiologia local de *Klebsiella sp.* Para isso, foi realizado um estudo transversal em um hospital de ensino com atividades previstas no PGA em implementação. O período de análise dos dados coletados retrospectivamente foi de agosto de 2019 a julho de 2023. Amostras biológicas de *Klebsiella sp.* (*K. sp.*) foram coletadas em diferentes sítios de infecção. Os testes de susceptibilidade foram realizados por um sistema informatizado, o VITEK[®] 2 compact. De acordo com o perfil de susceptibilidade encontrado, as amostras foram definidas como *Klebsiella sp.* multisensível (MS-*K.sp.*), resistentes a carbapenêmicos (CR-*K.sp.*) e produtores de β -lactamase de espectro estendido (ESBL-*K.sp.*). Com base nos dados epidemiológicos sobre incidência e frequência relativa encontrados, foram propostas ações para otimizar o uso de antimicrobianos, componente essencial do PGA. Como resultados, foram analisadas 2210 amostras, sendo predominantemente de *Klebsiella pneumoniae* (93%). No total de amostras, 40% definidas como CR-*K.sp.* e 52% como ESBL-*K.sp.* havendo co-expressão de genes de resistência. Foram identificados picos na série temporal durante os anos de 2020 e 2021 tanto para a incidência de patógenos quanto para a resistência aos antimicrobianos de suscetibilidade testados. A amicacina, a tigeciclina e a polimixina apresentaram frequências mais baixas de resistência entre as amostras CR-*K.sp.* e ESBL-*K.sp.* Em MS-*K.sp.* houve aumento na incidência de resistência à ciprofloxacino, amoxicilina/clavulanato e sulfametoxazol/trimetopima. O trato urinário foi o principal local de infecção com predominância de MS-*K.sp.* e as amostras de sangue e cateteres umbilicais e centrais apresentaram altas frequências de MDRO. Diante dos dados epidemiológicos de *K. sp.*, foram definidos pontos críticos e estes foram definidos como alvo de intervenções baseadas no proposto pelo PGA. Para priorizar o uso de amicacina como aminoglicosídeo foram propostas alterações em protocolos clínicos institucionais, para auxiliar na redução da identificação de MDRO em amostras de sangue e cateteres umbilicais e centrais, foi proposto intensificação das atividades relacionadas a alteração da terapia de via endovenosa para oral, bem como

implementação do “*Handshake*” *stewardship* para redução da disseminação de CR-*K.sp* e ESBL-*K.sp*, dentre outras intervenções. É possível concluir que o conhecimento da epidemiologia local de microorganismos e seus perfis de resistência são importantes para o desenvolvimento de ações direcionadas para otimizar o PGA institucional e atingir o objetivo de redução da disseminação de MDRO.

Palavras-chave: infecções por *Klebsiella*; gestão de antimicrobianos; segurança do paciente; cuidados farmacêuticos; protocolos clínicos; resistência microbiana a medicamentos.

ABSTRACT

Faced with the spread of multidrug-resistant organisms (MDRO), with *Klebsiella sp.* being a pathogen of great clinical and epidemiological importance, the World Health Organization (WHO) encourages the implementation and optimization of the interventions provided for in the Antimicrobial Stewardship Program (ASP). Considering the need to adapt programs according to local epidemiology, this study aims to propose a bundle provided in the ASP to optimize the use of antimicrobials based on the local epidemiology of *Klebsiella sp.* To this end, a cross-sectional study was carried out in a teaching hospital with activities provided for in the PGA under implementation. The data collected retrospectively was analyzed from August 2019 to July 2023. Biological samples of *Klebsiella sp.* were collected from various infection sites. Susceptibility tests were carried out using a computerized system, VITEK® 2 compact. According to the susceptibility profile found, the samples were defined as multisensitive *Klebsiella sp.* (MS-*K.sp.*), carbapenem-resistant (CR-*K.sp.*), and extended-spectrum β -lactamase (ESBL-*K.sp.*) producers. Based on the epidemiological data on incidence and relative frequency found, actions were proposed to optimize the use of antimicrobials, an essential component of the ASP. As a result, 2210 specimens were analyzed, predominantly *Klebsiella pneumoniae* (93%). Of the total specimens, 40% were defined as CR-*K.sp.* and 52% as ESBL-*K.sp.*, with co-expression of resistance genes. Peaks in the time series were identified during 2020 and 2021 for both the incidence of pathogens and resistance to the susceptibility antimicrobials tested. Amikacin, tigecycline, and polymyxin showed lower frequencies of resistance among the CR-*K.sp.* and ESBL-*K.sp.* specimens. In MS-*K.sp.* an increase in the incidence of resistance to ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanate, and sulfamethoxazole/trimethoprim was identified. The urinary tract was the main site of infection with a predominance of MS-*K.sp.* and blood specimens showed high frequencies of MDRO. Given the epidemiologic data on *K. sp.*, critical points were defined and targeted for interventions based on what was proposed by the PGA. To prioritize the use of amikacin as an aminoglycoside, changes in facility-specific treatment guidelines were proposed to help reduce the identification of MDRO in blood specimens and umbilical and central catheters, intensification of activities related to the change from intravenous to oral therapy was proposed, as well as the implementation of "handshake" stewardship to reduce the spread of CR-*K.sp.* and ESBL-*K.sp.*, among other interventions. It can be concluded that knowledge of the local epidemiology of microorganisms and their resistance profiles is important for the development of targeted interventions to optimize institutional PGA and achieve the goal of reducing the spread of MDROs.

Keywords: *Klebsiella* infections; antimicrobial stewardship; patient safety; pharmaceutical services; clinical protocols; drug resistance, microbial

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMR	Resistência microbiana
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASP	<i>Antimicrobial Stewardship Program</i>
AST	<i>Antimicrobial Susceptibility Test</i>
AWaRe	<i>Access, Watch, Reserve</i>
CAPES	Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CC	<i>Central catheter</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CRE	<i>Enterobacterales</i> resistente a carbapenêmicos
CR-K.sp	<i>Klebsiella sp.</i> resistente a carbapenêmicos
DSL	<i>Diagnostic Support Laboratory</i>
ESBL	β -lactamases de espectro estendido
ESBL-K.sp	<i>Klebsiella sp.</i> produtoras de β -lactamases de espectro estendido
FAO	<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>
FH	Farmácia Hospitalar
HAI	<i>Healthcare related infections</i>
HICC	<i>Hospital Infection Control Committee</i>
HP	<i>Hospital Pharmacy</i>
ICU	<i>Intensive care unit</i>

IDSAs	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IRAS	Infecção Relacionada a Assistência à Saúde
ITU	Infecção de trato urinário
IVOS	<i>IV-to-oral</i> switching
<i>K. sp</i>	<i>Klebsiella sp.</i>
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
KpHv	<i>Klebsiella pneumoniae</i> hipervirulenta
LM	Laboratório de Microbiologia
MDRO	Microrganismo resistente a múltiplas drogas
MIC	<i>Minimum inhibitory concentration</i>
MS- <i>K.sp</i>	<i>Klebsiella sp.</i> multisensível
NDM	<i>New Delhi</i> Metalo- β -lactamase
OMS	Organização Mundial de Saúde
OST	<i>Oral sequential therapy</i>
OXA	Oxalinas
PAF	<i>Prospective auditing and feedback</i>
PGA	Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos
PK/PD	<i>Pharmacokinetics and pharmacodynamics</i>
PNPCIRAS	Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
PRPq	Pró-Reitoria de Pesquisa
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar

STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
UC	<i>Umbilical catheter</i>
UTI	<i>Urinary tract infection</i>
VRE	<i>Enterococcus resistente à vancomicina</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	16
2	OBJETIVOS	23
2.1	Objetivo geral	23
2.2	Objetivos específicos	23
3	MÉTODOS	24
3.1	Tipo de estudo e caracterização do Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA)	24
3.2	Critérios de inclusão e exclusão	27
3.3	Dados microbiológicos	27
3.4	Variáveis e coleta de dados	29
3.5	Otimização de ações do PGA	30
3.6	Análise estatística	30
3.7	Aprovação ética	31
4	RESULTADOS	32
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
6	CONCLUSÕES	56
	REFERÊNCIAS	57
	APÊNDICES	64
	Apêndice A - Trabalho apresentado no XXIII Congresso de Infectologia	64
	Apêndice B – Trabalho apresentado no 16º Congresso de Farmácia e Bioquímica	65
	ANEXOS	66
	Anexo A – Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.....	66

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As bactérias do gênero *Klebsiella* pertencem à família *Enterobacteriaceae*, assim como a conhecida *Escherichia coli*, e são bacilos Gram-negativos, imóveis e capsulados. São, também, patógenos oportunistas comumente encontrados na pele e nos tratos respiratório e digestivo de indivíduos saudáveis. Por conta de fatores relacionados ao paciente, como imunossupressão e extremos de idade, ou relacionados ao patógeno como fatores de virulência, tais microrganismos podem causar infecções de tecidos moles, feridas cirúrgicas, trato urinário, corrente sanguínea e sepse, além de pneumonia (CHANG et al., 2021; DONG et al., 2022).

Dentre os representantes do gênero, a *K. pneumoniae* possui maior relevância clínica e epidemiológica, representando aproximadamente 85% dos isolados microbiológicos do gênero e causando cerca de um terço de todas as infecções por microrganismos Gram-negativos (NAVON-VENEZIA; KONDRATYEVA; CARATTOLI, 2017; WYRES; LAM; HOLT, 2020). Com prevalência crescente e podendo causar infecções graves e em sítios também diversos, a *K. oxytoca* demonstra sua relevância clínica, principalmente em pacientes neonatos, bem como a *K. variicola* (NEOG et al., 2021). Por conta de características fenotípicas semelhantes e limitações de métodos microbiológicos tradicionais, a diferenciação entre espécies do gênero *Klebsiella* é pouco praticada. Exigem-se meios laboratoriais mais sofisticados, como sequenciamento de genes e essa é uma das causas da escassez de estudos relacionados a patógenos diferentes de *K. pneumoniae* (RODRÍGUEZ-MEDINA et al., 2019).

Um dos fatores associados à importância clínica e epidemiológica da *K. pneumoniae* e que contribui para sua evolução contínua é a capacidade de adquirir novos materiais genéticos. Com isso, além das cepas denominadas “clássicas” do patógeno, há também a circulação de cepas hipervirulentas. Tais cepas são capazes de causar infecções graves em indivíduos previamente hígidos, de qualquer idade, em múltiplos sítios e disseminação metastática, característica incomum em infecções por *Enterobacteriaceae*. Infecções por cepas de *K. pneumoniae* hipervirulentas (KpHv) são majoritariamente identificadas em infecções comunitárias (RUSSO; MARR, 2019).

Em contraste com as cepas hipervirulentas, as cepas clássicas são comumente envolvidas em Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde (IRAS) - toda e qualquer infecção que acomete

o indivíduo e possa estar associada a procedimentos assistenciais, seja ele terapêutico ou diagnóstico - sendo classificadas nos Estados Unidos como o terceiro principal patógeno relacionado à IRAS (ANVISA, 2021a; MAGILL et al., 2014). Na América Latina, *K. pneumoniae* e *E. coli* são frequentemente apontadas como os principais patógenos envolvidos em infecções de trato urinário (ITU), bacteremia e pneumonia em ambiente hospitalar, assim como na Ásia e na África (MARTINEZ LOAIZA et al., 2023). Especificamente em pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) neonatal, *K. pneumoniae* é definida como o principal patógeno envolvido em IRAS, no Brasil e em outros países (SILVA et al., 2022).

Além da capacidade de adquirir materiais genéticos que dão origem a cepas hipervirulentas, as *Klebsiella sp.* (*K. sp.*) são também capazes de adquirir genes de resistência microbiana (AMR, da sigla em inglês para *antimicrobial resistance*). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define como AMR o evento que ocorre em bactérias, vírus, fungos e parasitas que se alteram, geneticamente, ao longo do tempo por seleção natural e, por consequência, não respondem mais aos medicamentos anteriormente utilizados com sucesso no tratamento de infecções. Com tais alterações, as infecções se tornam mais difíceis de tratar, acarretando piora no quadro clínico geral dos pacientes, propagação de infecções e óbito. O uso indevido e excessivo de antimicrobianos bem como o acesso limitado a medicamentos podem impulsionar a ocorrência de resistência aos antimicrobianos (WHO, 2021a).

Isolados de *K. pneumoniae*, bem como *K. oxytoca* e *K. variicola*, já apresentam resistência intrínseca a alguns antimicrobianos como ampicilina e amoxicilina, porém o genoma desses patógenos acumula genes de resistência por meio de plasmídeos e elementos genéticos móveis (ARATO et al., 2021; CLSI, 2019). Os mecanismos que levam à AMR são inúmeros, como codificação de bombas de efluxo ou redução da permeabilidade da membrana celular, mas em bactérias Gram-negativas o mecanismo mais relevante clinicamente é a codificação de enzimas inativadoras, como as β -lactamases (BREIJYEH; JUBEH; KARAMAN, 2020). A aquisição de genes de resistência, faz com que os microrganismos sejam resistentes a diferentes classes de antimicrobianos, podendo se tornar resistentes a pelo menos um antimicrobiano de cada uma das três classes testadas, sendo assim denominados microrganismos multirresistentes (MDRO) (CDC, 2019a).

O aumento no consumo de cefalosporinas de terceira geração, como a ceftriaxona, para tratamento de infecções por *Enterobacteriaceae*, é apontado como principal fator para

surgimento de β -lactamases de espectro estendido (ESBL) (ARATO et al., 2021). São classificadas como ESBL enzimas capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos, mas não os carbapenêmicos, além de serem inativadas por inibidores de β -lactamase, como o clavulanato. As enzimas do tipo CTX-M são atualmente as ESBL mais disseminadas no mundo e são as principais responsáveis por multirresistência em *K. pneumoniae* (CASTANHEIRA; SIMNER; BRADFORD, 2021; EFFAH et al., 2020; KHADKA et al., 2023).

