



## **ANÁLISE DO USO DE ANTIMICROBIANOS E O IMPACTO NA RESISTÊNCIA BACTERIANA EM PACIENTES DO CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EM MINAS GERAIS**

Anna Karolina Raquel Duarte Barroso<sup>1\*</sup>; Marcelo Silva Silvério<sup>1</sup>; Patrícia Guedes Garcia<sup>1</sup>; Alessandra Esther de Mendonça<sup>1</sup>; Olavo dos Santos Pereira Júnior<sup>1</sup>; Windson Hebert Araújo Soares<sup>2</sup>; Danielle Oliveira da Fonseca<sup>1</sup>

### ARTIGO ORIGINAL

#### **RESUMO**

O presente estudo objetiva-se em descrever o perfil de utilização de antimicrobianos no Centro de Terapia Intensiva do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora; analisar os resultados do Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos de cepas bacterianas isoladas de amostras clínicas e avaliar a prevalência de espécies bacterianas multirresistentes das amostras. Desta forma, caracteriza-se como um estudo transversal retrospectivo descritivo realizado a partir da análise de prontuários de pacientes dos quais em amostras clínicas de aspirado traqueal, foram identificadas cultura positiva para bactérias multirresistentes produtoras de carbapenemases internados no período de 2020 a 2022, no Hospital Universitário Santa Catarina em Juiz de Fora (HU-UFJF). Observou-se que fatores como: internação prolongada no CTI, uso de dispositivos invasivos, comorbidades, idade, uso prévio de antimicrobianos de amplo espectro, coinfeção por COVID e coinfeções por gram negativos, podem contribuir para um mau prognóstico dos pacientes. Apesar do desenvolvimento de novos antimicrobianos, como ceftazidima/ avibactam para o tratamento de bactérias produtoras de carbapenemases, é necessária a implementação de medidas rigorosas de controle do uso desses medicamentos.

**Palavras-chave:** Carbapenemases; *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC; COVID-19; KPC



# ANALYSIS OF THE USE OF ANTIMICROBIALS AND THE IMPACT ON BACTERIAL RESISTANCE IN PATIENTS OF THE INTENSIVE CARE UNIT OF A UNIVERSITY HOSPITAL IN MINAS GERAIS, BRAZIL

## ABSTRACT

The present study aims to describe the profile of antimicrobial use in the Intensive Care Unit of the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora; analyze the results of the Antimicrobial Susceptibility Test of bacterial strains isolated from clinical specimens and evaluate the prevalence of multidrug-resistant bacterial species from the specimens. Thus, it is characterized as a retrospective descriptive cross-sectional study carried out from the analysis of patients' medical records of which, in clinical samples of tracheal aspirate, positive culture was identified for multidrug-resistant bacteria producing carbapenemases hospitalized in the period from 2020 to 2022, at the Santa Catarina University Hospital in Juiz de Fora (HU-UFJF). It was observed that factors such as: prolonged ICU stay, use of invasive devices, comorbidities, age, previous use of broad-spectrum antimicrobials, COVID co-infection, and gram-negative co-infections can contribute to a poor prognosis of patients. Despite the development of new antimicrobials, such as ceftazidime/avibactam for the treatment of carbapenemase-producing bacteria, it is necessary to implement strict measures to control the use of these drugs.

**Keywords:** Carbapenemases; KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*; COVID-19; KPC

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup> Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), <sup>2</sup> Departamento do Medicamento da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 15 de Fevereiro e publicado em 05 de Abril de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n4p590-604>

**Autor correspondente:** Anna Karolina Raquel Duarte Barroso [annakarolina.farmacia@gmail.com](mailto:annakarolina.farmacia@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana é considerada um problema de saúde pública, sendo uma ameaça global (OMS, 2021). Dentre as causas que impactam no surgimento de bactérias multirresistentes, o uso indiscriminado de antimicrobianos é um importante agravante (Duarte, et al. 2018). Atualmente, existem bactérias que não respondem a nenhuma classe de antimicrobianos, sendo necessário elaborar estratégias empíricas para o tratamento (Kapoor; Saigal; Elongavan, 2017).

Em 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma lista de patógenos prioritários resistentes a antibióticos para incentivar a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. No grupo de prioridade máxima estão: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae*. As bactérias de maior preocupação são conhecidas pela sigla ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*) (Esposito; Simone, 2017).

