

***Klebsiella pneumoniae* PRODUTORAS DE CARBAPENEMASES DE AMOSTRAS CLÍNICAS DE UM HOSPITAL PÚBLICO DE MACAPÁ-AMAPÁ**

Klebsiella pneumoniae PRODUCING CARBAPENEMASES FROM CLINICAL SAMPLES OF A PUBLIC HOSPITAL IN MACAPÁ-AMAPÁ

Klebsiella pneumoniae PRODUCIENDO CARBAPENEMASAS A PARTIR DE MUESTRAS CLÍNICAS DE UN HOSPITAL PÚBLICO DE MACAPÁ-AMAPÁ

Fernanda Ferreira Serra¹, Cristian Gonçalves Barboza², Milena Stefany Silva e Silva³, Lindomar dos Anjos Silva⁴, Suelen Felix Pereira⁵, Rubens Alex de Oliveira Menezes⁶, Tiago Gabriel Correia⁷, Aldo Aparecido Proietti Junior⁸

DOI: 10.54899/dcs.v23i86.4176

Recibido: 07/01/2026 | Aceptado: 09/01/2025 | Publicación en línea: 21/01/2026.

RESUMO

A resistência antimicrobiana consolida-se como uma das maiores preocupações para a saúde pública mundial, onde bactérias como a *Klebsiella pneumoniae* é categorizada como um patógeno de prioridade crítica pela Organização Mundial da Saúde (OMS), decorrente de sua notável capacidade de adquirir resistência às cefalosporinas, monobactamas e aos carbapenêmicos. O presente estudo objetivou analisar o padrão de resistência dos isolados de *K. pneumoniae* provenientes de amostras clínicas de um hospital de Macapá-Amapá. A metodologia consiste em um estudo observacional, transversal, de natureza descritiva, baseado na análise do perfil de resistência antimicrobiana de *K. pneumoniae* a partir de isolados bacterianos de origem hospitalar. Em 2024, foram registrados 4.757 isolados de *Klebsiella spp.* no estado do Amapá, dos quais 1.590 (33,4%) foram identificados como *K. pneumoniae*. Destes, 64 isolados foram submetidos à determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) para meropenem e ertapenem, utilizando os valores ECOFF do EUCAST. Observou-se resistência aos

¹ Graduada em Farmácia, Universidade Federal do Amapá, Macapá, Amapá, Brasil.

E-mail: fernandaferreiraserra@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-9179-1120>

² Graduando em Engenharia de Pesca, Universidade do Estado do Amapá, Macapá, Amapá, Brasil.

E-mail: cristiangoncalvesueap@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-7297-8597>

³ Graduada em Engenharia de Pesca, Universidade do Estado do Amapá, Macapá, Amapá, Brasil.

E-mail: milenasthefany24@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-3981-7367>

⁴ Mestre em Vigilância Sanitária, Superintendência de Vigilância em Saúde do Estado do Amapá, Universidade do Estado do Amapá, Macapá, Amapá, Brasil. E-mail: lindomardosanjos@hotmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-1124-0142>

⁵ Doutora em Inovação Farmacêutica, Universidade Federal do Amapá, Macapá, Amapá, Brasil.

E-mail: suelen.pereira@ueap.edu.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4343-7515>

⁶ Doutor em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, Universidade Federal do Amapá, Macapá, Amapá, Brasil. E-mail: rubens.alex@unifap.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0206-5372>

⁷ Doutor em Ciências - Fisiologia Geral, Universidade Federal do Amapá, Macapá, Amapá, Brasil.

E-mail: tiago.correia@unifap.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1295-0543>

⁸ Doutor em Biodiversidade e Biotecnologia, Universidade Federal do Amapá, Macapá, Amapá, Brasil.

E-mail: aldo.proietti@unifap.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4591-831X6>

carbapenêmicos principalmente no 1º, 2º e 4º trimestres, com taxas superiores a 30% para ambos os antimicrobianos, destacando-se o segundo trimestre. Os resultados sugerem circulação consolidada de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos ao longo de 2024, indicando provável circulação de cepas produtoras de carbapenemases em ambientes hospitalares no Amapá. As elevadas proporções trimestrais de resistência, associadas a valores de CIM superiores aos pontos de corte epidemiológicos, reforçam a necessidade de ampliação da testagem laboratorial, do fortalecimento da vigilância microbiológica e da adoção de estratégias de controle de infecções, visando subsidiar ações efetivas de enfrentamento da resistência antimicrobiana na região.

Palavras-chave: Resistência Microbiana a Medicamentos. Saúde Única. *Klebsiella pneumoniae*. Carbapenêmicos. Vigilância Epidemiológica.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is becoming one of the major concerns for global public health, with bacteria such as *Klebsiella pneumoniae* categorized as a critical priority pathogen by the World Health Organization (WHO) due to its remarkable ability to acquire resistance to cephalosporins, monobactams, and carbapenems. This study aimed to analyze the resistance pattern of *K. pneumoniae* isolates from clinical samples from a hospital in Macapá, Amapá. The methodology consists of an observational, cross-sectional, descriptive study based on the analysis of the antimicrobial resistance profile of *K. pneumoniae* from bacterial isolates of hospital origin. In 2024, 4,757 *Klebsiella* spp. isolates were recorded in the state of Amapá, of which 1,590 (33.4%) were identified as *K. pneumoniae*. Of these, 64 isolates were subjected to the determination of the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) for meropenem and ertapenem, using the ECOFF values of EUCAST. Resistance to carbapenems was observed mainly in the 1st, 2nd, and 4th trimesters, with rates exceeding 30% for both antimicrobials, particularly in the second trimester. The results suggest consolidated circulation of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* throughout 2024, indicating probable circulation of carbapenemase-producing strains in hospital environments in Amapá. The high quarterly proportions of resistance, associated with MIC values exceeding epidemiological cutoff points, reinforce the need to expand laboratory testing, strengthen microbiological surveillance, and adopt infection control strategies to support effective actions to combat antimicrobial resistance in the region.

Keywords: Antimicrobial Resistance to Drugs. One Health. *Klebsiella pneumoniae*. Carbapenems. Epidemiological Surveillance.

RESUMEN

La resistencia a los antimicrobianos se está convirtiendo en una de las principales preocupaciones para la salud pública mundial. Bacterias como *Klebsiella pneumoniae* han sido categorizadas como patógenos prioritarios por la Organización Mundial de la Salud (OMS) debido a su notable capacidad para desarrollar resistencia a cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos. Este estudio tuvo como objetivo analizar el patrón de resistencia de aislados de *K. pneumoniae* a partir de muestras clínicas de un hospital en Macapá, Amapá. La metodología consiste en un estudio observacional, transversal y descriptivo basado en el análisis del perfil de resistencia a los antimicrobianos de *K. pneumoniae* a partir de aislados bacterianos de origen hospitalario. En

2024, se registraron 4757 aislados de *Klebsiella* spp. en el estado de Amapá, de los cuales 1590 (33,4%) fueron identificados como *K. pneumoniae*. De estos, 64 aislados se sometieron a la determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) para meropenem y ertapenem, utilizando los valores ECOFF del EUCAST. La resistencia a los carbapenémicos se observó principalmente en el primer, segundo y cuarto trimestre, con tasas superiores al 30% para ambos antimicrobianos, especialmente en el segundo trimestre. Los resultados sugieren una circulación consolidada de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos a lo largo de 2024, lo que indica la probable circulación de cepas productoras de carbapenemasas en entornos hospitalarios de Amapá. Las elevadas proporciones trimestrales de resistencia, asociadas con valores de CMI superiores a los puntos de corte epidemiológicos, refuerzan la necesidad de ampliar las pruebas de laboratorio, fortalecer la vigilancia microbiológica y adoptar estrategias de control de infecciones para apoyar acciones efectivas en el combate a la resistencia a los antimicrobianos en la región.