Para tratamento de infecções por produtores de ESBL, uma das principais opções terapêuticas são os carbapenêmicos e é crescente o isolamento de *Enterobacterales*¹ resistentes a carbapenêmicos (CRE) (IDSA, 2023). A produção de enzimas inativadoras, as carbapenemases, são o principal mecanismo de resistência a carbapenêmicos em *Enterobacteriaceae*. Os principais grupos de enzimas são as *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), New Delhi Metalo- β -lactamases (NDM) e as Oxalinases (OXA), sendo a OXA-48 a mais prevalente do grupo em *K. pneumoniae* (JEAN et al., 2020; SMITH; KENDALL, 2023). As enzimas do grupo KPC, além de serem as carbapenemases mais difundidas no mundo, inclusive no Brasil, são frequentemente associadas à resistência a classes de antimicrobianos além de β -lactâmicos, como quinolonas e aminoglicosídeos, o que restringe ainda mais as opções terapêuticas (HANSEN, 2021; LUTGRING, 2019).

No contexto da pandemia da COVID-19, houve aumento na incidência de IRAS. A alta intensidade de cuidados necessários e o maior tempo de internação, além da alta rotatividade das equipes responsáveis pelo cuidado, foram fatores associados ao aumento das IRAS (BRASIL, 2022). Houve, ainda, aumento do registro de infecções por MDRO como *Acinetobacter baumannii* e *K. pneumoniae* resistentes a carbapenêmicos e a cefalosporinas de terceira geração, além do aumento de identificações de *K. oxytoca* (ALDEYAB et al., 2023; HIRABAYASHI et al., 2021; LAI et al., 2021). O uso de antimicrobianos no período de pandemia envolveu o tratamento de co-infecções bacterianas, mas identificou-se uma relação desproporcional entre o aumento do consumo de antimicrobianos e da incidência de co-infecções, demonstrando uso inadequado (BENDALA ESTRADA et al., 2021). Houve

¹ Em 2020, houve alteração na taxonomia, onde foi adotado “*Enterobacterales*” como uma nova ordem, sendo “*Enterobacteriaceae*” como uma família inserida na nova ordem. Desta forma, os CRE englobam microrganismos como *Proteus sp.* e *Morganella sp.*, estes que não pertencem a família *Enterobacteriaceae*, mas à ordem *Enterobacterales*.

aumento no consumo de antimicrobianos com maior potencial de indução de resistência, como cefalosporinas de terceira e quarta geração, além de carbapenêmicos, o que possivelmente interferiu no aumento da identificação de MDRO no período pandêmico (ALDEYAB et al., 2023).

O aumento no uso de agentes antimicrobianos também foi relatado em estudo conduzido no Brasil, onde foi descrito que para manejo de sinais clínicos da infecção pelo SARS-CoV-2, 84,7% dos pacientes hospitalizados receberam terapia antimicrobiana endovenosa (TEICH et al., 2020). Além da preocupação com o aumento da circulação de MDRO, no período de pandemia foi também observada a coprodução de carbapenemases, sendo mais frequente a expressão simultânea de NDM e KPC (BRASIL, 2022; WINK et al., 2021).

O aumento no consumo de antimicrobianos no tratamento de infecções por MDRO é um dos fatores que eleva os custos relacionados à assistência. Estudo conduzido nos Estados Unidos com apoio do *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) demonstrou que a soma dos custos com infecções pelos seis MDRO mais prevalentes, como *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE), podem totalizar mais 4,6 bilhões de dólares anualmente. Dentro desse montante, as ESBL, apesar de terem um menor custo por infecção, devido a sua alta prevalência os custos agregados são elevados por estas infecções. Os custos relacionados a IRAS por CRE, por paciente, só não superam os valores estimados para tratamento de infecções por *Pseudomonas* multirresistente e todos os valores estimados são maiores para pacientes acometidos por infecções por MDRO quando comparado a pacientes com condições clínicas não infecciosas (NELSON et al., 2021). No geral, estimou-se que, no Brasil, os custos assistenciais diários a pacientes acometidos por IRAS, é 55% superior a pacientes sem IRAS (KIFFER et al., 2015).

Diante da preocupação mundial em relação aos crescentes índices de AMR e de opções terapêuticas cada vez mais limitadas para tratamento de infecções causadas por alguns patógenos, em 2017 a OMS divulgou uma lista de patógenos prioritários para pesquisa e desenvolvimento, impulsionando estratégias eficientes para lidar com estes patógenos. Dentre as categorias, as *Enterobacteriaceae* que incluem as *K. sp.*, resistentes a carbapenêmicos e produtores de ESBL, foram classificadas como críticas, uma vez que são frequentemente associadas a IRAS graves e alta mortalidade (WHO, 2017). Os antimicrobianos lançados nas últimas décadas são, em sua maioria, variações de antimicrobianos de classes lançadas na

década de 1980. Tal lentidão no desenvolvimento, fabricação e distribuição de novos antimicrobianos impacta negativamente na capacidade de tratar infecções e disseminação de resistências (WHO, 2021).

Entretanto, é enfatizado, também, que apenas a pesquisa e o desenvolvimento industrial de novos fármacos não é o suficiente para combater a AMR. É necessário prevenir infecções, promover o uso correto dos antimicrobianos já existentes e dos que serão desenvolvidos, bem como fiscalizar a qualidade dos medicamentos. Além da saúde humana, o Plano de Ação Global para Combater a Resistência Antimicrobiana da OMS também enfatiza a importância de medidas de controle de infecções na agricultura, pecuária e indústria alimentar. A redução de alternativas terapêuticas em animais, interfere negativamente na produção de alimentos e a *Food and Agriculture of the United Nations* (FAO) divulga periodicamente planos de ação de combate a AMR na agricultura e pecuária (FAO, 2021; WHO, 2015a).

Além do uso indevido de antimicrobianos e acesso limitado a medicamentos, as práticas inadequadas de controle de infecções em estabelecimentos de saúde também podem influenciar na ocorrência de AMR. Estima-se que as IRAS acometem de sete a 10% de pacientes hospitalizados e 52,3% dos pacientes em cuidado intensivo morrem a cada ano, sendo as IRAS o evento adverso mais frequentemente associado à assistência à saúde (WHO, 2015b). As estimativas se tornam ainda mais alarmantes quando são identificados MDRO, onde a mortalidade de pacientes acometidos por infecções por CRE atinge 62%. Grande parte das IRAS são eventos evitáveis, o que faz necessária a execução de medidas eficazes de prevenção e controle de infecções, sendo possível a redução em até 70% dos eventos (WHO, 2022a). Com isso, estimulada pela OMS, a Anvisa publicou o Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS) em 2013, com atualizações recentes que objetivam, além de desenvolver ações estratégicas para redução de IRAS, também abordar ações para redução de AMR (ANVISA, 2021a).

Uma ação prevista pelo PNPCIRAS para redução de AMR foi a publicação da Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, em 2017, com o objetivo de incentivar e instruir a implementação do Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA), também conhecido como *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP), em serviços de saúde brasileiros (ANVISA, 2023). Este programa se define como “uma abordagem multifacetada que inclui políticas, diretrizes, vigilância da

prevalência-padrões de resistência e do consumo de antimicrobianos, além de educação e auditoria de seu uso”, em instituições de saúde (ANVISA, 2021b).

Por definição, o PGA é um programa multidisciplinar, no qual são desenvolvidas atividades relevantes, focando em resultados favoráveis, para vários setores em uma instituição. Nesse contexto, a farmácia hospitalar atua dando suporte à equipe assistencial abordando iniciativas que perpassam a indicação, a segurança, a efetividade e a comodidade para o uso otimizado do antimicrobiano e maior segurança para o paciente. Dentre estas ações estão as sugestões de terapia sequencial, otimização de doses, avaliação de possíveis eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e auditoria prospectiva de prescrições, além de conscientizar equipes quanto ao uso racional de medicamentos (ANVISA, 2023; PARENTE; MORTON, 2018). Validando a importância dos farmacêuticos neste contexto, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) enfatizou a importância da interação entre médicos e farmacêuticos para o sucesso dos PGA, além de sugerir a designação de um farmacêutico como co-líder para apoiar a implementação do programa, além de apoiar a gestão e resultados do mesmo (CDC, 2019b; WONG et al., 2021).

Dentre as ações prioritárias descritas no PGA para otimização do uso de antimicrobianos, além de medidas restritivas e auditoria da prescrição de antimicrobianos, está a utilização de protocolos para as principais síndromes clínicas (ANVISA, 2023). Para que protocolos sejam adequados à determinada instituição, é essencial que a elaboração e implementação seja baseada em evidências científicas, considerando os perfis epidemiológicos e microbiológicos institucionais, uma vez que a epidemiologia é altamente variável entre instituições e até entre setores hospitalares, bem como a definição de medidas restritivas. Além da importância da epidemiologia na elaboração de protocolos, faz-se importante também na educação em saúde das equipes multidisciplinares. Os profissionais devem conhecer a epidemiologia hospitalar, para melhores escolhas de antimicrobianos, principalmente em terapias empíricas (ANVISA, 2023; PAHO, 2021).

Com a implementação de PGA em todo o mundo, estudos puderam demonstrar resultados positivos em relação à redução da prevalência de microrganismos multirresistentes nas instituições. Em estudo que objetivava avaliar os impactos de intervenções farmacêuticas em um PGA, a redução na identificação de *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes à fluoroquinolonas foi associada à redução no consumo desta classe de antimicrobianos,

sugerindo que o maior controle no consumo de antimicrobianos pode ser um dos fatores associados a redução na identificação de microrganismos multirresistentes (WANG et al., 2019).

A implementação de medidas específicas, como protocolos de terapia empírica também é capaz de gerar resultados positivos como foi demonstrado em estudo conduzido na Itália que concluiu que após a implementação do protocolo, houve redução significativa nos casos de KPC em isolados em infecções de corrente sanguínea (CORCIONE et al., 2021). Além do impacto positivo na disseminação de MDRO, a implementação do PGA demonstra redução no tempo de internação de pacientes, bem como redução nas taxas de mortalidade e readmissão (NATHWANI et al., 2019).

Também está descrito nos planos de implementação do PGA, o monitoramento e avaliação da efetividade da implementação de novos serviços, sendo necessário que haja notificações e vigilância de informações para análise de resultados. Assim, em 2015, a OMS lançou o Sistema Mundial de Vigilância da Resistência e da Utilização dos Antimicrobianos (GLASS, da sigla em inglês para *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System*). O sistema sugere meios de avaliação de dados. Para o acompanhamento e gestão do consumo de antimicrobianos, é sugerida a classificação AWaRe (*Access, Watch, Reserve*) como estratégia que pode ser utilizada para fixar metas, avaliar efeitos das atividades de *Stewardship* e vigilância (WHO, 2020). A classificação AWaRe foi definida pela OMS e classifica os antimicrobianos em três categorias de acordo com sua toxicidade e potencial de induzir resistência, principalmente. As categorias são acesso, alerta e reserva e a adoção da classificação é recomendada para melhorias no uso de antimicrobianos no PGA. (ANVISA, 2023; WHO, 2022b)

Por fim, diante da preocupação global com a disseminação de MDRO, principalmente em IRAS, e a necessidade de otimizar o uso de antimicrobianos, faz-se importante, além de desenvolver e implementar programas como o PGA em hospitais, traçar melhorias de acordo com a realidade institucional. Por isso, conhecer a epidemiologia local pode auxiliar no aperfeiçoamento de processos definidos pelo PGA e como resultado, reduzir a incidência de microrganismos relevantes e clinicamente preocupantes como *K. pneumoniae* e outras bactérias do gênero.

1. OBJETIVOS

1.1. Objetivo geral

Descrever o perfil de resistência de *Klebsiella sp.* em um hospital de ensino e propor um conjunto de intervenções para otimizar o manejo, controle e prevenção de infecções causadas por MDRO.

1.2. Objetivos específicos

- Determinar a incidência de isolados de *Klebsiella sp.* multissensíveis e multirresistentes;
- Determinar a incidência de isolados de *Klebsiella sp.* resistentes à carbapenêmicos e produtores de ESBL;
- Descrever o perfil de susceptibilidade à antimicrobianos de microrganismos resistentes à carbapenêmicos e produtores de ESBL;
- Descrever os sítios de infecção em que houve coletas de amostras com identificação de *Klebsiella sp.*;
- Identificar o perfil de susceptibilidade dos microrganismos isolados em cada sítio de infecção;
- Identificar pontos críticos na epidemiologia de *K. sp.*;
- Propor um conjunto de intervenções para mitigar os pontos definidos como críticos na epidemiologia local de *K. sp* com intervenções prioritárias para melhorar o uso de antimicrobianos definidas pelo CDC e pela Anvisa.

2. MÉTODOS

2.1. Tipo de estudo e caracterização do Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA)

Foi realizado um estudo transversal com coleta retrospectiva de dados laboratoriais e de gestão hospitalar relacionados a pacientes de um hospital público e de ensino do Estado de Minas Gerais, região sudeste do Brasil. Esse hospital possui 420 leitos e é referência para aproximadamente 1,5 milhão de habitantes, sendo atendidas na instituição cerca de 82,6 mil pessoas por ano. Os atendimentos abrangem média e alta complexidade de especialidades clínicas, cirúrgicas, materno-infantis e urgência/emergência traumatológica e não traumatológica, sendo porta aberta 24h, e atendimento 100% SUS.