Algumas bactérias produzem enzimas que inativam a ação de antimicrobianos, conferindo resistência bacteriana. As bactérias produtoras de carbapenemases, por exemplo, como as pertencentes à ordem Enterobacterales, produtoras da enzima *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) inativam os antimicrobianos carbapenêmicos e betalactâmicos, que são opções de tratamento de infecções por estas bactérias que são classificadas como Gram- negativas (Schirmer; Beccaria; Coser, 2020). A *Klebsiella pneumoniae* está presente na microbiota intestinal de seres humanos e animais e, eventualmente, essa bactéria pode causar infecções urinárias, intra-abdominais, pneumonias e sepse (WANG, 2020).

O farmacêutico tem um papel fundamental na equipe, por ter domínio sobre o conhecimento dos fármacos, podendo assim promover o uso racional de medicamentos (Silva; Paixão, 2021). Conforme a portaria 585 de 2013, quanto às atribuições clínicas do farmacêutico, inclui-se a participação no planejamento e avaliação da farmacoterapia do paciente, promovendo a segurança através da checagem de dose, frequência, via de administração e tempo de tratamento. Por ter acesso a todas as prescrições médicas do hospital, o farmacêutico pode obter dados sobre consumo, perfil farmacoterapêutico,



sendo peça fundamental para a elaboração de planos de controle das infecções bacterianas no ambiente hospitalar (Almeida; Baptista; Lima, 2022).

Diante deste cenário, os estudos de utilização de medicamentos são imprescindíveis para conhecer o perfil de consumo, as escolhas farmacoterapêuticas no tratamento de infecções bacterianas e medidas de controle de bactérias multirresistentes no ambiente hospitalar (Souza; Baroni; Roese, 2017). Nesse sentido, os objetivos deste estudo incluem descrever o perfil de utilização de antimicrobianos no Centro de Terapia Intensiva do Hospital Universitário-UFJF; analisar os resultados do Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos de cepas bacterianas isoladas de amostras clínicas e avaliar a prevalência de espécies bacterianas multirresistentes das amostras.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de estudo transversal retrospectivo descritivo realizado a partir da análise de prontuários de pacientes dos quais as amostras clínicas foram identificadas com cultura positiva para bactérias multirresistentes produtoras de carbapenemases internados no período de 2020 a 2022, no Hospital Universitário Santa Catarina da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF). Os dados foram coletados a partir dos prontuários dos pacientes e das prescrições eletrônicas, através do (Aplicativo para Gestão de Hospitais Universitários (AGHU) que é o *software* de gestão utilizado no Hospital Universitário UFJF. Os critérios de inclusão foram os pacientes que tiveram resultados de cultura positiva para bactérias multirresistentes produtoras de carbapenemases, identificadas em serino e metalo carbapenemases através de teste fenotípico de inativação de carbapenêmicos modificado (m-CIM/e-CIM), em amostras de pacientes hospitalizados no Centro de Terapia Intensiva (CTI) do HU-UFJF e que foram tratados com pelo menos um antimicrobiano de uso sistêmico no período de 2020 a 2022. Os critérios de exclusão foram pacientes inicialmente internados no CTI e posteriormente transferidos para outras unidades assistenciais do Hospital, pacientes sem dados completos disponíveis no sistema e com exames de cultura em andamento. Também foram excluídos resultados de culturas de amostras clínicas onde houve crescimento de microrganismos contaminantes.



Após a organização dos dados em planilha no Programa Microsoft Office Excel® 2019, foram consultados na base de dados Pubmed artigos científicos para discutir sobre os tratamentos escolhidos para verificar se houve alguma inadequação terapêutica que impactou no desenvolvimento de resistência antimicrobiana.

O projeto de pesquisa foi realizado após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CAAE 73138523.9.0000.5147) conforme a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Por ser um estudo retrospectivo de análise de prontuário, não houve aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

## **RESULTADOS**

Foram analisados os resultados de 57 amostras de aspirado traqueal de 37 pacientes que tiveram cultura positiva para bactérias multirresistentes produtoras de carbapenemases internados no Centro de Terapia Intensiva no período de 2020 a 2022. Desta amostra populacional, 65% (n: 24) eram do sexo masculino e 46% (n:17) pacientes de ambos os sexos com idade acima de 65 anos. A correlação entre idade avançada (65 anos) e o uso de antibióticos na Terapia Intensiva (UTI) pode ser significativa por várias razões: maior suscetibilidade a infecções, maior número de comorbidades, e desta forma, influenciando no perfil de resistência aos antibióticos (Hu *et al.*, 2020).