Palabras clave: Resistencia a los antimicrobianos. Una Salud. *Klebsiella pneumoniae*. Carbapenémicos. Vigilancia Epidemiológica.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución- NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

INTRODUÇÃO

Na atualidade, as infecções causadas por bactérias resistentes a múltiplos grupos de antibióticos refletem um dos principais desafios para a saúde pública, em nível global. Entre os microrganismos, o *complexo de espécies Klebsiella pneumoniae (KpSC)* composto por bactérias ubíquas encontradas no solo, em plantas ou na água, e que se destacam por sua significativa relevância clínica (Laskowska *et al.*, 2021; Rocha; Henriques; Gomila *et al.*, 2022; Ashurst; Dawson, 2023). O KpSC resistente a carbapenêmicos (CRKp) são classificadas como bactéria de prioridade crítica na lista de prioridades da OMS para bactérias resistentes a antibióticos. Isso indica a urgência de se propor uma nova solução para a resistência da KP a antibióticos.

Os antibióticos carbapenêmicos incluem principalmente imipenem, meropenem (MEM) e ertapenem, que possuem amplo espectro antibacteriano e forte atividade bactericida, sendo atualmente os fármacos mais eficazes na prática clínica (WHO, 2024c). O gênero *Klebsiella* é uma classe de bactérias Gram-negativas em formato de bastonete, não móveis, metabolismo aeróbio ou anaeróbio facultativo, oxidase-negativas e possui uma cápsula polissacarídica, sendo o seu principal fator de virulência (Huang *et al.*, 2022; Wang *et al.* 2020).

A *Klebsiella* é classificada na ordem *Enterobacterales*, família *Enterobacteriaceae*, que

contém uma grande variedade de gêneros bioquimicamente distintos. O gênero *Klebsiella* atualmente compreende uma ampla diversidade de espécies, incluindo espécies pertencentes ao complexo de espécies *K. pneumoniae* (KpSC) e outras espécies de *Klebsiella* (*K. indica*, *K. terrigena*, *K. spallanzanii*, *K. huaxiensis*, *K. oxytoca*, *K. grimontii*, *K. pasteurii* e *K. michiganensis*) que compartilham uma média de apenas 90% de identidade de nucleotídeos com o KpSC. O KpSC não possui uma designação taxonômica formal e geralmente se refere a espécies intimamente relacionadas que compartilham 95%-96% de identidade nucleotídica média com *K. pneumoniae* (Wyres; Lam; Holt, 2020).

Esse patógeno pode ser encontrado em diversos habitats, como a nasofaringe e microbiota intestinal humana, incluindo as fezes de indivíduos saudáveis, além da água, solo e plantas (Miller; Arias, 2024; Lamounier *et al.*, 2017). Esse complexo grupo de bactérias representa uma notória ameaça para a saúde pública, uma vez que está associada a grande parte das infecções nosocomiais, dentre elas a pneumonia, infecção do trato urinário, bacteremias, infecção de feridas cirúrgicas e trato gastrointestinal, especialmente prevalente em pacientes imunocomprometidos, internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) ou sujeito a procedimentos invasivos, bem como, em casos de infecções comunitárias (Reygaert, 2018; Sorbara *et al.*, 2019; WHO, 2024). No ambiente hospitalar, muitos surtos estão correlacionados ao desenvolvimento e disseminação do KpSC, sobretudo de cepas produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL) e carbapenemases (Bush, 2024; Li *et al.*, 2024).

Cepas clássicas de *K. pneumoniae* (cKP) têm ganhado crescente notoriedade devido à sua propensão a acumular mutações e adquirir determinantes, levando ao surgimento de clones com resistência múltipla, extensa ou a todos os fármacos (Wyres; Lam; Holt, 2020). Diferentes e complexos mecanismos de resistência aos carbapenêmicos adquirida foram identificados no KpSC, que codificam diferentes produtos que conferem resistência a distintas classes de antibióticos, incluindo β -lactâmicos, aminoglicosídeos, quinolonas, tigeciclina e polimixinas. (Pei; Sun; He; Li, 2022).

Nas últimas décadas, o cKP adquiriu uma ampla variedade de mecanismos de resistência a antibióticos e, portanto, as infecções nosocomiais que pode causar são particularmente problemáticas. Isso aumenta a complexidade da detecção de cepas resistentes e da definição do tratamento adequado para cada bactéria, limitando cada vez mais as opções terapêuticas, consequentemente facilitando a sua disseminação em unidades de saúde, majoritariamente no ambiente hospitalar e em UTIs, agravando o quadro clínico, resultando em infecções graves

(D'Amelio; Martín, 2023; Laumounier *et al.*, 2017).

Tal cenário está comumente relacionado à transferência de pacientes entre unidades ou hospitais e ao uso indiscriminado de antimicrobianos da classe dos betalactâmicos, criando pressão seletiva e favorecendo o surgimento de cepas resistentes (Chi *et al.*, 2022; Cheetham *et al.*, 2024). O risco de contrair infecções por *Klebsiella* spp. multirresistente em Unidades Básicas de Saúde (UBS) ou hospitais, é maior para indivíduos imunocomprometidos e pacientes comórbidos, aumentando o risco para pacientes que necessitam de dispositivos como respiradores ou cateteres venosos, necessitando de tratamento antimicrobiano prolongado (Rocha, 2023; Dangor *et al.*, 2024).

Depois da *Escherichia coli*, o KpSC é o segundo membro da ordem *Enterobacterales* oportunista mais importante causadora de infecções nosocomiais e comunitárias. No entanto, é uma espécie ubíqua na natureza, embora as cepas ambientais sejam mais suscetíveis a antibióticos do que as clínicas. Isso é uma consequência da pressão seletiva exercida pelos antibióticos em ambientes de saúde. Estudos demonstram que aproximadamente 80% dos pacientes com infecções causadas por *K. pneumoniae* (ESBL) tiveram expressiva colonização intestinal antes de desenvolverem a infecção (Laskowska, *et al.*, 2021; Bush, 2024).

Ademais, foram documentados casos clínicos de *K. pneumoniae* isolados da cavidade oral de indivíduos, tanto com quanto sem doença periodontal, bem como na orofaringe de portadores assintomáticos (Ferrer *et al.*, 2021). A colonização da orofaringe pode representar um risco de infecções pulmonares em pacientes debilitados devido a condições como alcoolismo, diabetes e doenças pulmonares crônicas (Machado, 2016; Wang *et al.*, 2020).