Para o controle do uso de antimicrobianos e prevenção de IRAS, a instituição conta com apoio multidisciplinar e de setores hospitalares como Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), Farmácia Hospitalar (FH) e Laboratório de Microbiologia (LM). Estes, dentre diversas atuações, desempenham funções direcionadas à implementação do PGA que tem acontecido gradativamente. Ações para melhorar o uso de antimicrobianos estão dentre os componentes essenciais do PGA (ANVISA, 2023). A instituição possui protocolos clínicos que abordam as principais síndromes clínicas, audita prescrições de antimicrobianos retrospectivamente e adota medidas restritivas de uso para alguns antimicrobianos.

A primeira dose de antimicrobianos de uso restrito, como ceftazidima/avibactam, tigeciclina e polimixina B, é dispensada imediatamente após prescrição, sendo avaliadas a indicação, segurança, efetividade e comodidade posteriormente. Após avaliação, é decidido quanto a manter ou suspender a terapia com determinado medicamento. A autorização para a dispensação das doses posteriores de antimicrobianos de uso restrito poderia ser realizada por farmacêuticos, mas também pelos profissionais que compõem o SCIH, uma vez que não há farmacêutico dedicado a funções exclusivas do PGA.

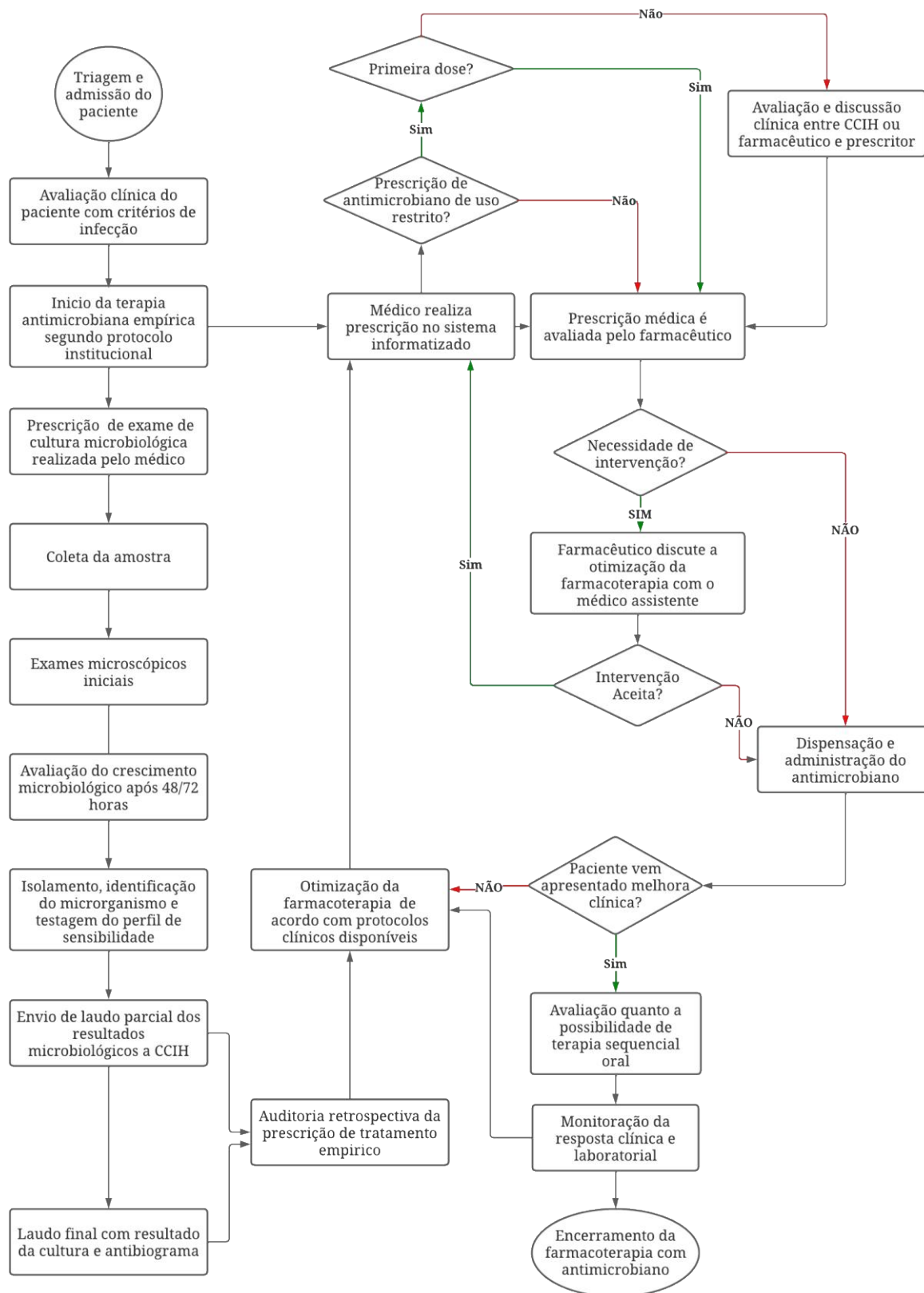
As auditorias retrospectivas são feitas pelo SCIH a partir de prontuários eletrônicos, relatórios personalizados e relatórios diários enviados pelo LM contendo resultados parciais e finais de culturas realizadas. Com tais resultados, em caso de intervenções necessárias, o contato é feito

com os prescritores por meio de aplicativo instantâneo de mensagens e/ou telefone. A cada seis meses é conduzida uma reunião com as equipes multiprofissionais a fim de orientar sobre o uso de antimicrobianos no período avaliado por meio de indicadores de consumo, aumento ou redução da identificação de algum microrganismo específico e outras situações relevantes sobre a prescrição e uso de antimicrobianos.

Conforme previsto no PGA, ações realizadas por farmacêuticos com foco na otimização do uso de antimicrobianos também são realizadas na instituição. Durante as revisões de farmacoterapia são conferidas as indicações - considerando o microrganismo e teste de sensibilidade, se houver - avaliadas as doses prescritas, interações medicamentosas, incompatibilidades na administração, tempo de infusão, dosagem sérica para monitorização terapêutica de alguns agentes, tempo adequado de tratamento e detecção de possíveis problemas relacionados ao uso de antimicrobianos, além de sugestões de alteração de terapia intravenosa para oral e desospitalização. Tais avaliação são realizadas com apoio de um software de inteligência artificial para farmácia clínica, o NoHarm[®]. Assim, como intervenções necessárias no processo de auditoria, há comunicação com prescritor para avaliação da prescrição.

A **figura 1** demonstra o fluxo do uso de antimicrobianos na instituição desde a suspeita infecciosa até o fim da terapia antimicrobiana.

Figura 1 – Fluxo do uso de antimicrobianos



Fonte: Adaptado de FONSECA MEDEIROS et al., 2023

2.2. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo amostras biológicas de pacientes, desde neonatos a idosos, coletadas entre agosto de 2019 e julho de 2023 em sítios diversos e que tiveram identificação de *Klebsiella sp.* Foram excluídas das análises as amostras de mesmo paciente coletadas por duas ou mais vezes durante o mesmo período de internação, sendo considerado para análise de dados somente a primeira amostra coletada. Amostras de vigilância também foram excluídas.

2.3. Dados microbiológicos

As amostras biológicas coletadas foram submetidas à análise laboratorial que identificou os isolados de *Klebsiella sp.* e seus respectivos perfis de susceptibilidade a partir da análise realizada pelo sistema de identificação microbiana automatizado, VITEK® 2 compact (Biomérieux, França). As amostras foram coletadas de aspirado traqueal, fragmentos de tecido, minibal, ponta de cateter central ou umbilical, sangue e urina. Amostras de fragmentos ósseos, líquidos abdominais e peritoneais, líquor e secreção de ferida foram definidas como “outros materiais”.

Figura 2 – Sistema de identificação microbiana automatizado (VITEK® 2 compact)



Fonte: Biomérieux, França

A susceptibilidade dos isolados de *Klebsiella sp.* foi testada para os seguintes antimicrobianos: amicacina, amoxicilina/clavulanato, cefepima, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, ertapenem, gentamicina, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam, polimixina B, sultametoxazol/trimetoprima e tigeciclina.

O VITEK[®] 2 *compact* conta com cartões contendo uma seleção de antimicrobianos a serem testados. Os cartões são selecionados de acordo com o patógeno e o sítio de infecção, sendo o cartão AST-N238 o padronizado para testes de susceptibilidade em *Enterobacteriaceae* provenientes, principalmente, de amostras de urina. Testes para tigeciclina, imipenem, polimixina e ceftazidima pertencem a outro cartão, o AST-N239, que foi utilizado para testes em outros sítios de infecção, como sangue. A seleção de antimicrobianos que compõem cada um dos cartões do aparelho automatizado segue as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*.

Figura 3 – Cartões para teste de susceptibilidade do VITEK[®] 2 *compact*



Fonte: Biomérieux, França

Os valores da Concentração Inibitória Mínima (CIM) foram avaliados seguindo tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs também definidas pelo CLSI. O sistema operacional do VITEK[®] 2 *compact* realiza atualizações contínuas de acordo com alterações nas diretrizes do CLSI. Os isolados foram classificados como resistentes, sensíveis e intermediários, sendo os intermediários considerados como resistentes para análise. Para o teste de susceptibilidade a polimixina B, o atual padrão-ouro definido pelo CLSI é a microdiluição em caldo. Tal teste ainda não é adotado na instituição como rotineiro por ser laborioso e alto valor agregado. O

teste adotado para avaliação da susceptibilidade à polimixina segue sendo o sistema informatizado (CLSI, 2019)

2.4. Variáveis e coleta de dados

Foram considerados MDRO os isolados que apresentaram, nos testes de susceptibilidade, resultados indicando resistência a pelo menos um representante de pelo menos três classes de antimicrobianos, sendo suas classes definidas pelo nível 3 do ATC/DDD *index* 2023 (CDC, 2019a). Os isolados não susceptíveis a qualquer um dos carbapenêmicos analisados, foram definidos como *Klebsiella sp.* resistentes a carbapenêmicos (CR-*K.sp.*). Já os isolados resistentes à ceftriaxona foram definidos como *Klebsiella sp.* produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL-*K.sp.*) (CDC, 2015; IDSA, 2023).

As taxas de incidência de infecções semestrais causadas por CR-*K.sp.*, ESBL-*K.sp.* e microrganismos sensíveis (MS-*K.sp.*), foi determinada pela seguinte fórmula: (ANVISA, 2023)

$$\frac{\text{Número de infecções por determinada bactéria}}{\text{Pacientes – dia}} \times 1000$$

Pacientes-dia foram definidos pela soma do total de pacientes internados na instituição a cada dia no período de tempo de análise. O cálculo da incidência de infecções por microrganismos resistentes a cada um dos antimicrobianos analisados foi realizado também por períodos semestrais, sendo janeiro a junho o 1º semestre e julho a dezembro o 2º semestre de cada ano.

A frequência relativa foi calculada a partir da razão entre isolados resistentes a cada um dos antimicrobianos e o total de amostras testadas para tal antimicrobiano. Os sítios de infecção foram definidos a partir do local de coleta da amostra biológica.

Os dados laboratoriais foram processados via programa informatizado de gestão laboratorial Matrix® e as taxas de pacientes-dia foram extraídos do programa informatizado de gestão hospitalar MV2000i® e MVSOUL®. O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes do

Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) que orienta a execução de estudos transversais.

2.5. Otimização de ações do PGA

Com base nos dados epidemiológicos apresentados neste estudo, foram definidos pontos críticos. As intervenções propostas visam mitigar esses pontos. As propostas de intervenção foram baseadas nas "Intervenções Prioritárias para Melhorar o Uso de Antibióticos" definidas pelo CDC. Essas intervenções foram adaptadas e propostas pela Anvisa em uma diretriz nacional e incluem intervenções a serem realizadas por equipes multidisciplinares e também por farmacêuticos (ANVISA, 2023; CDC, 2019b). Algumas dessas atividades já são desenvolvidas pela instituição, como supracitado, logo neste trabalho foram abordadas ações de otimização e intensificação destas ações diante da realidade organizacional e epidemiológica. As sugestões de intervenções para mitigar os pontos críticos pré definidos foram baseados na literatura científica atual. A efetividade das intervenções propostas não foram avaliadas neste estudo.

2.6. Análise estatística

Variáveis categóricas foram descritas com frequências absolutas e relativas. Variáveis numéricas foram descritas com mediana e intervalo interquartil. Diferenças de medianas foram avaliadas com teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. Associações entre variáveis categóricas foram exploradas com testes de qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher respeitando as suposições dos testes. As estimações de tendências de variáveis numéricas ao longo do tempo foram realizadas com regressão polinomial local *loess* (*locally estimated scatterplot smoothing*) utilizando a função `geom_smooth` do pacote `ggplot2`. Todas as análises foram realizadas no programa R versão 4.2.1. O nível de significância foi de 5%.

2.7. Aprovação ética

O protocolo do estudo foi aprovado pela CAPPE-HRTN, sob a égide do parecer 44/2020. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG (CAAE: 54060321.8.0000.5149). Todos os dados foram analisados de modo agregado, tratando-se de dados secundários, consultas a sistemas informatizados eletrônicos e outros dados institucionais sem documentação em banco de dados que possibilite a identificação individual do paciente. Dessa forma, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para pacientes foi dispensado. Os pesquisadores assinaram o termo de compromisso de utilização de dados (TCUD). A aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG consta no Anexo A.