De acordo com os dados coletados nos prontuários dos pacientes, todos fizeram uso prévio de um ou mais antimicrobianos de amplo espectro antes do resultado do teste de cultura, o que pode promover o desenvolvimento e a disseminação de cepas bacterianas resistentes aos antibióticos (Mathers *et al.*, 2020). Os antimicrobianos mais utilizados foram meropenem e piperacilina + tazobactam e esquemas de terapia dupla utilizando meropenem + polimixina B. De acordo com os dados coletados na anamnese médica, os antimicrobianos mais utilizados em internações anteriores destes pacientes foram ceftriaxona e piperacilina + tazobactam, além de azitromicina, amoxicilina, ciprofloxacino, cefepime e sulfametoxazol + trimetoprim.

Dentre as amostras analisadas, 31 foram positivas para *Klebsiella pneumoniae*, 18 positivas para *Enterobacter aerogenes*, 3 para *Enterobacter cloacae* e 5 para bactérias Gram-negativas não identificadas. Todos os resultados de testes de cultura demonstraram resistência aos carbapenêmicos (ertapenem, meropenem e imipenem).



Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) cepas como *Klebsiella pneumoniae* são as mais recorrentes, e as infecções requerem tratamento com carbapenêmicos, medicamentos utilizados como último recurso. No entanto, 8% das infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae* apresentam resistência a esta classe, aumentando o risco de morte, dessa forma, caracterizando um patógeno com maior índice de resistência antimicrobiana (ONU, 2022). No contexto da terapia intensiva, a exposição a dispositivos médicos invasivos, a imunossupressão causada pela patologia clínica de base ou pelo tratamento farmacológico, assim como o uso extenso de antibióticos pode contribuir para a maior incidência de infecção por *Klebsiella pneumoniae*.

Os testes de sensibilidade de antimicrobianos (TSA) foram feitos para os seguintes medicamentos, conforme a rotina laboratorial do hospital: amicacina, amoxicilina + clavulanato, ampicilina + sulbactam, ampicilina, cefepime, cefotaxima, ceftazidima, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, ertapenem, gentamicina, imipenem, levofloxacino, meropenem, piperacilina + tazobactam, sulfametoxazol + trimetoprima, tetraciclina e ceftazidima + avibactam.

Todas as amostras testadas para ceftazidima + avibactam foram sensíveis a este antimicrobiano que é considerado tratamento de última linha para gram negativos multirresistentes (Soriano *et al.*, 2021; Tumbarello *et al.*, 2021; Sanz, 2022). No entanto, este medicamento não estava padronizado no Hospital no período de análise das amostras (EBSERH, 2023).

Nas amostras analisadas, 24 delas também foram sensíveis à amicacina, dentre estas, 5 foram sensíveis concomitantemente à amicacina e tetraciclina. 4 amostras foram sensíveis somente à gentamicina, o que justifica a utilização do esquema terapêutico de terapia dupla com um carbapenêmico e um aminoglicosídeo (Giacobbe *et al.*, 2023).

Considerando que os pacientes que apresentam comorbidades podem estar associados ao aumento do risco de infecções e a necessidade de tratamento com antibióticos na UTI (Tumbarello *et al.*, 2014), neste estudo, observou-se que os fatores de risco para infecção por bactérias produtoras de KPC mais prevalentes relacionados ao perfil de doenças dos pacientes foram: doença renal crônica (43%), Diabetes Mellitus (31%), Covid (22%) e doenças cardiovasculares (20%), câncer (17%). Cerca de 57% dos

pacientes foram a óbito, destes, 50% foram a óbito por quadro de septicemia, 13% por covid e os demais por complicações da doença de base que motivaram a internação e/ou complicações secundárias. Observa-se, desta forma, que os óbitos dos pacientes relaciona-se à estes serem pacientes críticos com internação prolongada no ambiente de CTI, à qual já tem a pressão seletiva que propicia o aumento de patógenos multirresistentes, pacientes com outras doenças de base além da infecção por bactéria multirresistente e pelas múltiplas infecções também.