As carbapenemases são β -lactamases com capacidades hidrolíticas versáteis. Elas têm a capacidade de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos. A resistência de alto nível aos carbapenêmicos em bactérias é mediada pela produção de β -lactamases de três classes moleculares, A (Serino-carbapenemases), B (Metallo-beta-lactamases - MBL) e D (Oxacilinas - OXA), mas não por enzimas da classe C; embora sejam enzimas baseadas em serina, geralmente são cefalosporinas (AmpC β -lactamases). (Stewart, Toth, Bhattacharya *et al.*, 2025).

Em *K. pneumoniae* clássica, a aquisição de carbapenemases é um importante mecanismo de resistência frente aos antimicrobianos. Os genes que codificam as carbapenemases estão localizados em plasmídeos ou cromossomos bacterianos, que podem se disseminar entre cepas por meio de elementos móveis, como transposons ou plasmídeos conjugativos (Hammoudi;

Ayoub, 2020; Bush, 2024; Woo *et al.*, 2015). Outras estratégias incluem a modificação do alvo por meio de adenilação, acetilação ou fosforilação (Bush, 2024), mutação genética e transferência horizontal de genes que codificam alterações ou a ausência de porinas, os sistemas de bomba de efluxo devido à sua natureza não específica, abrange uma ampla gama de substratos, incluindo beta-lactâmicos, quinolonas, macrolídeos e outros agentes antibacterianos.

Consequentemente, múltiplos sistemas de efluxo ativos frequentemente coexistem na mesma cepa bacteriana, contribuindo para a resistência a diversos fármacos antibacterianos com estruturas distintas, variações genéticas na conformação estrutural do gene *parC*, que codifica a topoisomerase IV, e do gene *gyrA*, que codifica a DNA girase, é suscetível a alterações quando os alvos dessas duas enzimas sofrem mutações resultando em resistência às quinolonas e para as polimixinas, o principal mecanismo de resistência é atribuído a mutações cromossômicas que facilitam a modificação do alvo por meio do sistema de modificação do lipopolissacarídeo tornando essas cepas altamente resistentes aos tratamentos convencionais Li, Shi, Song, 2025).

Nos últimos anos, o uso indiscriminado de agentes antimicrobianos exacerbou o problema da resistência para o *KpSC* e sua resistência a antibióticos evoluiu de multirresistência (MDR) para resistência extensiva a medicamentos (XDR) e pan-resistência (PDR) (Owaid, Al-Ouqaili, 2024). Com a resistência adquirida pelas bactérias, ocorreram grandes repercussões na saúde pública, desde aumentos de doenças infecciosas a custos adicionais em tratamentos e tempo de internação, inclusive impacto aos animais e meio ambiente, como prevê a abordagem da uma só saúde ou “*one health*” (Corrêa *et al.*, 2022; D’Amelio; Martín, 2023).

A propagação de cepas resistentes acomete expressivamente o tratamento de infecções, elevando os índices de morbidade e mortalidade, prolonga o tempo de internação e aumenta os custos associados a assistência à saúde (Brasil, 2024b; dos Santos *et al.*, 2019). No Brasil, é preocupante os registros anuais de mortes decorrentes da resistência antimicrobiana ou associados a esse quadro (Brasil, 2024a; Silva *et al.*, 2020). Entretanto, na região norte, mormente no estado do Amapá, são escassos os estudos que caracterizam o perfil de resistência de isolados clínicos do *KpSC*, conjugado a ausência de notificações sobre esse patógeno, dificultando o manejo e planejamento de medidas efetivas para a prevenção e controle (Corrêa *et al.*, 2022; BRASIL, 2024a).

No estado do Amapá, entretanto, nota-se um déficit de dados públicos consolidados, que permitam traçar um panorama claro sobre a situação epidemiológica do *KpSC* nos hospitais. Apesar da ausência de registros oficiais, têm-se observado indícios recorrentes da presença desse

microrganismo no espaço hospitalar, reiteradamente associado a prescrição de antibióticos sem realização prévia de exame laboratorial. O *KpSC* é composto por patógenos oportunistas que tem apresentado um aumento significativo e crescente na resistência a antibióticos de amplo espectro, limitando as alternativas de tratamento.

Dessa forma, a análise do perfil de resistência é imprescindível para a compreensão dos mecanismos e fatores envolvidos no processo de mutação do patógeno e, ainda subsidiar a implementação de estratégias eficazes para o controle de infecções nosocomiais, bem como o desenvolvimento de políticas institucionais de vigilância epidemiológica. Assim, o presente estudo teve como objetivo analisar o padrão de resistência dos isolados de *K. pneumoniae* provenientes de amostras clínicas de um hospital de Macapá-Amapá, identificando seu perfil de sensibilidade e resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos durante o tratamento desse agente etiológico.

METODOLOGIA

Tipo de Pesquisa e Abordagem

Refere-se a um estudo observacional, transversal, de natureza descritiva, com abordagem quantitativa que visou avaliar o perfil de resistência antimicrobiana frente aos carbapenêmicos através da triagem para produção de carbapenemases do *KpSC* isoladas de pacientes com suspeita e solicitação médica que foram atendidos ou tiveram suas amostras biológicas (secreções, sangue, tecidos, escarro) coletadas e direcionadas para o Hospital de Clínicas Doutor Alberto Lima (HCAL), com resultados de culturas lançados no sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL).

Os laudos referentes as amostras de isolados do *KpSC* foram velados por intercessão do Laboratório Central de Saúde Pública do Amapá (LACEN - AP), através da estratificação de informações coletadas via sistema GAL, com dados estratificados. Ressalta-se que no presente estudo não houve acesso a informações pessoais de pacientes.

O referido estudo encontra-se de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki e os termos do CNS Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Em razão do direcionamento de um projeto, reforça-se que todo objeto de trabalho foi intermediado pelo LACEN, sem que houvesse contato ou identificação dos pacientes. Portanto, o projeto não

necessitou do encaminhamento ao Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

Teste de Sensibilidade

Para a aplicação do teste de sensibilidade, foram empregados critérios de inclusão e exclusão, catalogando os dados até o objeto de estudo. Primeiramente, foram contabilizados todos os laudos no período de janeiro a dezembro de 2024, referentes ao gênero *Klebsiella* spp., prosseguindo com o critério de exclusão: isolados no ano de 2024 que não pertencessem ao *KpSC*. Após essa triagem, foram emitidos laudos de teste de sensibilidade de acordo com os pontos de corte clínicos e para triagem de *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases as Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) dos Valores de Ponto de Corte Epidemiológico (ECOFF) definidos pelo Comitê Europeu para o Estudo da Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST).

Adicionalmente, foram utilizados para detectar produtores de carbapenemases segundo Tabela 1 (conforme a metodologia do EUCAST). Os resultados obtidos de ECOFF para os antibióticos ertapenem e meropenem, referente ao ano de 2024, dispostos trimestralmente. Esses antimicrobianos ainda são reconhecidos pelo Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos (BrCAST) como marcadores sentinela para investigação inicial de resistência a carbapenêmicos em *Enterobacterales*.