3. RESULTADOS

Artigo a ser submetido ao periódico *International Journal of Clinical Pharmacy* (ISSN 2210-7702); fator de impacto: 2,4 (JCR 2022); Qualis CAPES A1.

Susceptibility profile of *Klebsiella sp.* and optimization of antibiotic therapy based on the Antimicrobial Stewardship Program: A cross-sectional study

Ana Flávia Figueiró de Souza ¹

Renan Pedra de Souza ²

Camila Pacheco Silveira Martins da Mata ³

Edna Marilea Meireles Leite ³

Simony da Silva Gonçalves ³

Gabriel Freitas Nunes Moreira ¹

Amanda Fonseca Medeiros ^{3,4}

Caryne Margotto Bertollo ¹

Maria Auxiliadora Parreiras Martins ^{1,3,4}

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil.

² Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil.

³ Hospital Risoleta Neves Tolentino, R. das Gabirobas 1, Bairro Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, 31744-012, Brazil

⁴ Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil.

*Correspondence: Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brasil. E-mail: auxiliadorapmartins@hotmail.com

Abstract

Background: The World Health Organization recommends implementing the Antimicrobial Stewardship Program and optimizing its interventions to contain the spread of multidrug-resistant organisms, including *Klebsiella sp.* These organisms are significant clinical and epidemiological pathogens.

Aim: To propose a bundle foreseen in the Antimicrobial Stewardship Program to optimize the use of antimicrobials based on the resistance profile of *Klebsiella sp.*

Method: A cross-sectional study was conducted in a Brazilian hospital from August 2019 to July 2023. *Klebsiella sp.* isolates identified in specimens were included in the study and after susceptibility testing. Isolates were defined as carbapenem-resistant, extended-spectrum β -lactamase producers and multi-sensitive microorganisms. Based on epidemiological data on incidence and relative frequency, interventions were proposed to optimize the use of antimicrobials.

Results: Of all the isolates, 40% were defined as carbapenem-resistant and 52% as extended-spectrum β -lactamase producers. An increase in the incidence of infections with microorganisms resistant to polymyxin and tigecycline was observed. However, these antimicrobials, along with amikacin, had the lowest resistance rates. High frequencies of multidrug-resistant microorganisms were identified in blood and catheter specimens. To prioritize the use of amikacin as an aminoglycoside, reduce the emergence of resistance to polymyxin and tigecycline, and reduce the incidence of carbapenem-resistant and extended-spectrum β -lactamase producers *Klebsiella sp.* was defined as critical points. Interventions such as replacing gentamicin with amikacin in facility-specific treatment guidelines, implementing "handshake" stewardship, and intensifying interventions related to switching from intravenous to oral therapy were suggested.

Conclusion: Understanding epidemiology is critical to developing local Antimicrobial Stewardship Program improvement strategies.

Keywords: *Klebsiella* Infections; Antimicrobial Stewardship; Patient Safety; Pharmaceutical Services; Clinical Protocols; Drug Resistance, Microbial

Impact statements

- Considering the susceptibility profile, there has been an increase in the incidence of carbapenem-resistant and extended-spectrum β -lactamase producers *Klebsiella sp.* infections and a decrease in the therapeutic options for such infections.
- Aminoglycoside (e.g. amikacin) should be included in facility-specific treatment guidelines to treat infections at prevalent *Klebsiella sp.* sites is amikacin;
- “Handshake” stewardship can help reduce polymyxin and tigecycline use and the incidence of carbapenem-resistant Gram-negative infections;
- Intravenous-to-oral switching can help reduce the incidence of isolates in blood, umbilical, and central catheters.

Introduction:

Klebsiella sp. (*K. sp.*) are opportunistic *Enterobacteriaceae* commonly associated with healthcare-associated infections (HAIs) in diverse sites, being most prevalent in the urinary tract, respiratory and bloodstream infections [1-3]. The treatment of infections caused by *Klebsiella sp.* has been progressively hampered by the worldwide spread of multidrug-resistant organisms (MDRO). *Klebsiella pneumoniae* is one of the primary pathogens producing extended-spectrum β -lactamase (ESBL). The use of carbapenems to treat infections caused by this microorganism has been defined as one of the factors for the emergence and spread of carbapenem-resistant *enterobacterales* (CRE) [2,4].

Due to the dissemination and clinical importance of CRE and ESBL producers, the World Health Organization (WHO) has defined these bacteria as critical priority microorganisms for the development of new antimicrobials[5]. The limited therapeutic options for infections caused by MDRO require the use of more toxic drugs and higher doses, compromising patient safety. Moreover, infections caused by MDRO also increase the length of stay, especially in Intensive Care Units (ICUs), raising the risk of new infections [1,6].

Strategies to promote the appropriate use of antimicrobials to reduce the selective pressure for the emergence of antimicrobial resistance (AMR) and improve patient safety are essential. Therefore, as part of the initiatives to combat AMR and reduce the spread of MDRO, the WHO has been recommending the implementation of Antimicrobial Stewardship Programs (ASP) aiming to optimize the use of antimicrobials in healthcare institutions [7,8].

Evaluating local epidemiology is one of the principles of ASP that could promote a more targeted use of antimicrobials. So far, the assessment of susceptibility trends is scarce in Brazil, reinforcing the need for proposals to optimize antimicrobial therapy and, consequently, reduce the spread of MDRO. Thus, it would be helpful for healthcare organizations to evaluate the epidemiology of *K. sp.* and its resistance profile.

Aim

To describe the resistance profile of *K. sp.* in a hospital and to propose a bundle of interventions to optimize the prevention, management, and control of infections caused by MDRO.

Ethics approval

The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 54060321.8.0000.5149). The informed consent form was waived due to the aggregate data analysis.

Method

Study design and characterization of the Antimicrobial Stewardship Program (ASP)

A cross-sectional study was conducted with retrospective data collection at a public teaching hospital in Minas Gerais, in Southeastern Brazil. The study hospital has 420 beds and provides medium and high complexity care in clinical, surgical, polytrauma emergencies, and maternal and child care. Data were collected from August 2019 to July 2023.

To control the use of antimicrobials and prevent HAIs, the institution relies on multidisciplinary support and hospital departments, such as the hospital infection control committee (HICC), the hospital pharmacy (HP), and the diagnostic support laboratory (DSL). The ASP in the hospital is in progress. It has a high proportion of core elements to improve the use of antimicrobials in compliance with national and international guidelines, such as facility-specific treatment guidelines, preauthorization, and, retrospective auditing, among others detailed in another publication [7].

Inclusion and Exclusion Criteria

The study analyzed specimens of *K. sp* obtained from patients of all ages, ranging from neonates to the elderly, and from multiple sites of infection. When multiple specimens were collected from the same patient during the same period of hospitalization, only the first specimen obtained was considered for analysis. Surveillance specimens were excluded.

Microbiology Data

Specimens were subjected to laboratory analysis. The identification of the *K. sp* isolates and their respective susceptibility profiles was based on analyses performed by the automated microbial identification system, VITEK[®] 2 compact (Biomérieux, France). The susceptibility of the *K. sp* isolates was tested for the following antimicrobials: amikacin, amoxicillin/clavulanate, cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, ertapenem, gentamicin, imipenem, meropenem, piperacillin/tazobactam, polymyxin B,

sulfamethoxazole/trimethoprim and tigecycline. Susceptibility to imipenem, polymyxin B, and tigecycline was primarily tested using different urine specimens.

The selection of the antimicrobials to be analyzed and the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values of these drugs, were defined according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tables for interpreting MICs breakpoint. The isolates were classified as resistant, sensitive, and intermediate. For data analysis in this study, intermediate isolates were considered resistant [9].

Variables and Data Extraction

Isolates were considered MDRO if their susceptibility tests showed results indicating resistance to at least one representative of at least three classes of antimicrobials [10]. Isolates that were not susceptible to any of the carbapenems analyzed were defined as carbapenem-resistant *Klebsiella sp* (CR-*K.sp*). Isolates resistant to ceftriaxone were defined as Extended-Spectrum β -lactamase producers (ESBL-*K.sp*) [11,12].

The six-month incidence rates of infections caused by CR-*K.sp*, ESBL-*K.sp*, and multisensitive *Klebsiella sp*. (MS-*K.sp*) were determined using the following formula [13]

$$\frac{\text{Number of infections by a certain bacteria}}{\text{Patient – day}} \times 1000$$

The incidence of resistance to each of the antimicrobials analyzed was calculated on a six-monthly basis. To calculate the relative frequency, the number of isolates resistant to each antimicrobial was used, and the value was divided by the number of isolates tested. The infection sites were defined based on the specimen origin. The laboratory data was compiled using the Matrix[®] laboratory management software, and the patient-day rate was extracted from the MV2000i[®] hospital management software.

Optimization of ASP interventions

Based on the epidemiological data presented in this study, critical points have been defined. The proposed interventions aim to mitigate these points. The intervention proposals were based on the "Priority Interventions to Improve Antibiotic Use" defined by the Center for Disease Control (CDC). These interventions have been adapted and proposed by Anvisa in a national guideline and include interventions to be carried out by multidisciplinary teams as well as by pharmacists [13,14]. The effectiveness of the proposed interventions is defined in the current scientific literature. It was not evaluated in this study.

Statistical Analysis

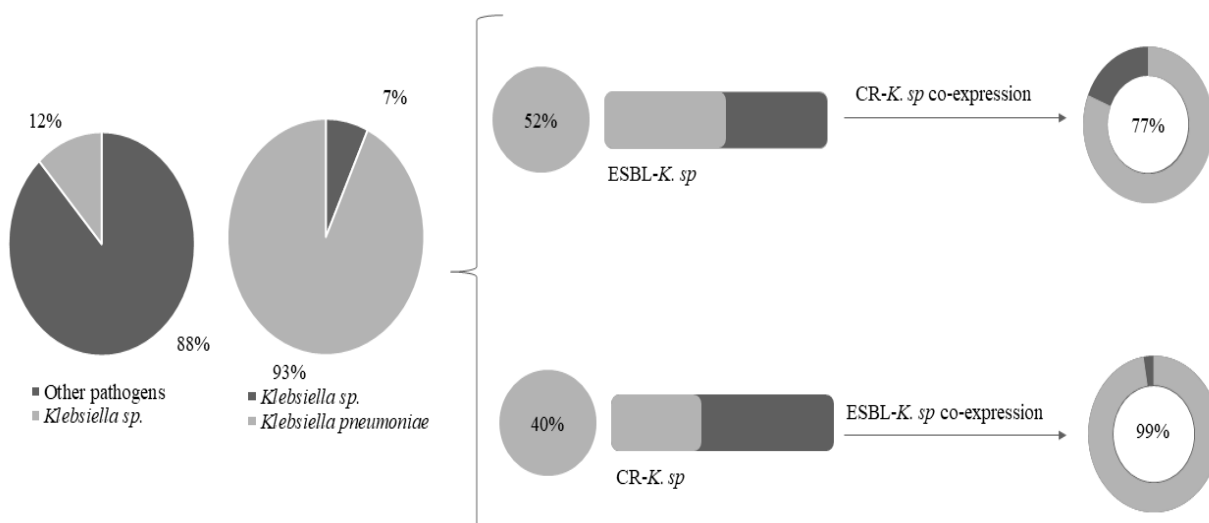
Categorical variables were described with absolute and relative frequencies. Numerical variables were described with median and interquartile range. Differences in medians were assessed using the Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test. Associations between categorical variables were explored using Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test, respecting the test's assumptions. Estimates of trends in numerical variables over time were carried out with local loess polynomial regression (locally estimated scatterplot smoothing) using the `geom_smooth` function in the `ggplot2` package. All the analyses were carried out in the R program version 4.2.1. The significance level was 5%.

Results

Frequency of Klebsiella sp. isolates

During the study analysis, 18841 specimens were isolated and 2210 (12%) were identified as *K. sp.* Of these, 2046 (93%) were *K. pneumoniae*. Of the total *K. sp.*, 40% were CR-*K. sp.*, 52% were ESBL-*K. sp.* and 53% were considered MDRO. Of the CR-*K. sp.* isolates, 99% were ESBL-*K. sp.* and 77% of the ESBL-*K. sp.* isolates expressed carbapenem resistance genes. Due to the co-expression of resistance genes among the isolates, the sum of the values of the relative frequencies between CR-*K. sp.*, ESBL-*K. sp.* and MS-*K. sp.* does not result in 100%. (**Figure 1**)

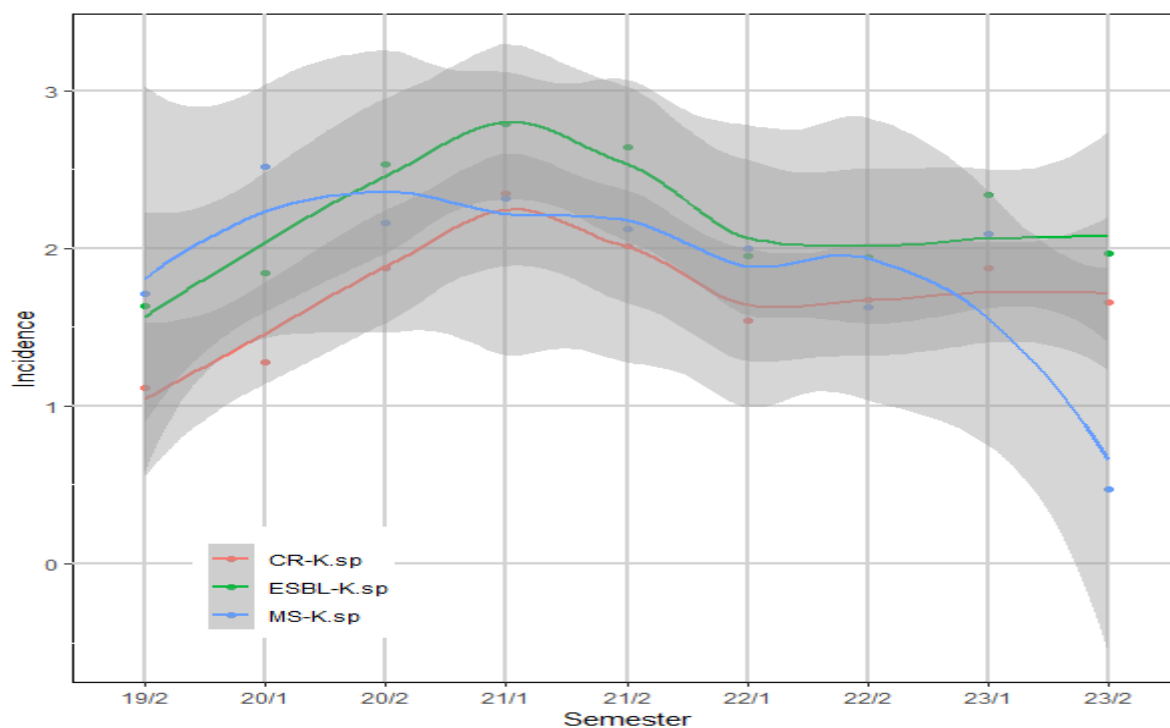
Figure 1 - Distribution of pathogen isolates in terms of species and resistance phenotype



Carbapenem-resistant *Klebsiella sp.* (CR-*K. sp.*); Extended-Spectrum β -lactamase producers (ESBL-*K. sp.*)

As for the incidence of infections caused by these pathogens, a peak was identified in the ESBL-*K. sp.* and CR-*K. sp.* time series in the first six months of 2021. From the last six months of 2020, the incidence of ESBL-*K. sp.* exceeded that of MS-*K. sp.* (Figure 2).