A média do tempo de internação dos pacientes da amostragem foi de 96 dias, variando de 27 a 273 dias, e desta forma, a literatura científica sinaliza que internação prolongada de pacientes no Centro de Terapia Intensiva também propicia uma maior chance de adquirir infecções hospitalares (Hu, *et al.*, 2020). Um outro fator de risco para infecções é o uso de dispositivos invasivos (cateter venoso central, traqueostomia, sonda vesical de demora e cateter para drenagem) frequentemente utilizados nos pacientes internados no CTI (Bassetti, Peghin, 2020; Mathers *et al.*, 2020; Rosa *et al.*, 2015; Tumbarello *et al.*, 2014; Yu, 2023).

Os pacientes com covid utilizaram corticosteróides, o que pode comprometer a resposta imunológica dos hospedeiros, além da própria infecção por SARSCoV alterar de forma significativa a resposta imune dos pacientes (Brandão *et al.* 2020). Por outro lado, os pacientes com COVID internados na UTI foram expostos a outros fatores de risco como a internação prolongada e uso de dispositivos invasivos, além das outras comorbidades (Pintado *et al.*, 2022; Dumitru *et al.*, 2021).

Estudos apontam um aumento da incidência de infecções por bactérias produtoras de carbapenemases multirresistentes durante a pandemia, devido à desestabilização dos serviços de saúde frente a um período crítico de emergência em saúde e, possivelmente a exposição prévia aos antimicrobianos usados de forma empírica pela população contribuindo para a pressão seletiva destes patógenos (Moubareck, Hammoudi, 2022).

Os pacientes frequentemente são coinfectados por bactérias presentes na microbiota local do ambiente hospitalar. Analisou-se as coinfeções por bactérias Gram-negativas dos pacientes da pesquisa, sendo que alguns pacientes estavam infectados com duas ou mais bactérias gram-negativas. Obteve-se o seguinte resultado:

**Tabela 1:** Caracterização das bactérias prevalentes nos pacientes coinfetados por gram-negativos. Juiz de Fora - MG, 2024

Bactéria Gram-negativa	Quantidade de amostras positivas
<i>Acinetobacter baumannii</i>	23
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	13
<i>Proteus mirabilis</i>	4
<i>Escherichia coli</i>	3
<i>Morganella produtora de KPC</i>	2
<i>Serratia sp.</i>	1

**Fonte:** Barroso AKRD, et al., 2024

Essas bactérias gram-negativas são prevalentes na microbiota local do CTI do Hospital Universitário de Juiz de Fora.

Os principais esquemas terapêuticos escolhidos para tratar bactérias produtoras de carbapenemase nestes pacientes foram: monoterapia com meropenem em infusão estendida; meropenem + polimixina b; polimixina b + aminoglicosídeo; meropenem + aminoglicosídeo; polimixina b + meropenem + aminoglicosídeo; tigeciclina + meropenem + polimixina b ou aminoglicosídeo e monoterapia com aminoglicosídeo. Os aminoglicosídeos utilizados nestes esquemas foram amicacina ou gentamicina.

Com o surgimento de bactérias resistentes a classe dos carbapenêmicos, que também confere resistência adicional às classes de penicilinas e cefalosporinas, houve uma necessidade de retomar o uso de antimicrobianos antigos, como polimixina B e tigeciclina associações contendo novos inibidores de betalactamases como a ceftazidima + avibactam, conforme demonstra Sheu *et al.* (2019).

Na ausência do ceftazidima + avibactam, a literatura recomenda dobrar a dose de meropenem (em monoterapia) e fazer em infusão estendida (dose usual de 2 gramas de 8/8 horas em infusão de 3-4 horas (Cojutti, 2017).

Devido à relação PK/PD (índice farmacocinética/farmacodinâmica) do meropenem, seu efeito é tempo dependente e sua ação bactericida é mantida quando



o fármaco permanece por mais tempo em uma concentração plasmática acima da concentração inibitória mínima (CIM). Uma outra característica vantajosa do meropenem é sua ampla distribuição pelos tecidos e fluidos corporais (Nicolau, 2008). Conforme Cojutti *et al.* (2017), a infusão contínua de meropenem é segura, em dose ajustada pela função renal, para o tratamento de KP-KPC.