O ertapenem e meropenem exibem pontos de corte de CIM apropriados para identificar precocemente fenótipos associados à produção de carbapenemases. O ertapenem é especialmente eficaz, devido sua elevada sensibilidade na detecção de mecanismos de resistência de baixo nível, à medida que o meropenem oferece maior especificidade para resistência clinicamente relevante, complementando a triagem fenotípica. Desse modo, outros antimicrobianos rotineiramente empregados, como aminoglicosídeos, cefalosporinas e quinolonas, não foram incluídos, por não integrarem o painel preconizado para a triagem inicial de carbapenemases, como recomenda o ECOFF descrito pelo EUCAST.

Tabela 1. Pontos de corte clínicos e para triagem de *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases (de acordo com a metodologia do EUCAST).

Carbapenêmico	CIM (mg/L)		Diâmetro do halo de inibição (mm) com discos de 10 µg	
	Valor de corte S/I	Valor de corte para triagem	Valor de corte S/I	Valor de corte para triagem
Meropenem ¹	≤2	>0,12	≥22	<28 ²
Ertapenem ³	≤0,5	>0,12	≥25	<25

¹Melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade

²Isolados com 25-27 mm só necessitam ser investigados para produção de carbapenemases se forem resistentes a piperacilina-tazobactam e/ou temocilina (temocilina contribui mais para especificidade). Investigação de carbapenemases é sempre necessária se o diâmetro da zona para meropenem for < 25 mm.

³Elevada sensibilidade, mas baixa especificidade. Pode ser usado como um agente de triagem alternativo, mas isolados com ESBL e AmpC podem apresentar resistência mesmo sem ter carbapenemase.

Fonte: Adaptado de EUCAST (2021)

Benefícios da Pesquisa

O desenvolvimento do presente estudo teve como objetivo coletar e fornecer dados inéditos a respeito da resistência antimicrobiana aos carbapenêmicos através da produção de carbapenemases do *KpSC* no Amapá, contribuindo com informações sobre resistência de cepas do *KpSC* em um hospital de Macapá, cooperando significativamente tanto para a comunidade científica quanto para a população em geral. Refere-se a um achado de grande relevância, cujos impactos não se limitam a área da saúde, atingindo outras esferas interconectadas como o meio ambiente, elaboração de políticas públicas e a economia. Transmitindo informações precisas e atualizadas, a pesquisa pode auxiliar na criação de diretrizes e estratégias que sejam eficazes na redução de casos e danos associados a resistência antimicrobiana, bem como nas taxas atualmente observadas.

RESULTADOS

Para constatar o número preciso de bactérias resistentes do *KpSC*, empregaram-se critérios singulares divididos em ordens sequenciais. Primeiramente, selecionaram-se culturas de isolados do gênero *Klebsiella* spp., registradas de janeiro a dezembro de 2024. Posteriormente, empregou-se um critério de exclusão para eliminar isolados que não correspondiam ao *KpSC* nesse período. Na terceira etapa, laudos de testes de sensibilidade foram emitidos para estes isolados, organizados trimestralmente ao longo de 2024.

O protocolo de triagem para avaliação da produção de carbapenemases foi conduzido conforme as recomendações do EUCAST, utilizando os valores de ECOFF como parâmetro para

detecção precoce. Conforme evidências na literatura, isolados produtores de carbapenemases podem apresentar CIMs próximas ou dentro dos pontos de corte clínico, tornando a detecção baseada no ECOFF mais sensível. O meropenem foi empregue como principal marcador fenotípico, por oferecer um equilíbrio adequado entre sensibilidade e especificidade para identificação de produtores de carbapenemases. O ertapenem, por sua vez, é utilizado como triagem complementar devido à sua elevada sensibilidade na detecção de mecanismos de resistência de baixo nível, ainda que apresente menor especificidade, especialmente em espécies com perda de porina ou produção de ESBL/Ampc.

A análise dos dados referentes aos testes de sensibilidade microbiológica no estado do Amapá utilizou o método estatístico VALTEC (Valor de Tolerância Estatística Calculado), assegurando nível de confiança igual ou superior a 95%. No total, foram contabilizados 4.757 isolados de culturas bacterianas de *Klebsiella* spp. no ano de 2024. Posteriormente submetido a um processo de triagem para identificação da bactéria *Klebsiella*, subtipo *pneumoniae*, correspondendo a 1.590 (33,4%) isolados de *Klebsiella pneumoniae* em 2024. A distribuição trimestral foi: 226 isolados no primeiro trimestre, 418 no segundo, 442 no terceiro e 504 amostras no quarto trimestre. Deste quantitativo, 64 isolados foram submetidos aos testes de CIM (ECOFF) para meropenem e ertapenem.

Os resultados demonstraram um padrão constante com o fenótipo correspondente com a produção de carbapenemases, particularmente observado no 1º, 2º e 4º trimestres. Para o ertapenem, notou-se resistência em 41,7% das amostras testadas no primeiro trimestre; 54,5% no segundo; ausência de indícios no terceiro; e 41,7% no quarto trimestre. Enquanto, para o meropenem, 30% dos isolados foram resistentes no primeiro trimestre; 54,5% no segundo; nenhum resistente no terceiro; e 30% no quarto trimestre, como demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2. Valores absolutos por trimestre

Trimestres	Isolados (<i>K.pneumoniae</i>)	Amostras testadas	Ertapenem sensível	Ertapenem resistente	Meropenem sensível	Meropenem resistente
1º	226	22	7	5	7	3
2º	418	22	5	6	5	6
3º	442	4	4	0	4	0
4º	504	16	7	5	7	3
TOTAL	1590	64	23	16	23	12

Fonte: Autor (2026)

Tabela 3. Resumo da Interpretação

Resultado na Triagem	Interpretação	Ação Necessária
Sensível a ambos (Ertapenem e Meropenem).	Improvável produtor da carbapenemase (na maioria dos casos).	Não requer testes confirmatórios de rotina (salvo em cepas de alto risco).
Resistência/Sensibilidade reduzida a ambos	Alta suspeita de produção de carbapenemase.	Obrigatório realizar teste confirmatório (Mcim/Ecim, molecular).
Resistência/Sensibilidade apenas ao Ertapenem	Possível produtor de carbapenemase ou outro mecanismo de resistência. (ex.: AmpC + perda de porina)	Obrigatório realizar teste confirmatório para diferenciar o mecanismo.

Em resumo, os *cutoffs* de ertapenem e meropenem servem como um **filtro inicial** crucial: qualquer isolado que não atinja os níveis de sensibilidade esperados devem ser investigados mais a fundo para confirmar ou excluir a presença de uma carbapenemase, que possui grande relevância clínica e epidemiológica.