Figure 2 - Distribution of the incidence of infections by *Klebsiella sp.*

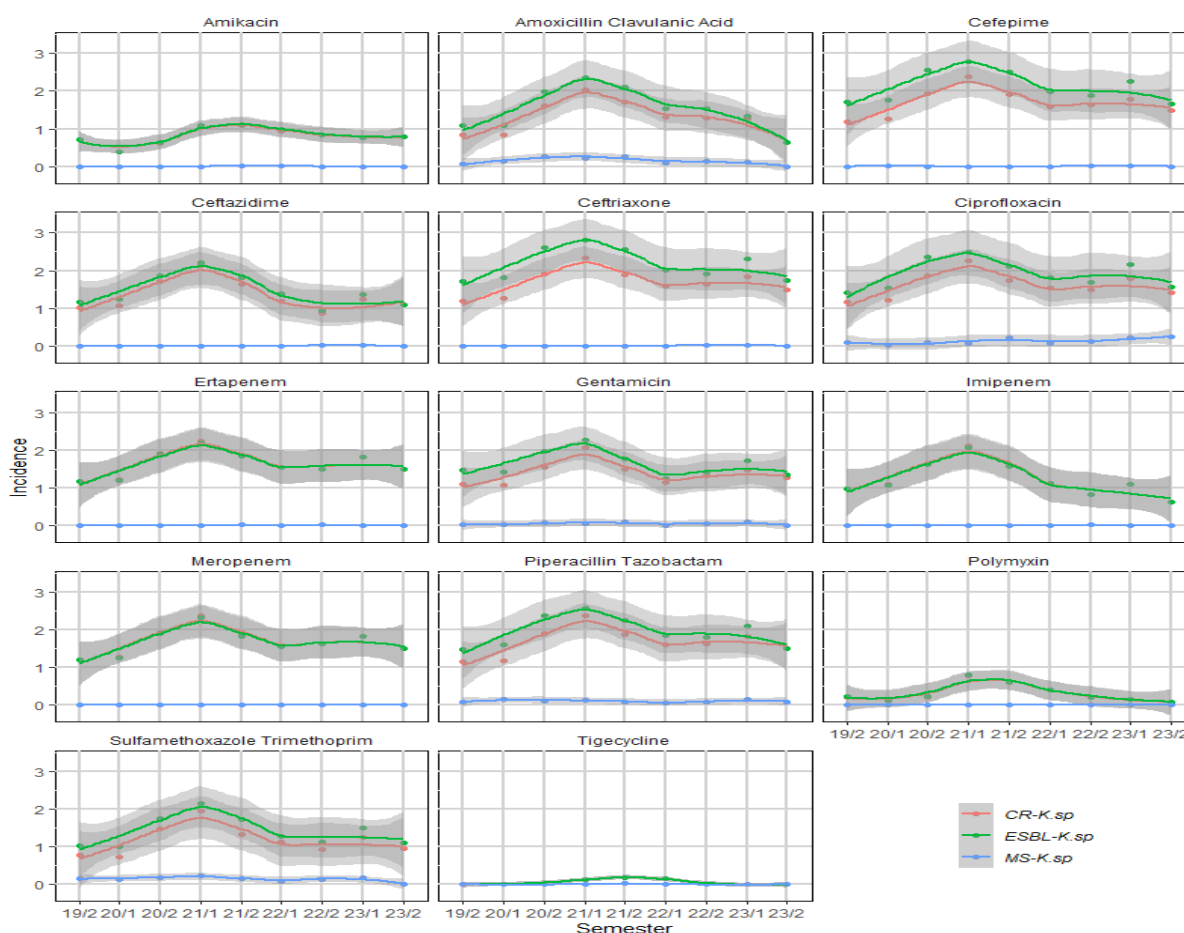


The values on the vertical axes correspond to the incidence of infections by ESBL-*K.sp*, CR-*K.sp*, and MS-*K.sp* when the ratio between the absolute value of infections and the number of patient-days per semester is multiplied by one thousand. Multiplication by one thousand is recommended by the Brazilian Health Regulatory Agency.

Susceptibility profile of the isolates

The incidence of infections caused by resistant bacteria increased between the last six months of 2019 and the first six months of 2021, when it peaked. The incidence of infections caused by pathogens resistant to amikacin, polymyxin, and tigecycline remained lower in ESBL-*K.sp* and CRE-*K.sp* isolates. (Figure 3)

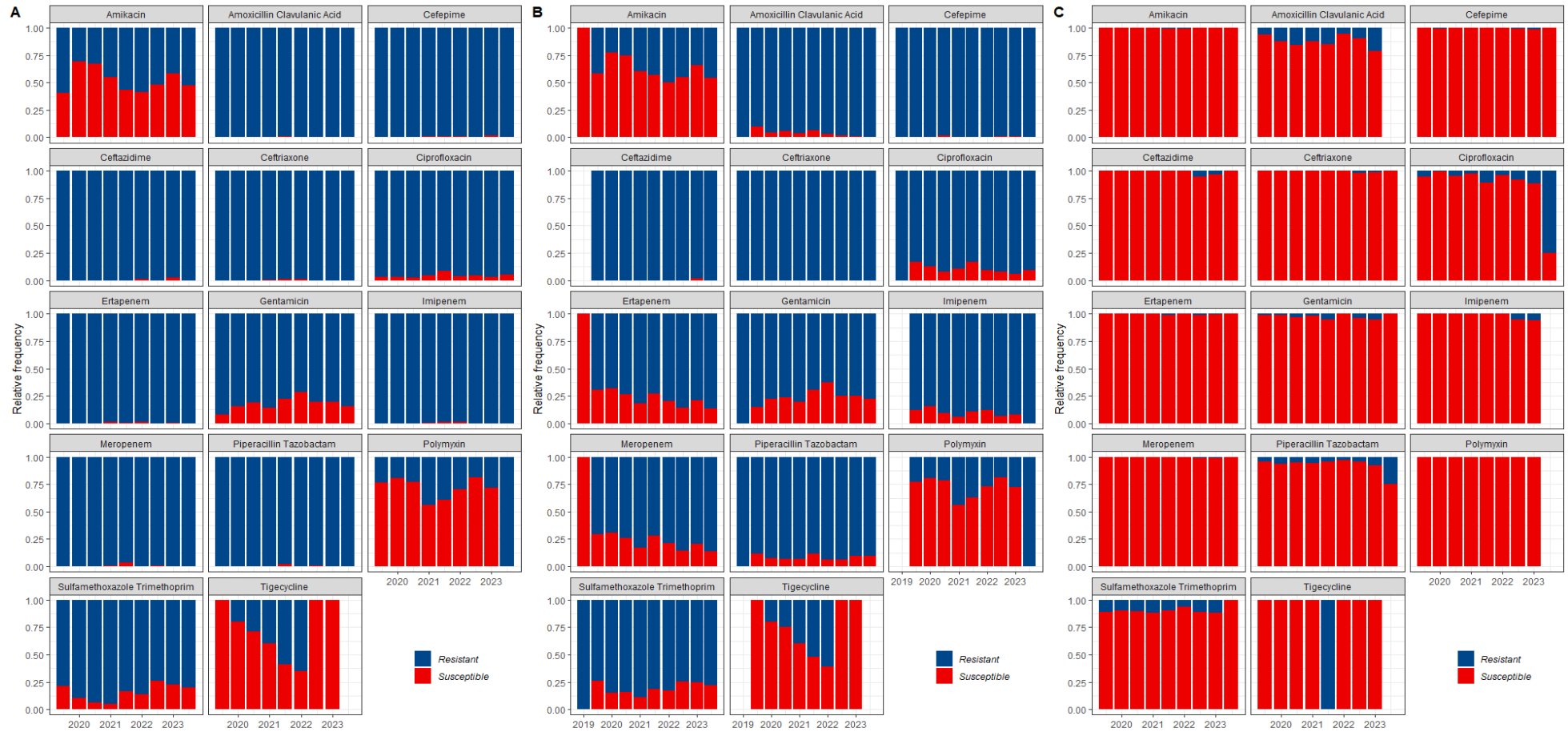
Figure 3 - Distribution of antimicrobial resistance incidence rates



The values on the vertical axes correspond to the incidence of infections by microorganisms resistant to each of the antimicrobials tested when the ratio between the absolute value of infections and the number of patient-days per semester is multiplied by one thousand. Multiplication by one thousand is recommended by the Brazilian Health Regulatory Agency. To graph the incidence of infections resistant to some of the antimicrobials tested, the curves overlapped.

Among the ESBL-*K.sp*, 57% were also resistant to imipenem and 77% to meropenem and ertapenem. High resistance to penicillins associated with β -lactamase inhibitors, such as amoxicillin/clavulanate (96%) and piperacillin/tazobactam (92%), was also identified. Among CR-*K.sp*, overall antimicrobial resistance rates exceeded 80% for most of the antimicrobials tested, except for amikacin (47%), tigecycline (40%), and polymyxin (31%). Polymyxin showed increasing resistance rates, ranging from 23% to 39% between the last six months of 2019 and 2021, while tigecycline recorded a 65% resistance rate in the first six months of 2022. All isolates classified as CR-*K.sp* were resistant to a combination of penicillins and β lactamase inhibitors (**Figure 4**)

Figure 4 - Distribution of antimicrobial resistance according to phenotypic characteristics



A - CR-*K.sp* B - ESBL-*k.sp* C - MS-*K.sp*

Distribution of specimens by infection site

Regarding the site of infection, 60% of specimens that contained *K.sp* were urine, and most isolates from this infection site were MS-*K.sp* (65%). The blood and central catheter (CC) or umbilical catheter (UC) specimen, although less frequent than urine, contained CR-*K.sp* and ESBL-*K.sp* more frequently throughout the analysis period. This data is evidenced in **Table 1**.

*Critical points in *K. sp* epidemiology and ASP optimization*

The high incidence of ESBL-*K.sp* and CR-*K.sp* infections, the increased incidence of infections caused by CR-*K.sp* to polymyxin and tigecycline, the higher incidence of infections by gentamicin-resistant microorganisms when compared to amikacin and the high frequency of infections by multidrug-resistant microorganisms in blood specimens and central and umbilical catheters were defined as critical points. To mitigate the critical points defined according to the local epidemiology of *K.sp*, interventions related to the intensification of prospective audit and feedback and updating of facility-specific treatment guidelines were proposed as interventions carried out by multidisciplinary teams, including pharmacists. Interventions related to dose optimization and adjustment and IV-to-oral switch (IVOS) were also proposed to be carried out by teams of pharmacists. **Figure 5** shows the relationship between the defined critical points and the proposed intervention based on the current literature.