Conforme abordado por Giacobbe *et al.* (2023), para bactérias que demonstram sensibilidade a polimixinas, aminoglicosídeos, tigeciclina e/ou fosfomicina, recomenda-se a terapia combinada com mais de um antimicrobiano.

O antimicrobiano ceftazidima + avibactam foi padronizado recentemente no hospital, em 2023, ou seja, não estava disponível no período em que foram analisados os dados deste estudo. Devido ao alto custo deste medicamento e principalmente visando um maior controle de utilização de antimicrobiano para evitar o surgimento de cepas resistentes, a sua dispensação seguirá critérios para restringir seu uso e priorizar para os casos mais graves. Conforme o protocolo para a prescrição de Ceftazidima + Avibactam (EBSERH, 2023) os critérios para a dispensação desse medicamento serão: somente pacientes internados em UTI (Unidade de Terapia Intensiva), com infecções comprovadas por enterobactérias produtoras de carbapenemase ou por *Pseudomonas* resistente a carbapenêmicos; antibiograma demonstrando sensibilidade à ceftazidima + avibactam e resistência aos outros antimicrobianos disponíveis no hospital. A dispensação pela farmácia será feita somente após o preenchimento do formulário, preenchido todos os critérios de inclusão (EBSERH, 2023).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O tamanho amostral da pesquisa dificulta a execução de análises paramétricas comparando com os resultados de estudos realizados com grupos maiores, bem como o tempo disposto para a execução deste trabalho. No entanto, a pesquisa poderá ser continuada futuramente, por outros pesquisadores.

Os pacientes com internações prolongadas no CTI utilizam uma grande quantidade de antimicrobianos com cobertura também para outras bactérias, visto a vulnerabilidade frente às possíveis infecções neste setor.



Os dados foram coletados na época da pandemia da COVID-19 e foram encontrados casos de infecção por COVID concomitantemente com infecções bacterianas. Dessarte, mutuamente a infecção por bactérias produtoras de KPC e infecção por COVID ocasionam maiores complicações para os pacientes pelos múltiplos fatores descritos para estas condições clínicas.

Em conclusão, o uso empírico de antimicrobianos ainda é um grande fator que contribui para o crescimento de patógenos multirresistentes. Mesmo com o desenvolvimento de novos fármacos como o ceftazidima + avibactam, é crucial que haja um controle rigoroso para a sua dispensação e o farmacêutico é peça fundamental no uso racional de medicamentos.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. S.; BAPTISTA, P. F.; LIMA, T. M. Atuação do farmacêutico no gerenciamento de antimicrobianos no Brasil: uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 4, n.2, p. 01–20, 2022.

BASSETTI, M; PEGHIN, M. How to manage KPC infections. **Ther Adv Infect Dis**, v.7, 2020

BRANDÃO, C. et al. Severe COVID-19: understanding the role of immunity, endothelium, and coagulation in clinical practice. *J Vasc Bras*. 2020.

BRASIL, Conselho Federal de Farmácia. Resolução CFF nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, Distrito Federal, 25 set. 2013 – Seção 1, 186p.

COJUTTI, P, et al. Population Pharmacokinetics of High-Dose Continuous-Infusion Meropenem and Considerations for Use in the Treatment of Infections Due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrob Agents Chemother**, v.61, n.10.2017.



DUARTE, G. E. *et al.* Resistance profile of microorganisms isolated in the Microbiology Service of the Hospital Nacional in the year 2017. **Del Nacional**, v. 10, n.2, p. 21-38, 2018.

DUMITRU, M. *et al.* I. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Associated with COVID-19. **Antibiotics** (Basel), v.10, n.5, p.561, 2021. doi: 10.3390/antibiotics10050561. PMID: 34065029; PMCID: PMC8151469.

EBSERH. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Prescrição de Ceftazidima-Avibactam 2000mg + 500mg, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/hu-ufjf/aceso-a-informacao/nucleo-de-qualidade-hospitalar-gestao-de-documentos/superintendencia/setor-de-gestao-da-qualidade/prt-stgq-001-prescricao-de-ceftazidima-avibactam-2000mg-500mg.pdf/view>>. Acesso em: 26 de fev. de 2024.

ESPOSITO, S.; SIMONE, G. Update on the main MDR pathogens: prevalence and treatment options. **Infez Med**, v.25, n.4, p.301-310, 2017.