Fonte: Adaptado EUCAST (2021)

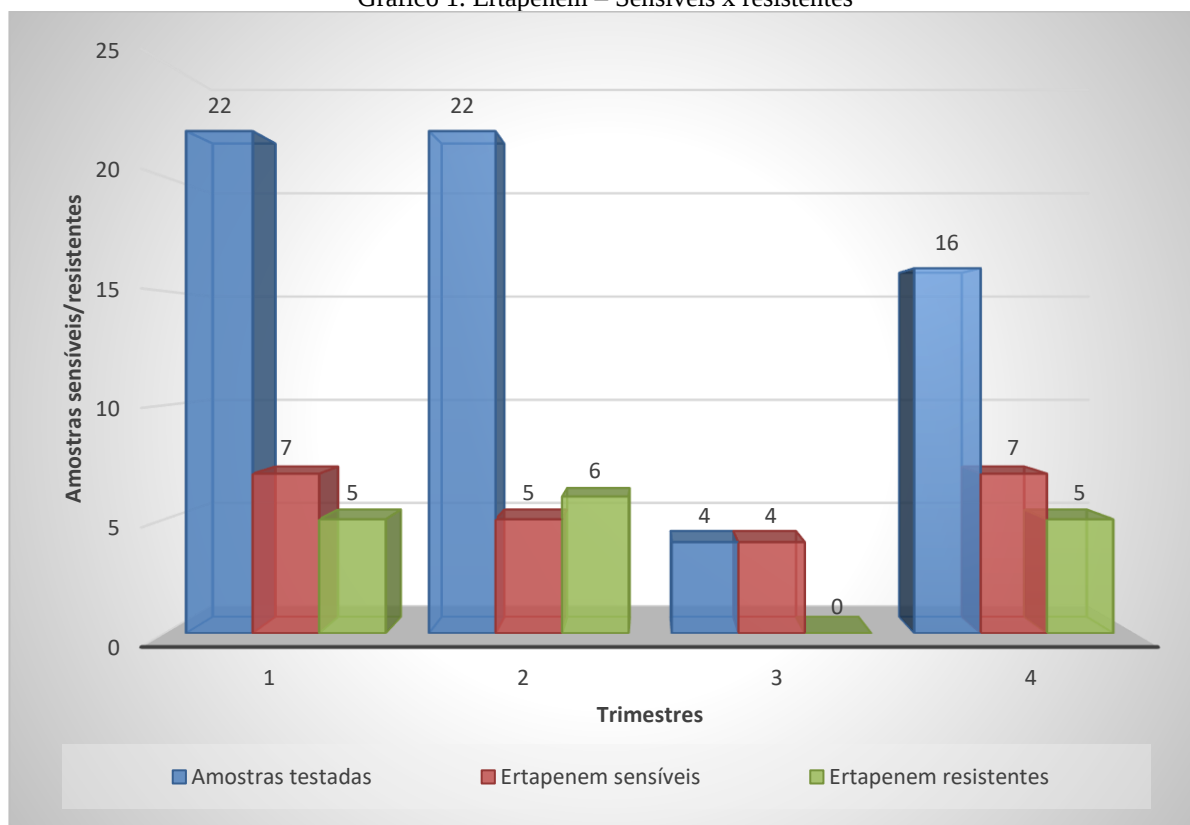
A detecção simultânea de resistência aos carbapenêmicos, observada por valores superiores aos pontos de corte de triagem do EUCAST, particularmente quando o diâmetro do halo para meropenem foi <25 mm ou quando a CIM se aproximou/ultrapassou >0,12 mg/L, **sugere alta probabilidade de produção de carbapenemases** entre os isolados analisados.

Considerando o critério de exclusão, apenas as amostras de *Klebsiella pneumoniae* sensíveis tanto a meropenem quanto a ertapenem foram incluídas. Dessa forma, 60 amostras, representando 3,77% de 1.590 isolados foram elegíveis para o mapeamento do perfil de resistência, com emissão mensal dos resultados. Entretanto, nenhuma dessas amostras foi submetida ao procedimento recomendado. Apesar de proporcionalmente representarem aproximadamente 4% do total de isolados ao ano, a percentagem é considerada alta para o primeiro levantamento sistemático e espelha um panorama de circulação consolidada de mecanismos de resistência a carbapenêmicos no estado do Amapá.

A ausência de resistência no terceiro trimestre pode ser justificada ao baixo número de amostras testadas (n=4), não espelhando o real perfil epidemiológico. Esse achado corrobora para a indispensabilidade da ampliação da testagem, e assim elevando a representatividade estatística.

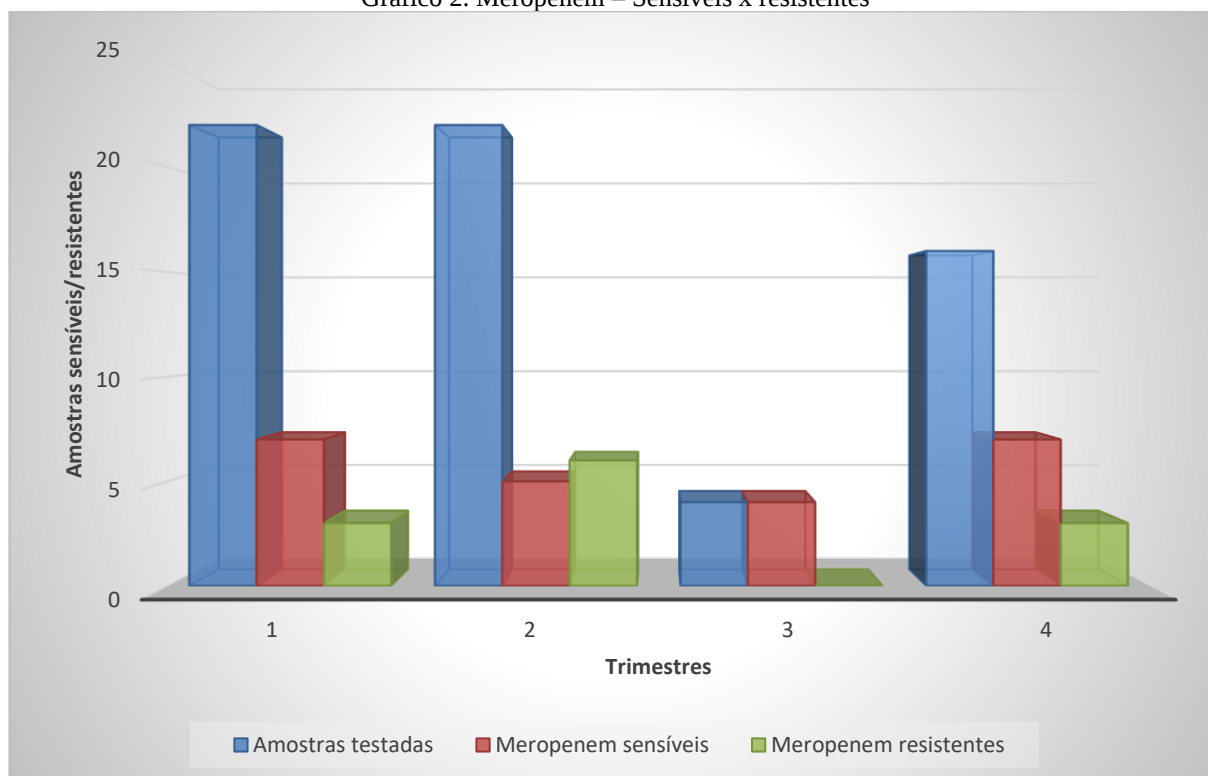
Das amostras analisadas e consideradas aptas para o mapeamento do perfil de resistência, cerca de 63,6% apresentaram sensibilidade a ambos os antibióticos no primeiro trimestre, 45,4% no segundo e 63,6% o quarto trimestre. Enquanto, pode ser notado pequenas oscilações no tange à resistência diante dos diferentes medicamentos. No primeiro e quarto trimestres houve uma diferença de 9,1% na resistência entre os antimicrobianos, ponderando o ertapenem, no segundo 27,3% de resistência, evidenciando a ausência de casos no terceiro trimestre, as comparações de sensibilidade e resistência podem ser visualizadas nos gráficos 1, 2 e 3.