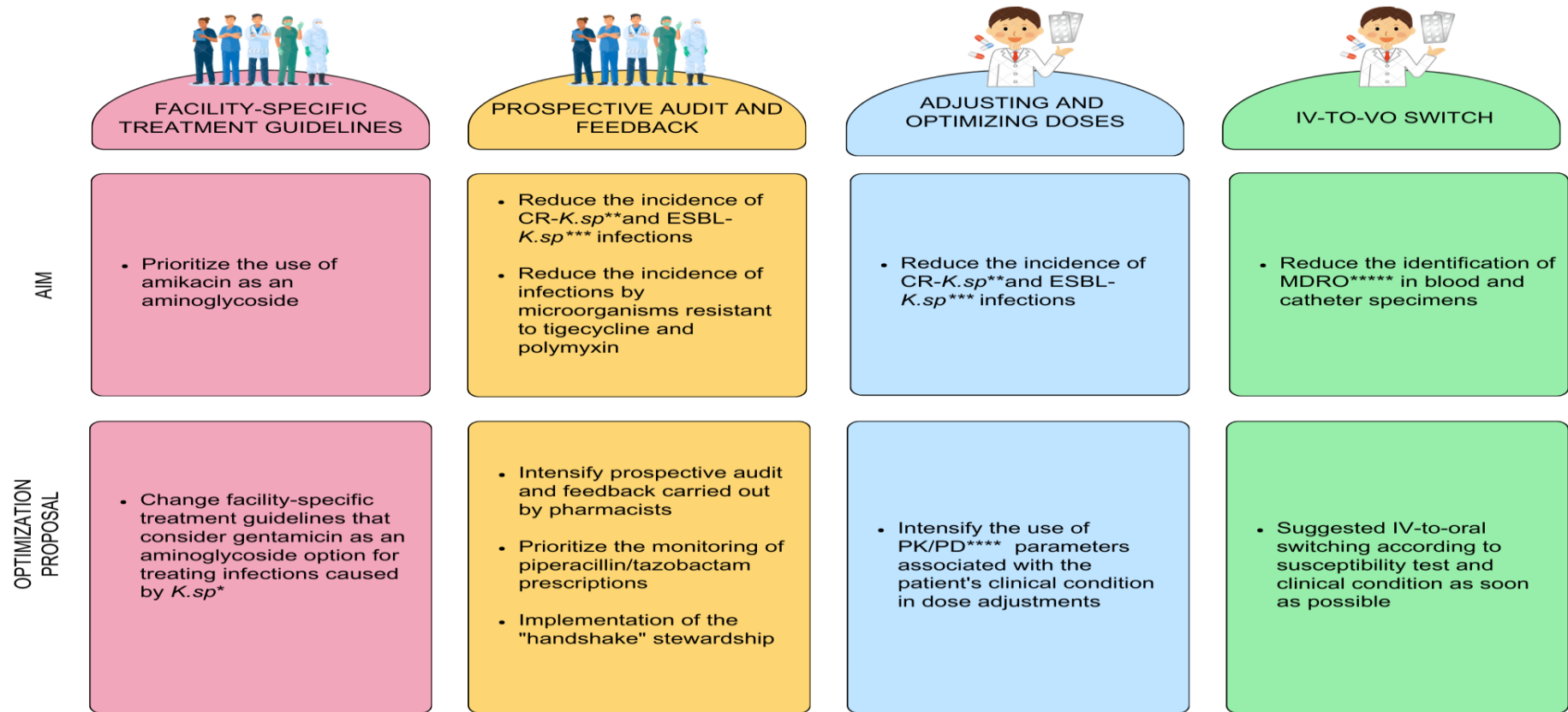
Table 1 - Distribution of infection sites and characteristics of microorganisms

	Overall	2019/1	2020/1	2020/2	2021/1	2021/2	2022/1	2022/2	2023/1	2023/2
MS-<i>K-sp</i> *	n=1045	n=93	n=140	n=127	n=146	n=142	n=134	n=112	n=147	n=4
Urine	741 (71%)	64 (69%)	86 (61%)	90 (71%)	108 (74%)	102 (72%)	95 (71%)	86 (77%)	107 (73%)	3 (75%)
Skin and soft tissue	53 (5.1%)	7 (7.5%)	9 (6.4%)	12 (9.4%)	7 (4.8%)	4 (2.8%)	6 (4.5%)	3 (2.7%)	5 (3.4%)	0 (0%)
Blood	73 (7.0%)	5 (5.4%)	11 (7.9%)	7 (5.5%)	12 (8.2%)	9 (6.3%)	9 (6.7%)	8 (7.1%)	11 (7.5%)	1 (25%)
Lung	87 (8.3%)	6 (6.5%)	14 (10%)	8 (6.3%)	11 (7.5%)	16 (11%)	12 (9.0%)	8 (7.1%)	12 (8.2%)	0 (0%)
CC** or UC***	19 (1.8%)	4 (4.3%)	3 (2.1%)	4 (3.1%)	1 (0.7%)	0 (0%)	2 (1.5%)	2 (1.8%)	3 (2.0%)	0 (0%)
Other materials	52 (5.0%)	7 (7.5%)	10 (7.1%)	6 (4.7%)	5 (3.4%)	8 (5.6%)	10 (7.5%)	2 (1.8%)	4 (2.7%)	0 (0%)
Tracheal aspirate	20 (1.9%)	0 (0%)	7 (5.0%)	0 (0%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)	0 (0%)	3 (2.7%)	5 (3.4%)	0 (0%)
ESBL-<i>K.sp</i>	n=1145	n=89	n=103	n=154	n=174	n=171	n=134	n=132	n=165	n=22
Urine	585 (51%)	51 (57%)	55 (53%)	65 (42%)	74 (43%)	85 (50%)	70 (52%)	78 (59%)	95 (58%)	11 (50%)
Skin and soft tissue	169 (15%)	13 (15%)	22 (21%)	43 (28%)	19 (11%)	20 (12%)	10 (7.5%)	17 (13%)	22 (13%)	3 (14%)
Blood	103 (9.0%)	11 (12%)	13 (13%)	12 (7.8%)	15 (8.6%)	24 (14%)	11 (8.2%)	5 (3.8%)	12 (7.3%)	0 (0%)
Lung	92 (8.0%)	4 (4.5%)	2 (1.9%)	9 (5.8%)	26 (15%)	10 (5.8%)	19 (14%)	9 (6.8%)	8 (4.8%)	5 (23%)
CC** or UC***	78 (6.8%)	5 (5.6%)	4 (3.9%)	10 (6.5%)	25 (14%)	17 (9.9%)	8 (6.0%)	4 (3.0%)	3 (1.8%)	2 (9.1%)
Other materials	74 (6.5%)	2 (2.2%)	7 (6.8%)	8 (5.2%)	7 (4.0%)	11 (6.4%)	14 (10%)	7 (5.3%)	17 (10%)	1 (4.5%)
Tracheal aspirate	44 (3.8%)	3 (3.4%)	0 (0%)	7 (4.5%)	8 (4.6%)	4 (2.3%)	2 (1.5%)	12 (9.1%)	8 (4.8%)	0 (0%)
CRE-<i>K.sp</i>	n=895	n=62	n=72	n=114	n=148	n=129	n=107	n=113	n=131	n=19
Urine	414 (46%)	29 (47%)	34 (47%)	44 (39%)	52 (35%)	58 (45%)	53 (50%)	64 (57%)	72 (55%)	8 (42%)
Skin and soft tissue	136 (15%)	13 (21%)	18 (25%)	31 (27%)	17 (11%)	12 (9.3%)	8 (7.5%)	15 (13%)	19 (15%)	3 (16%)
Blood	89 (9.9%)	9 (15%)	11 (15%)	10 (8.8%)	14 (9.5%)	21 (16%)	9 (8.4%)	5 (4.4%)	10 (7.6%)	0 (0%)
Lung	81 (9.1%)	3 (4.8%)	0 (0%)	8 (7.0%)	26 (18%)	9 (7.0%)	16 (15%)	8 (7.1%)	6 (4.6%)	5 (26%)
CC** or UC***	69 (7.7%)	4 (6.5%)	2 (2.8%)	8 (7.0%)	24 (16%)	15 (12%)	7 (6.5%)	4 (3.5%)	3 (2.3%)	2 (11%)
Other materials	63 (7.0%)	2 (3.2%)	7 (9.7%)	7 (6.1%)	6 (4.1%)	10 (7.8%)	11 (10%)	5 (4.4%)	14 (11%)	1 (5.3%)
Tracheal aspirate	43 (4.8%)	2 (3.2%)	0 (0%)	6 (5.3%)	9 (6.1%)	4 (3.1%)	3 (2.8%)	12 (11%)	7 (5.3%)	0 (0%)

Abbreviations: * *Klebsiella sp.* Multisensitive; **Central catheter; *** Umbilical catheter

The most relevant values for the study are highlighted in the table.

Figure 5 - Suggestions for interventions to optimize ASP



Abbreviations: * *Klebsiella sp*; ** carbapenem-resistant *Klebsiella sp* *** Extended-Spectrum β -lactamase producers *Klebsiella sp* **** pharmacokinetics and pharmacodynamics ***** Multidrug-resistant organisms

Discussion

This study reports an increase in CR-*K.sp* and ESBL-*K.sp* infections from 2019 to 2023. Denmark and Sweden have rates of less than 10%, while Italy has rates over 50%. The variation in resistance to third-generation cephalosporins, indicating ESBL production, is even more significant, with values ranging from less than 1% to over 50% [15]. A Brazilian study by the National Health Organization revealed an increase in carbapenem-resistance genes in recent years, with Minas Gerais being the state with higher rates of carbapenem-resistant microorganism infection identification [16]. The study emphasizes the importance of understanding local epidemiology to improve antimicrobial use.

Between 2020 and 2021, a peak in infections by multiresistant *K. sp* was observed, possibly influenced by the COVID-19 pandemic. The spread of MDRO was multifactorial, with antimicrobial consumption being identified as the main cause [17]. The identification of CR-*K.sp* and ESBL-*K.sp* suggests resistance to antimicrobial classes other than cephalosporins and carbapenems, as expected. The *K. sp* genome can accumulate resistance genes as demonstrated in this study [18,19]. Studies have shown a progressive reduction in antimicrobial susceptibility among CR-*K.sp* and ESBL-*K.sp* isolates, thus reducing therapeutic options [4,15].

Empirical therapy guidelines enhance care quality and safety by utilizing drugs with greater spectrum, toxicity, and cost for specific indications. Knowing the local epidemiology, including the susceptibility profile of microorganisms, is crucial for the suitability of empirical therapies [13]. In the present study, the urinary tract was the main site of infections caused by ESBL-*K.sp.* and CR-*K.sp.* One study evaluated the epidemiology and resistance profile of pathogens involved in urinary tract infections (UTI) and susceptibility to amikacin was observed in more isolates than susceptibility to gentamicin [20]. The facility-specific treatment guideline recommends using gentamicin as an empirical therapy for UTI and other sites with high multidrug-resistant *K. sp* infections, such as skin and soft tissue. For these infection sites, according to international guidelines, the use of amikacin is suggested for greater therapeutic success, in agreement with this study [12]. Pharmacists develop and apply guidelines and educate the multi-skilled team about changes and new guidelines [21,22]

To ensure that empirical therapies will be appropriate, retrospective and prospective audits should be intensified. Prospective auditing and feedback (PAF) performed by pharmacists could be a strategy to reduce broad-spectrum antimicrobial prescribing through faster de-

escalation. Delayed initiation of suitable antimicrobial therapy is associated with higher mortality rates [6]. PAF was associated with reduced consumption of carbapenems and piperacillin/tazobactam, and better adherence to the facility-specific treatment guideline [23], [24]. Institutional reports show an increase in the consumption of piperacillin/tazobactam and the data from this study show a high rate of resistance to this antimicrobial. Therefore, interventions aimed at reducing consumption, such as priority monitoring by the HICC and clinical pharmacy, could lead to a reduction in the incidence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* [25,26].

The "handshake" stewardship consists of face-to-face meetings with prescribers to discuss the use of antimicrobials [13,27]. A recent study attributes the reduction in tigecycline and polymyxin consumption and the reduction in the incidence of carbapenem-resistant Gram-negatives, to the implementation of "handshake" stewardship [28]. Interventions aimed at reducing consumption and the incidence of polymyxin- and tigecycline-resistant infections identified in this study should be intensified. Few studies link MDRO reduction to specific ASP interventions, but educational interventions combined with other interventions have the most positive impact. PAF reduces inappropriate antimicrobial use and promotes education through feedback to clinical teams. [29,30]

HAIs are mainly caused by MDROs, with CR-*K.sp* and ESBL-*K.sp* being among the most common MDROs involved in this context [1]. The use of central and umbilical catheters is associated with bloodstream infections, which have high mortality rates. Factors associated with the occurrence of these HAIs include the length of time the catheter is inserted and the length of stay [31]. This study demonstrates a significant occurrence of MDRO identification in blood specimens, central and umbilical catheters. Along with measures to control and prevent HAIs, interventions outlined in the ASP, such as IVOS, can reduce hospitalization periods and catheter insertions [13].

Suggestions for IVOS have already been carried out for pharmacists in the institution and are described in clinical protocols. According to the data found in this study, IVOS becomes problematic in the case of treating CR-*K.sp* and ESBL-*K.sp*. Antimicrobials with good oral absorption and the availability of dosage forms by this route have an unfavorable susceptibility profile. Given the reduced therapeutic options due to the spread of resistance, it is increasingly important to intensify pharmaceutical interventions, particularly when selecting the most

effective antimicrobial for oral treatment. Such interventions can facilitate the early identification of patients who are suitable for hospital discharge while using oral antimicrobials, thereby reducing HAIs and the spread of MDRO [21].

Evaluating the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of antimicrobials in the face of clinical changes in patients is also an action assigned to clinical pharmacists [21]. The use of PK/PD parameters helps avoid subtherapeutic concentrations and non-lethal selective pressure, reducing the induction of AMR, the possibility of overdoses, and the chances of toxicity [32]. Knowing antimicrobials' PK/PD properties is also important since the therapeutic choice can be modified according to these parameters. One example is that, in UTI cases, polymyxin B and tigecycline are not suggested due to their renal clearance and low concentration in the urine, respectively [12].

The study had some limitations. 1- Defining isolates as ESBL producers only because they are resistant to ceftriaxone. Although this method has been adopted in studies and clinical practice, it is not specific. 2 - The polymyxin susceptibility test was also not the gold standard according to the CLSI. The broth microdilution test is a labor-intensive method and is not yet frequently used in the institution. 3 - Our study evaluated only one genus of pathogens involved in infections in various sites. For a more consistent definition of clinical protocols, such as empirical therapy, epidemiological analysis should consider all pathogens identified in the institution. Despite the study's weaknesses, its strength lies in identifying critical points in local epidemiology. These results could support the proposal of improvements in the ASP processes to resolve critical points.