GIACOBBE, D. R. *et al.* Treatment and diagnosis of severe KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a perspective on what has changed over last decades. **Ann Med**, v.55, n.1, p.101-113. 2023.

SANZ, H. Ceftazidime-avibactam. **Rev Esp Quimioter**. Suppl 1, p. 40-42, 2022. doi: 10.37201/req/s01.09.2022. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35488824; PMCID: PMC9106208.

HU, Y. *et al.* Prevalence, risk factors and molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients from Zhejiang, China, 2008-2018. **Emerg Microbes Infect**. v.9, n.1, p. 1771-1779, 2020. doi: 10.1080/22221751.2020.1799721. PMID: 32689907; PMCID: PMC7475806.

KAPOOR, G.; SAIGAL, S.; ELONGAVAN, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. **J Anaesthesiol Clin Pharmacol**, v.33, n.3, p.300-305, 2017.



MATHERS, A. et al. Risk factors for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) gene acquisition and clinical outcomes across multiple bacterial species. **J Hosp Infect**, v. 104, n.4, p. 456-468, 2020. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.005. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31931046; PMCID: PMC7193892.

MOUBARECK, C.; HAMMOUDI H. The Collateral Effects of COVID-19 Pandemic on the Status of Carbapenemase-Producing Pathogens. **Front Cell Infect Microbiol**, v.17, 2022. doi: 10.3389/fcimb.2022.823626. PMID: 35372126; PMCID: PMC8968076.

NICOLAU, D. P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. **Clin Infect Dis**. v.47 Suppl 1. p.32-40. 2008

OMS. Organização Mundial de Saúde. A crescente ameaça da resistência antimicrobiana: opções de ação: sumário executivo. Brasília: OMS; 2012. 16 p.

ONU News. Mais de 50% das infecções bacterianas que podem causar mortes estão se tornando resistentes a tratamento, revela um novo relatório da Organização Mundial da Saúde, OMS. 2022. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2022/12/1806582>. Acesso em: 15 jan. 2024.

PINTADO, V. et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriales* infections in COVID-19 patients. **Infect Dis (Lond)**, v. 54, n.1, p. 36-45, 2022. doi: 10.1080/23744235.2021.1963471. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34382910; PMCID: PMC8425444.

ROSA, F. G. et al. Critical issues for *Klebsiella pneumoniae* KPC-carbapenemase producing *K. pneumoniae* infections: a critical agenda. **Future Microbiology**, v.10, n.2, p. 283–294, 2015.

SCHIRMER, A. A.; BECCARIA, C. S.; COSER, H. S. Enterobactérias produtoras de carbapenemase (KPC): alternativas para farmacoterapia atual. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v.33, n.3, p.62-69. 2020.



SHEU, C. et al. Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: An Update on Therapeutic Options. **Front Microbiol.** v. 10, n.80. 2019.

SILVA, J. O.; PAIXÃO, J. A. Resistência bacteriana e a atuação do farmacêutico na promoção do uso racional de antibacterianos em âmbito hospitalar. **Revista Artigos.** 2021. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/7563>> acesso em: 22 set. 2023.

SORIANO A. et al. Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Serious Gram-Negative Infections with Limited Treatment Options: A Systematic Literature Review. **Infect Dis Ther**, v.10, n.4, p.1989-2034, 2021.

SOUZA, F. D.; BARONI, M. F.; ROESE, F. M. Profile of antimicrobial use in the intensive care unit of a public hospital. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.** São Paulo, v.8, n.4, p. 37-44. 2017.

TUMBARELLO, M. et al. "Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrob Agents Chemother.** v.58, p.3514–3520. 2014.

TUMBARELLO, M. et al. Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study. **Clin Infect Dis.** 2021 Nov 2;73(9):1664-1676. doi: 10.1093/cid/ciab176. PMID: 33618353.

WANG, G. et al. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. **Int J Environ Res Public Health**, v.17, 2020.

YU, WL. MDClinical features, diagnosis, and treatment of *Klebsiella pneumoniae* infection. Uptodate 2023.



WHO. World Health Organization Antimicrobial Resistance. 2021. disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> acesso em: 22 jun. 2023.

WHO. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Genebra. 2017. Disponível em: <http://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf> acesso em: 26 jun. 2023.

WHO. World Health Organization. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A practical toolkit. Geneva: World Health Organization. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515481> acesso em: 30 dez. 2023.