Gráfico 1. Ertapenem – Sensíveis x resistentes



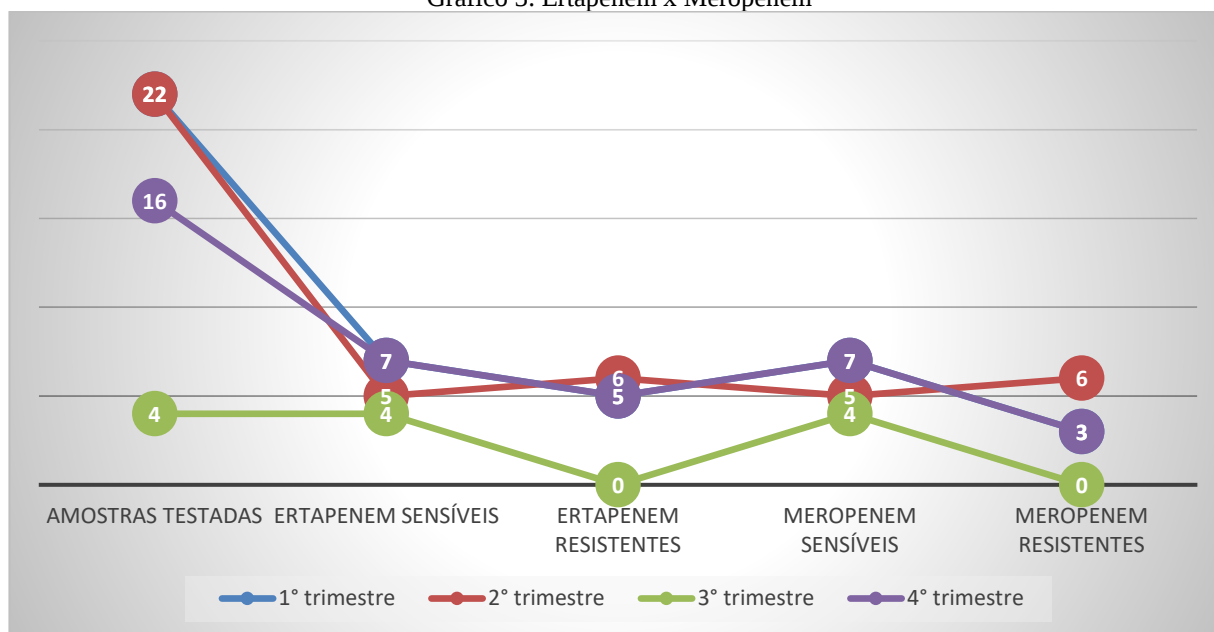
Fonte: Autor (2025)

Gráfico 2. Meropenem – Sensíveis x resistentes



Fonte: Autor (2025)

Gráfico 3. Ertapenem x Meropenem



Fonte: Autor (2025)

De modo geral, os resultados encontrados – valores de CIM mais alto que os ECOFFs para meropenem e ertapenem, compatibilidade do perfil de resistência, somado as proporções trimestrais acima de 30% de resistência no período de janeiro a dezembro de 2024, sugerem consistentemente a presença de cepas produtoras de carbapenemases transitando em ambiente hospitalar no Estado do Amapá.

DISCUSSÃO

A análise dos 1.590 isolados de *Klebsiella pneumoniae* referente ao ano de 2024 revelou um quadro epidemiológico alarmante, em estado progressivo no estado do Amapá. Ainda que apenas 64 amostras tenham sido submetidos à triagem fenotípica, segundo as recomendações do ECOFF, a constatação de padrões condizentes com a produção de carbapenemases em torno 4% dos isolados, frente aos carbapenêmicos (ertapenem e meropenem), é um indicador substancial que, sinaliza a circulação de mecanismos de resistência de relevância clínica significativa. Essa evidência é compatível com relatos de disseminação sucessiva de variantes produtoras de carbapenemases em variadas regiões do mundo (Ding *et al.*, 2023; Bush, 2024; Miller & Arias, 2024). Tal porcentagem, embora pareça pequena à primeira vista, não deve ser subestimado, pois a baixa representatividade amostral e ausência de testagem sistemática indicam que a real prevalência pode estar consideravelmente minimizada, como previamente notado em regiões

onde a vigilância laboratorial é limitada (Arnold *et al.*, 2011; Pitout *et al.*, 2020; BrCAST, 2021).

A distribuição trimestral demonstra que o cenário de resistência não se deu de forma isolada, mas manteve padrão regular no 1º, 2º e 4 trimestres. No entanto, a ausência de casos resistentes no 3º trimestre pode proceder o baixíssimo número amostral (n=4), comprometendo a consistência estatística durante esse período, uma vez que limitações na testagem podem cooperar para subnotificações (dos Santos *et al.*, 2019; Lamounier *et al.*, 2017). Esse fato, reafirma a necessidade de ampliação da triagem, dado que a identificação em ECOFF, especialmente para o ertapenem, é sensível para detectar mecanismos de resistência emergentes, antes mesmo de atingir os pontos de corte clínicos (EUCAST, 2024).

A interpretação dos resultados deve considerar a distinção percebida na ação farmacodinâmica entre o ertapenem e meropenem, antimicrobianos utilizados como marcadores fenotípicos na triagem de carbapenêmicos. O ertapenem pende a identificar precocemente alterações de permeabilidade, decorrente da perda de porinas, e ainda hiper-expressão de ESBL/AmpC. Enquanto o meropenem é mais estável e específico para resistência mediada por carbapenemases clinicamente pertinentes. A convergência dos perfis de resistência encontrados em ambos os fármacos, que ultrapassaram 30% em certos trimestres robustece a hipótese de circulação estabelecida de enzimas carbapenemases, nos isolados hospitalares analisados (WHO, 2024; Wang *et al.*, 2020).

A identificação de padrões fenotípicos compatível com produção de carbapenemases por isolados de *Klebsiella pneumoniae*, no primeiro levantamento sistemático no estado do Amapá revela um quadro preocupante. Essa região do país historicamente carece de dados epidemiológicos consistente para resistência antimicrobiana, em avaliações anteriores sobre patógenos hospitalares, não apontavam incidência significativa de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos (CRKp). A evidenciação desse panorama logo no primeiro ano de monitoramento, sugere que cepas resistentes circulavam há anos sem detecção laboratorial (Arnold *et al.*, 2011; Ding *et al.*, 2023).