Studies should be carried out to assess the suitability of empirical therapy and treatment protocols for the primary clinical syndromes concerning the resistance profile of the pathogens affecting a given site. It is also necessary to evaluate the effectiveness of the interventions proposed in the bundle and their real applicability in the study institution. Interventions related to preauthorization were not proposed in this study due to the ambiguity regarding the relationship between this action and the reduction in the dissemination of MDRO. The real effectiveness, considering the organizational structure of the institutions, must be evaluated

Conclusion

The knowledge of the epidemiology of *K.sp* played a fundamental role in the proposals to optimize the ASP in the study institution. It was possible to identify critical points and highlight the progressive reduction in therapeutic options for infections caused by MDROs. By identifying critical points and defining interventions planned in the ASP with specific objectives, better management and control of *K.sp* infections is expected and the results should be evaluated in further studies.

Acknowledgements

We want to thank the Programa de Pós Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais; Pró Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (PRPq – UFMG) for their administrative support in the development of the project.

Funding

This study was partially funded by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brazil (CAPES) – Finance code 001.

Conflicts of interest

The authors declare they have no conflicts of interest in carrying out the research

References

- [1] W. Martinez Loaiza, A. Katheryne, R. Ruiz, C. Camilo, O. Patiño, e M. Chavez Vivas, “Bacterial Resistance in Hospital-Acquired Infections Acquired in the Intensive Care Unit: A Systematic Review”, *Acta Medica (Hradec Kralove)*, vol. 66, nº 1, p. 1–10, 2023, doi: 10.14712/18059694.2023.8.
- [2] A. Siriphap *et al.*, “High prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates: A 5-year retrospective study at a Tertiary Hospital in Northern Thailand”, *Front Cell Infect Microbiol*, vol. 12, ago. 2022, doi: 10.3389/fcimb.2022.955774.
- [3] M. Teresa *et al.*, “Antimicrobial resistance changing trends of *Klebsiella pneumoniae* isolated over the last 5 years”, *New Microbiologica*, vol. 45, p. 338–343, 2022, Acessado: 2 de setembro de 2023. [Online]. Disponível em: http://www.eucast.org/clinical_break-
- [4] Y. Ding, H. Wang, S. Pu, S. Huang, e S. Niu, “Resistance Trends of *Klebsiella pneumoniae* Causing Urinary Tract Infections in Chongqing, 2011–2019”, *Infect Drug Resist*, vol. 14, p. 475, 2021, doi: 10.2147/IDR.S295870.
- [5] WHO, “WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed”, 2017. Acessado: 3 de setembro de 2023. [Online]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- [6] D. C. Lye *et al.*, “The impact of multidrug resistance in healthcare-associated and nosocomial Gram-negative bacteraemia on mortality and length of stay: cohort study”, *Clin Microbiol Infect*, vol. 18, nº 5, p. 502–508, 2012, doi: 10.1111/J.1469-0691.2011.03606.X.
- [7] A. Fonseca Medeiros *et al.*, “Building an antimicrobial stewardship program: A narrative of six years under the Donabedian perspective”, *Front Pharmacol*, vol. 14, p. 1074389, mar. 2023, doi: 10.3389/FPHAR.2023.1074389/BIBTEX.
- [8] C. Vicentini, V. Blengini, G. Libero, R. Raso, e C. M. Zotti, “Antimicrobial stewardship experiences in acute-care hospitals of Northern Italy: Assessment of structure, process and outcome indicators, 2017-2019”, *Am J Infect Control*, vol. 51, nº 3, p. 282–288, mar. 2023, doi: 10.1016/J.AJIC.2022.06.006.

- [9] CLSI, “Performance standards for antimicrobial susceptibility testing”, vol. 29th, 2019.
- [10] CDC, “Glossary of Terms Related to Antibiotic Resistance”. Acessado: 28 de agosto de 2023. [Online]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/narms/resources/glossary.html>
- [11] CDC, “Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Update-CRE Toolkit”, 2015.
- [12] IDSA, “Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections”, *Clinical Infectious Diseases*, jul. 2023, doi: 10.1093/cid/ciad428.
- [13] ANVISA, “Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde”, 2023.
- [14] CDC, “The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs”, 2019.
- [15] WHO, “Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 : 2021 data.”, 2023.
- [16] Brasil, “Boletim Epidemiológico - Volume 55 - nº 02 — Ministério da Saúde”, 2024. Acessado: 25 de janeiro de 2024. [Online]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidem-vol-55-n-2/view>
- [17] C. C. Lai, S. Y. Chen, W. C. Ko, e P. R. Hsueh, “Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic”, *Int J Antimicrob Agents*, vol. 57, nº 4, p. 106324, abr. 2021, doi: 10.1016/J.IJANTIMICAG.2021.106324.
- [18] V. Arato, M. M. Raso, G. Gasperini, F. B. Scorza, e F. Micoli, “Prophylaxis and Treatment against *Klebsiella pneumoniae*: Current Insights on This Emerging Anti-Microbial Resistant Global Threat”, *International Journal of Molecular Sciences 2021, Vol. 22, Page 4042*, vol. 22, nº 8, p. 4042, abr. 2021, doi: 10.3390/IJMS22084042.
- [19] G. T. Hansen, “Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance Among Enterobacterales and Other Gram-Negative Bacteria”, *Infect Dis Ther*, vol. 10, nº 1, p. 75–92, mar. 2021, doi: 10.1007/S40121-020-00395-2/FIGURES/5.
- [20] F. Bielec, M. Wenecka, M. Brauncajs, e D. Pastuszek-Lewandoska, “Analysis of Cumulative Antibiogram Reports in Search for Optimal Empirical Urinary Tract Infection Treatment at the

Central Teaching Hospital of the Medical University of Lodz, Poland: Results of a 3-Year Surveillance”, *Journal of Clinical Medicine* 2023, Vol. 12, Page 6270, vol. 12, n° 19, p. 6270, set. 2023, doi: 10.3390/JCM12196270.

- [21] J. Garau e M. Bassetti, “Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes”, *Int J Clin Pharm*, vol. 40, n° 5, p. 948–952, out. 2018, doi: 10.1007/S11096-018-0675-Z.
- [22] Z. G. Nasr, W. Elamin, M. Basil, e K. Eljaaly, “Pharmacist-driven antimicrobial stewardship interventions in patients with COVID-19: a scoping review”, *Int J Clin Pharm*, vol. 45, n° 3, p. 613–621, jun. 2023, doi: 10.1007/S11096-023-01574-0/FIGURES/2.
- [23] N. Okada *et al.*, “Clinical Impact of a Pharmacist-Driven Prospective Audit with Intervention and Feedback on the Treatment of Patients with Bloodstream Infection”, *Antibiotics*, vol. 11, n° 9, p. 1144, set. 2022, doi: 10.3390/ANTIBIOTICS11091144/S1.
- [24] H. J. Son *et al.*, “Impact of carbapenem-targeted antimicrobial stewardship interventions: an interrupted time-series analysis”, *J Hosp Infect*, vol. 140, p. 132–138, out. 2023, doi: 10.1016/J.JHIN.2023.07.019.
- [25] M. Mascarello *et al.*, “Correlation between antibiotic consumption and resistance of bloodstream bacteria in a University Hospital in North Eastern Italy, 2008–2014”, *Infection*, vol. 45, n° 4, p. 459–467, ago. 2017, doi: 10.1007/S15010-017-0998-Z/TABLES/4.
- [26] C. Le Terrier *et al.*, “Impact of a restrictive antibiotic policy on the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in an endemic region: a before-and-after, propensity-matched cohort study in a Caribbean intensive care unit”, *Crit Care*, vol. 25, n° 1, p. 1–12, dez. 2021, doi: 10.1186/S13054-021-03660-Z/TABLES/4.
- [27] H. Giamarellou, L. Galani, T. Karavasilis, K. Ioannidis, e I. Karaiskos, “Antimicrobial Stewardship in the Hospital Setting: A Narrative Review”, *Antibiotics* 2023, Vol. 12, Page 1557, vol. 12, n° 10, p. 1557, out. 2023, doi: 10.3390/ANTIBIOTICS12101557.
- [28] R. Moghnieh *et al.*, “Effect of a ‘handshake’ stewardship program versus a formulary restriction policy on High-End antibiotic use, expenditure, antibiotic resistance, and patient outcome”, *J Chemother*, vol. 32, n° 7, 2020, doi: 10.1080/1120009X.2020.1755589.

- [29] E. Carrara, M. Conti, M. Meschiari, e C. Mussini, “The role of antimicrobial stewardship in preventing KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*”, *J Antimicrob Chemother*, vol. 76, n° Suppl 1, p. I12–I18, jan. 2021, doi: 10.1093/JAC/DKAA493.
- [30] Y. Shinoda *et al.*, “Impact of continuous pharmacist intervention for injectable antimicrobials on the treatment of patients with *Escherichia coli* bacteremia”, *Am J Infect Control*, vol. 50, n° 10, p. 1150–1155, out. 2022, doi: 10.1016/J.AJIC.2022.01.015.
- [31] K. Moriyama *et al.*, “Risk factors associated with increased incidences of catheter-related bloodstream infection”, *Medicine*, vol. 101, n° 42, p. E31160, out. 2022, doi: 10.1097/MD.00000000000031160.
- [32] S. Bassetti, S. Tschudin-Sutter, A. Egli, e M. Osthoff, “Optimizing antibiotic therapies to reduce the risk of bacterial resistance”, *Eur J Intern Med*, vol. 99, p. 7–12, maio 2022, doi: 10.1016/j.ejim.2022.01.029.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conhecer a epidemiologia local das instituições hospitalares, considerando a incidência de microrganismos e seus perfis de resistência, se faz necessário na otimização de processos como definido nas diretrizes nacionais e internacionais de elaboração do PGA em serviços de saúde, porém estudos brasileiros que exploram esses dados são escassos.

Assim, além de investigar a epidemiologia local, principalmente os perfis de resistência dentre os MDRO, foi suprida lacuna do conhecimento ao discutir dados epidemiológicos e ações de melhoria do uso de antimicrobianos. Foi evidenciado pela literatura a diferença entre taxas de resistência a cefalosporinas de terceira geração e carbapenêmicos de acordo com a localidade geográfica. Tais diferenças fazem com que ações previstas no PGA necessitem de readequação de acordo com as instituições de saúde em questão. Protocolos clínicos internacionais trazem opções terapêuticas para infecções por MDRO cujo uso é dificultado ou até impossibilitado, na instituição onde foi conduzido o presente estudo diante, do perfil de resistência encontrado. Além disso, instituições internacionais trazem opções terapêuticas indisponíveis no Brasil como meropenem/vaborbactam e cefiderocol ou opções de alto custo como ceftazidima/avibactam (IDSA, 2023). Assim, se faz ainda mais necessário explorar os perfis de resistência local para que sejam propostas opções terapêuticas mais viáveis economicamente e também disponíveis nas instituições.

Além de propor estratégias para identificação de pontos críticos da epidemiologia local, é necessário avaliar a estrutura organizacional da instituição. A intensificação de auditorias, principalmente conduzida por farmacêuticos, poderiam auxiliar na adequação mais rápida e eficiente das terapias empíricas, reduzindo o uso de antimicrobianos de amplo espectro. Porém, auditorias dependem do dimensionamento de pessoal e equipe treinada para desenvolver atividades relacionadas a ações do PGA. Diante das estruturas organizacionais dos hospitais brasileiros, equipes destinadas exclusivamente ao PGA, ainda são escassas. Além disso, é importante formar farmacêuticos com conhecimento especializado sobre tratamento de doenças infecciosas para que intervenções relacionadas ao uso de antimicrobianos sejam ainda mais frequentes e assertivas. Assim, a otimização de ações direcionadas a estes profissionais como a identificação e prevenção de reações adversas relacionadas ao uso de antimicrobianos e

sugestão de alteração de tratamento intravenoso para oral poderiam ser mais amplamente realizadas.

Por fim, além de intensificar estudos que associem melhorias nos processos relacionados ao PGA a epidemiologia local, faz-se necessário avaliar a efetividade das medidas propostas com novos estudos que relacionem diretamente a incidência e taxas de MDRO às ações de otimização, bem como avaliar o processo de implementação de tais ações.

5. CONCLUSÕES

Este estudo descreveu o perfil de susceptibilidade de patógenos clinicamente e epidemiologicamente relevantes, como as *K.sp.* Com isso, foi possível evidenciar a criticidade dos padrões de resistência a antimicrobianos em uma instituição pública de saúde brasileira. Com a alta incidência de isolados multirresistentes, CR-*K.sp.* e ESBL-*K.sp.*, as opções terapêuticas estão cada vez mais escassas, sendo necessário o uso de antimicrobianos de alto potencial de indução à resistência, maior toxicidade e maiores custos relacionados à assistência. Também, pode ser evidenciada a distribuição dos MDRO em sítios de infecções associados a altas taxas de mortalidade e permanência em leito hospitalar, como bacteremias e infecções relacionadas ao cateter central ou umbilical. A identificação de pontos críticos na epidemiologia local possibilitou a elaboração de estratégias destinadas a reduzir os problemas evidenciados, bem como outros interligados que possam surgir. Faz-se necessária investigações frente ao padrão de resistência de outros patógenos clinicamente relevantes, bem como investigações relacionadas ao perfil de patógenos isolados por sítio de infecção a fim de otimizar os protocolos clínicos de terapia empírica e principais síndromes clínicas.

REFERÊNCIAS

ALDEYAB, M. A. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on antibiotic consumption and prevalence of pathogens in primary and secondary healthcare settings in Northern Ireland. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 89, n. 9, p. 2851–2866, 29 set. 2023.