Outro aspecto crítico está na relação entre a resistência e impacto clínico, de forma que os indícios de resistência aos carbapenêmicos refletem dano direto da última linha de tratamento disponível para infecções graves causadas por *K. pneumoniae*. A literatura aponta que cepas produtoras de carbapenemases comumente manifestam múltiplos determinante de virulência, como a hiperprodução de cápsula, formação de biofilme e obtenção de plasmídeos com genes de resistência adicionais (Wang *et al.*, 2020; Hayden *et al.*, 2020). Ademais, a aquisição de fatores

de virulência, frequentemente atribuídos as cepas multirresistentes, implicam em maior risco clínico, associados ao aumento de morbidade, mortalidade, prolongamento de internações, maior custo hospitalar, sobretudo em UTI (Miller & Arias, 2024; Brasil, 2024^a; Corrêa *et al.*; 2022).

Outra questão importante concerne a ausência de investigação genotípica dos isolados sensíveis, mais suspeitos clinicamente, segundo ECOFF. Em vista da diversidade de carbapenemases emergentes (KPC, NDM, OXA-48), apenas a avaliação fenotípica inicial inviabiliza a distinção entre os genes e carbapenemases, e assim, é insuficiente para definir o verdadeiro potencial de disseminação, além disso, a distribuição epidemiológica traz implicação na escolha terapêutica e de contenção (Halat & Moubareck, 2020; Ding *et al.*, 2023). A falta de mapeamento restringe a capacidade de detectar clones epidemiológicos, rastrear surtos hospitalares, implementar intervenções e orientar o uso racional de antimicrobianos, elementos primordiais para vigilância local e posicionando-se com a perspectiva internacional de *One Health* (Stojowska-Swedrzynska *et al.*, 2021; WHO, 2024). Instituições como o LACEN-AP já referenciado como aptas a esse tipo de diagnóstico molecular, podem atuar como figura central no fortalecimento da vigilância epidemiológica regional.

Os achados deste estudo estão de acordo com as projeções globais da OMS, que enfatiza que a resistência antimicrobiana, principalmente entre *Enterobacterales*, constitui uma das maiores ameaças à saúde pública global, com mortalidade por bactérias multirresistentes para as últimas décadas (WHO, 2016; WHO, 2023; WHO, 2024b). Portanto, detectar a resistência a carbapenêmicos, mesmo em levantamento inicial no estado do Amapá, ainda que em proporção aparentemente modesta, configura um alerta relevante que não deve ser negligenciado.

Desta forma, os dados apresentados reafirmam a urgência de ampliar a testagem microbiológica, fortalecer programas de vigilância, incrementar protocolos para avaliação genotípicos e estabelecer práticas de controle de infecção hospitalar, especialmente em UTIs, onde configura um dos ambientes mais hostis. Tais medidas são imprescindíveis para o alinhamento regional e conformidade do estado com as diretrizes nacionais e internacionais de enfrentamento à resistência antimicrobiana.

CONCLUSÃO

O estudo realizado obteve resultados que compõem a primeira perspectiva sistemática da resistência aos carbapenêmicos em isolados do *KpSC* no estado do Amapá, evidenciando um

quadro que, apesar de ainda segmentado, constata a plena circulação de mecanismos de resistência de alta significância clínica. A identificação de aproximadamente 4% de isolados com taxas de CIM acima dos ECOFFs para os antimicrobianos meropenem e ertapenem, ainda quanto uma pequena amostragem foi submetida à triagem fenotípica, atesta que cepas produtoras de carbapenemases já estão difundidas em hospitais da região, atuando como sinal de alerta epidemiológico importante.

A ocorrência de isolados suspeitos em três dos quatro períodos investigados demonstra que a resistência ocorre de maneira constante ao longo do ano, e não de forma esporádica. A falta de registros no terceiro trimestre, explica-se pela redução de número amostral testado, evidenciando uma interessante limitação operacional: a baixa quantidade de testes compromete a eficiência da vigilância regional e viabiliza a subnotificação, ocultando a verdadeira prevalência dos mecanismos de resistência no estado. Esse panorama frisa a necessidade de expandir a capacidade analítica e implementar métodos laboratoriais padronizados que assegurem a maior representatividade de isolados clínicos.

O uso agregado de ertapenem e meropenem como marcadores sentinelas, em concordância as diretrizes do EUCAST e BrCAST, demonstrou eficiência durante a identificação precoce de fenótipos compatíveis com a produção de carbapenemases, possibilitando a detecção de mecanismos de resistência de baixo nível, como a perda de porinas ou hiperprodução de ESBL/AmpC, bem como aqueles relacionados a carbapenemases clinicamente notáveis. A convergência dos perfis de resistência entre os fármacos utilizados, principalmente nos períodos com maior número amostral, ratifica a capacidade de circulação de enzimas como KPC, NDM ou OXA-48, frequentemente correlacionadas a surtos hospitalares e alta morbidade e mortalidade.

A falta de análises genotípicas ainda configura uma limitação importante. A caracterização molecular das amostras isoladas é imprescindível para garantir tanto a presença de carbapenemases, quanto detectar novas variantes, entender como acontece a propagação clonal e orientar escolhas terapêuticas, considerando casos em que as cepas de *KpSC* concentram diversos genes de resistência. Esse déficit reflete a necessidade de aprimorar a infraestrutura regional, com integração efetiva entre os serviços de microbiologia clínica, vigilância sanitária e laboratórios de referência, como o LACEN-AP.

Na esfera clínica, a detecção de resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos, grupo farmacológico considerado última linha de tratamento para infecções graves por

Enterobacterales, significa um grande risco de falha terapêutica, maior tempo de internação e elevado risco de morte. Essa realidade é ainda mais preocupante em Unidades de Terapia Intensiva, ambiente onde a pressão seletiva pela vasta aplicação de antimicrobianos e a condição de saúde dos pacientes é bastante delicada favorecem a propagação e permanência desses agentes etiológicos. Portanto, reforçar medidas de prevenção e controle de infecção hospitalar devem ser vistos com prioridade estratégica e não somente uma recomendação complementar.

Sob uma perspectiva epidemiológica, os resultados deste estudo estão de acordo com as tendências globais reportadas pela Organização Mundial da Saúde, que alertam para o constante e rápido da resistência antimicrobiana, principalmente entre membros da família *Enterobacterales*, como a *Klebsiella pneumoniae*. O contexto observado no Amapá, ainda que em fase inicial, exibe um padrão de emergência similar ao observado anos atrás em outras regiões, o que indica que, sem medidas de intervenção o mais rápido possível, o estado poderá vivenciar um aumento exponencial da resistência nos próximos anos.

Desta forma, os resultados apresentados neste estudo oferecem um diagnóstico inicial do cenário do Amapá, instituindo uma referência relevante para o desenvolvimento de estratégias sistematizadas em conformidade com as recomendações padronizadas. A consolidação de um sistema de vigilância integrado, eficiente e consecutivo é essencial para remediar complicações clínicas, reduzir a disseminação de cepas resistentes e preservar a eficácia dos antimicrobianos disponíveis, assegurando a sua eficácia e segurança no futuro.