ANVISA. Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS) 2021 a 2025. 2021a.

ANVISA. Implementação do Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos (PGA) pelos hospitais. 2021b.

ANVISA. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. 2023.

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

BASSETTI, S. et al. Optimizing antibiotic therapies to reduce the risk of bacterial resistance. **European Journal of Internal Medicine**, v. 99, p. 7–12, 1 maio 2022.

BENDALA ESTRADA, A. D. et al. Inadequate use of antibiotics in the covid-19 era: effectiveness of antibiotic therapy. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 1–23, 1 dez. 2021.

BIELEC, F. et al. Analysis of Cumulative Antibiogram Reports in Search for Optimal Empirical Urinary Tract Infection Treatment at the Central Teaching Hospital of the Medical University of Lodz, Poland: Results of a 3-Year Surveillance. **Journal of Clinical Medicine** 2023, Vol. 12, Page 6270, v. 12, n. 19, p. 6270, 28 set. 2023.

BRASIL. **NOTA TÉCNICA Nº 74/2022-CGLAB/DAEVS/SVS/MS**. [s.l: s.n.].

BRASIL. **Boletim Epidemiológico - Volume 55 - nº 02 — Ministério da Saúde**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidem-vol-55-n-2/view>>. Acesso em: 25 jan. 2024.

BREIJYEH, Z.; JUBEH, B.; KARAMAN, R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. **Molecules** 2020, Vol. 25, Page 1340, v. 25, n. 6, p. 1340, 16 mar. 2020.

CARRARA, E. et al. The role of antimicrobial stewardship in preventing KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 76, n. Suppl 1, p. I12–I18, 1 jan. 2021.

CASTANHEIRA, M.; SIMNER, P. J.; BRADFORD, P. A. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. **JAC-Antimicrobial Resistance**, v. 3, n. 3, 1 set. 2021.

CDC. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Update-CRE Toolkit. 2015.

CDC. **Glossary of Terms Related to Antibiotic Resistance**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/narms/resources/glossary.html>>. Acesso em: 28 ago. 2023a.

CDC. The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. 2019b.

CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. v. 29th, 2019.

CORCIONE, S. et al. Impact of an empiric antimicrobial therapy manual on antimicrobial usage and multidrug resistant organism trends in a large Italian teaching hospital. **Infection prevention in practice**, v. 4, n. 2, 1 jun. 2021.

DING, Y. et al. Resistance Trends of *Klebsiella pneumoniae* Causing Urinary Tract Infections in Chongqing, 2011–2019. **Infection and Drug Resistance**, v. 14, p. 475, 2021.

EFFAH, C. Y. et al. *Klebsiella pneumoniae*: An increasing threat to public health. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 19, n. 1, p. 1–9, 9 jan. 2020.

FAO. The FAO action plan on antimicrobial resistance 2021 - 2025. 2021.

FONSECA MEDEIROS, A. et al. Building an antimicrobial stewardship program: A narrative of six years under the Donabedian perspective. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1074389, 21 mar. 2023.

GARAU, J.; BASSETTI, M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. **International journal of clinical pharmacy**, v. 40, n. 5, p. 948–952, 1 out. 2018.

GIAMARELLOU, H. et al. Antimicrobial Stewardship in the Hospital Setting: A Narrative Review. **Antibiotics** **2023**, **Vol. 12**, **Page 1557**, v. 12, n. 10, p. 1557, 21 out. 2023.

HANSEN, G. T. Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance Among Enterobacterales and Other Gram-Negative Bacteria. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 10, n. 1, p. 75–92, 1 mar. 2021.

HIRABAYASHI, A. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the surveillance of antimicrobial resistance. **Journal of Hospital Infection**, v. 117, p. 147–156, nov. 2021.

IDSA. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. **Clinical Infectious Diseases**, 18 jul. 2023.

JEAN, S. S. et al. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia. **Journal of Clinical Medicine** **2020**, **Vol. 9**, **Page 275**, v. 9, n. 1, p. 275, 19 jan. 2020.

KHADKA, C. et al. Extended-spectrum β -lactamases producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) prevalence in Nepal: A systematic review and meta-analysis. **Science of The Total Environment**, v. 901, p. 166164, 25 nov. 2023.

KIFFER, C. R. V et al. Exploratory model for estimating occupation-day costs associated to Hospital Related Infections based on data from national prevalence project: IRAS Brasil Project. **Journal of Infection Control**, v. 4, n. 1, p. 30–33, 2015.

LAI, C. C. et al. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 57, n. 4, p. 106324, 1 abr. 2021.

LE TERRIER, C. et al. Impact of a restrictive antibiotic policy on the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in an endemic region: a before-and-after, propensity-matched cohort study in a Caribbean intensive care unit. **Critical Care**, v. 25, n. 1, p. 1–12, 1 dez. 2021.

LUTGRING, J. D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An emerging bacterial threat. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. 36, n. 3, p. 182–186, 1 maio 2019.

LYE, D. C. et al. The impact of multidrug resistance in healthcare-associated and nosocomial Gram-negative bacteraemia on mortality and length of stay: cohort study. **Clinical**

microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, v. 18, n. 5, p. 502–508, 2012.

MAGILL, S. S. et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 13, p. 1198–1208, 27 mar. 2014.

MARTINEZ LOAIZA, W. et al. Bacterial Resistance in Hospital-Acquired Infections Acquired in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. **Acta Medica (Hradec Králové)**, v. 66, n. 1, p. 1–10, 2023.

MASCARELLO, M. et al. Correlation between antibiotic consumption and resistance of bloodstream bacteria in a University Hospital in North Eastern Italy, 2008–2014. **Infection**, v. 45, n. 4, p. 459–467, 1 ago. 2017.

MOGHNIEH, R. et al. Effect of a “handshake” stewardship program versus a formulary restriction policy on High-End antibiotic use, expenditure, antibiotic resistance, and patient outcome. **Journal of chemotherapy (Florence, Italy)**, v. 32, n. 7, 2020.

MORIYAMA, K. et al. Risk factors associated with increased incidences of catheter-related bloodstream infection. **Medicine**, v. 101, n. 42, p. E31160, 21 out. 2022.

NASR, Z. G. et al. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship interventions in patients with COVID-19: a scoping review. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 45, n. 3, p. 613–621, 1 jun. 2023.

NATHWANI, D. et al. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. **Antimicrobial Resistance & Infection Control 2019 8:1**, v. 8, n. 1, p. 1–13, 12 fev. 2019.

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

NELSON, R. E. et al. National Estimates of Healthcare Costs Associated With Multidrug-Resistant Bacterial Infections Among Hospitalized Patients in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. Supplement_1, p. S17–S26, 29 jan. 2021.

NEOG, N. et al. Klebsiella oxytoca and Emerging Nosocomial Infections. **Current Microbiology** 2021 **78:4**, v. 78, n. 4, p. 1115–1123, 3 mar. 2021.

OKADA, N. et al. Clinical Impact of a Pharmacist-Driven Prospective Audit with Intervention and Feedback on the Treatment of Patients with Bloodstream Infection. **Antibiotics**, v. 11, n. 9, p. 1144, 1 set. 2022.

PAHO. Epidemiological Alert Emergence and increase of new combinations of carbapenemases in Enterobacterales in Latin America and the Caribbean. 2021.

PARENTE, D. M.; MORTON, J. Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship. **Medical Clinics of North America**, v. 102, n. 5, p. 929–936, 1 set. 2018.

RODRÍGUEZ-MEDINA, N. et al. Klebsiella variicola: an emerging pathogen in humans. **Emerging Microbes & Infections**, v. 8, n. 1, p. 973–988, 1 jan. 2019.

RUSSO, T. A.; MARR, C. M. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 32, n. 3, 1 jul. 2019.

SHINODA, Y. et al. Impact of continuous pharmacist intervention for injectable antimicrobials on the treatment of patients with Escherichia coli bacteremia. **American Journal of Infection Control**, v. 50, n. 10, p. 1150–1155, 1 out. 2022.

SILVA, E. P. DA et al. Identification of the main pathogens responsible for Healthcare-Related Infections in Neonatal Intensive Care Units: Integrative Review. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, p. e30111628991–e30111628991, 28 abr. 2022.

SIRIPHAP, A. et al. High prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates: A 5-year retrospective study at a Tertiary Hospital in Northern Thailand. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, 8 ago. 2022.

SMITH, H. Z.; KENDALL, B. Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae. **Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences**, v. 25, n. 1, p. 6–11, 16 jan. 2023.

SON, H. J. et al. Impact of carbapenem-targeted antimicrobial stewardship interventions: an interrupted time-series analysis. **The Journal of hospital infection**, v. 140, p. 132–138, 1 out. 2023.

TEICH, V. D. et al. Epidemiologic and clinical features of patients with COVID-19 in Brazil. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 18, p. eAO6022, 2020.

TERESA, M. et al. Antimicrobial resistance changing trends of *Klebsiella pneumoniae* isolated over the last 5 years. **New Microbiologica**, v. 45, p. 338–343, 2022.

VICENTINI, C. et al. Antimicrobial stewardship experiences in acute-care hospitals of Northern Italy: Assessment of structure, process and outcome indicators, 2017-2019. **American journal of infection control**, v. 51, n. 3, p. 282–288, 1 mar. 2023.

WANG, H. et al. Impact of antimicrobial stewardship managed by clinical pharmacists on antibiotic use and drug resistance in a Chinese hospital, 2010–2016: a retrospective observational study. **BMJ Open**, v. 9, n. 8, p. e026072, 1 ago. 2019.

WHO. Data Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015a.

WHO. Health care-associated infections FACT SHEET . 2015b.

WHO. **WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>>. Acesso em: 3 set. 2023.

WHO. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) - Guide for national surveillance systems for monitoring antimicrobial consumption in hospitals. 2020.

WHO. Antimicrobial resistance. 17 nov. 2021.

WHO. Global report on infection prevention and control. 2022a.

WHO. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) - Antibiotic Book. 2022b.

WHO. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 : 2021 data. 2023.

WINK, P. L. et al. Increased frequency of bla_{NDM} in a tertiary care hospital in southern Brazil. **Brazilian journal of microbiology: [publication of the Brazilian Society for Microbiology]**, v. 52, n. 1, p. 299–301, 1 mar. 2021.

WONG, L. H. et al. Hospital Pharmacists and Antimicrobial Stewardship: A Qualitative Analysis. **Antibiotics**, v. 10, n. 12, p. 1441, 1 dez. 2021.

WYRES, K. L.; LAM, M. M. C.; HOLT, K. E. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*.
Nature Reviews Microbiology 2020 **18:6**, v. 18, n. 6, p. 344–359, 13 fev. 2020.

APÊNDICES

Apêndice A - Trabalho apresentado no XXIII Congresso de Infectologia



Apêndice B – Trabalho apresentado no 16º Congresso de Farmácia e Bioquímica

CERTIFICADO

O Conselho Regional de Farmácia do Estado de Minas Gerais certifica que o trabalho intitulado

Análise do perfil de susceptibilidade de Pseudomonas aeruginosa a antibacterianos em um hospital de Belo Horizonte - Minas Gerais

foi aprovado e exposto no 16 Congresso de Farmácia e Bioquímica de Minas Gerais, realizado de 10 a 12 de agosto de 2023, em Belo Horizonte/MG.

Autores: Ana Flávia Figueiró de Souza, Renan Pedra de Souza, Edna Marilea Meireles Leite, Amanda Fonseca Medeiros, Camila Pacheco Silveira Martins da Mata, Caryne Margotto Bertollo, Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG/MG
Belo Horizonte, 12 de agosto de 2023



Jânira Ceila de Medeiros
Presidente do CRF/MG e Presidente do 16º CFBMG



ANEXOS

Anexo A – Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO USO DE ANTIMICROBIANOS E RESISTÊNCIA MICROBIANA: ANÁLISE DE SÉRIES TEMPORAIS NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE BELO HORIZONTE

Pesquisador: Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54060321.8.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.240.091

Apresentação do Projeto:

Segundo os Investigadores:

A resistência microbiana é um dos principais desafios mundiais em saúde pública e tem aumentado gradualmente em todos os continentes. No Brasil vigora, desde 2017, a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Este documento recomenda como as Instituições de saúde devem instrumentalizar as ações de combate à resistência microbiana, especialmente no que competem às ações para elaboração e implementação do programa de gerenciamento de uso de antimicrobianos em hospitais. A literatura destaca a necessidade de investimento em pesquisas que aperfeiçoem as métricas relacionadas ao Programa, além de elucidar e demonstrar as associações entre as intervenções e os desfechos mensurados. Assim, o objetivo desse estudo é avaliar o uso de antimicrobianos, por meio de medidas de consumo em gramas e dias de exposição, correlacionando ao aparecimento de resistência microbiana na Instituição pesquisada. A unidade de estudo compreenderá todos os antimicrobianos utilizados no período de estudo, com recomendação de monitoramento nos hospitais com leitos de UTI conforme definição da ANVISA, padronizados na Instituição em estudo, mensurados por meio do indicador de dose diária definida, dias de terapia e duração de terapia. Além disso, serão considerados os exames microbiológicos realizados no período de estudo para avaliação do perfil de susceptibilidade. Os

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Andar Sala 2005 2 Campus Pampulha
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

LISTA DE PROJETOS DE PESQUISA:

Tipo	CAAE	Versão	Pesquisador Responsável	Comitê de Ética	Instituição	Origem	Última Apreciação	Situação	Ação
P	26655014.1.0000.5149	2	Maria Auxiliadora Parreiras Martins	5149 - Universidade Federal de Minas Gerais		PO	PO	Aprovado	 