REFERÊNCIAS

- Arias, C. A. & Miller, W. R. (2024). ESKAPE pathogens. *Nature Reviews Microbiology*, 22, 598–616. <https://doi.org/10.1038/s41579-024-01009-3>
- Al-Ouqaili, M. T. S. & Owaid, H. A. (2024). Molecular and bacteriological investigations. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 31(7), 104022. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2024.104022>
- Aminov, R. (2017). History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochemical Pharmacology*, 113, 4–19. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.001>
- Arnold, R. S., Johnson, J. K., Morgan, D. J., Phillips, M., Sharma, S., & Thom, K. A. (2011). Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)–producing bacteria. *Southern Medical Journal*, 104(1), 40–45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3035070/>
- Ashurst, J. V., & Dawson, A. (2023). *Klebsiella pneumoniae*. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519004/>

Aurilio, C., et al. (2022). Mechanisms of action of carbapenem resistance. *Antibiotics*, 11(3), 421. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030421>

Ayoub Moubareck, C. & Hammoudi Halat, D. (2020). The current burden of carbapenemases. *Antibiotics*, 9(4), 186. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040186>

Baptista, M. G. de F. (2013). *Mecanismo de resistência aos antibióticos* (Dissertação de mestrado). Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia.

Bhattacharya, M., Stewart, N. K., Toth, M., Smith, C. A., & Vakulenko, S. B. (2025). Evolution of carbapenemase activity. *mBio*, 16(6), e00185-25. <https://doi.org/10.1128/mbio.00185-25>

Braun, H., et al. (2024). Antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*: An overview of common mechanisms and a current Canadian perspective. *Canadian Journal of Microbiology*, 70(12), 507–528. <https://doi.org/10.1139/cjm-2024-0043>

Brasil. Ministério da Saúde. (2024a). *Boletim epidemiológico: Microrganismos resistentes aos carbapenêmicos e sua distribuição no Brasil, 2015 a 2022* (Vol. 55). <https://cloud.adobe.com>

Brasil. Ministério da Saúde. (2024b). *RAM no Brasil*. <https://www.gov.br/saude>

Brasil. Ministério da Saúde. (2023). *Resistência aos antimicrobianos*. <https://www.gov.br/saude>

Bush, L. M. (2024). Infecções por *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Serratia*. *Manual MSD*. <https://www.msmanuals.com>

Centers for Disease Control and Prevention. (2019). *Antibiotic resistance threats in the United States, 2019*. CDC.

Cheetham, M. J., et al. (2024). Specificity and diversity of *Klebsiella pneumoniae* phage-encoded capsule depolymerases. *Essays in Biochemistry*, 68(5), 661–677. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11312345/>

Chen, J., Liao, X. & Zhang, H. (2023). Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Infection and Drug Resistance*, 16, 5243–5249. <https://doi.org/10.2147/IDR.S421039>

Chi, X., et al. (2022). Small wards in the ICU: A favorable measure for controlling the transmission of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Intensive Care Medicine*, 48(11), 1573–1581. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06833-2>

Corrêa, J. S., et al. (2022). Resistência antimicrobiana no Brasil: Uma agenda integrada de pesquisa. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 56, e20210589. <https://www.scielo.br>

D'Amelio, N., & Martín, F. R. (2023). Drug resistance: An incessant fight against evolutionary strategies of survival. *Microbiological Research*, 14(2), 507–542. <https://doi.org/10.3390/microbiolres14020037>

- Ding, L., et al. (2023). *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase variants: The new threat to global public health. *Clinical Microbiology Reviews*, 36(4), e00008-23. <https://doi.org/10.1128/cmr.00008-23>
- Dos Santos, M. J. A., et al. (2019). Etiology and profile of bacterial resistance in urine cultures of patients seen at a public hospital in Macapá, Brazil. *Diagnóstico & Tratamento*, 24(4), 135–142.
- Dangor, Z., et al. (2024). Vaccine value profile for *Klebsiella pneumoniae*. *Vaccine*, 42(19), S125–S141. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.02.012>
- Ferrer, S. G., et al. (2021). Finding order in the chaos: Outstanding questions in *Klebsiella pneumoniae* pathogenesis. *Infection and Immunity*, 89(4), e00693-20. <https://doi.org/10.1128/IAI.00693-20>
- Hayden, D. A., et al. (2020). Review of ceftazidime–avibactam, meropenem–vaborbactam, and imipenem–cilastatin–relebactam to target *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacterales*. *Journal of Pharmaceutical Technology*, 36(5), 202–210. <https://doi.org/10.1177/8755122520941777>
- He, J., Pei, N., Sun, W., et al. (2022). Genome-wide association study of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Microbiology*, 13, 997769. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.997769>
- Henriques, I., Gomila, M., Rocha, J., et al. (2022). Genomic features of *Klebsiella pneumoniae*. *Scientific Reports*, 12, 10441. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14547-6>
- Holt, K. E., Lam, M. M., & Wyres, K. L. (2020). Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. *Nature Reviews Microbiology*, 18(6), 344–359. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0315-1>
- Hou, T. Y., et al. (2019). Current status of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical microbiology. *Journal of Food and Drug Analysis*, 27(2), 404–414. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2019.01.001>
- Huang, X., et al. (2022). Capsule type defines the capability of *Klebsiella pneumoniae* in evading Kupffer cell capture. *PLOS Pathogens*, 18(8), e1010693. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010693>
- Instituto Carlos Chagas. (2023). *Saúde Única*. Fundação Oswaldo Cruz.
- Lamounier, T. A. C., et al. (2017). Prevalência e perfil de suscetibilidade de bactérias do grupo ESKAPE. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 53(4). <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20170030>
- Laskowska, E., et al. (2021). Antibiotic heteroresistance in *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 449. <https://doi.org/10.3390/ijms23010449>

- Li, J., Shi, Y., Song, X., et al. (2025). Mechanisms of antimicrobial resistance in *Klebsiella*. *Infection and Drug Resistance*, 18, 1339–1354. <https://doi.org/10.2147/IDR.S509016>
- Li, M. N., et al. (2024). 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 739. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.149216>
- Li, X., et al. (2024). *Klebsiella pneumoniae* capsular polysaccharide. *Virulence*, 15(1), 2439. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11312231/>
- Machado, C. P. S. (2016). *Diversidade filogenética de Klebsiella pneumoniae* (Tese de doutorado). INCQS/FIOCRUZ.
- Menezes, R. A. de O., et al. (2016). Prevalência de uropatógenos no Amapá. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 49(1).
- Murai, A. Y., et al. (2022). Tratamento de infecções hospitalares por KPC. *Revista Brasileira de Ciências Biomédicas*, 3, 1–12.
- Patilaya, P., et al. (2019). Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae*. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(22), 3861–3864.
- Reygaert, W. C. (2018). An overview of antimicrobial resistance mechanisms. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482–501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
- Rocha, L. (2023). Superbactéria *Klebsiella pneumoniae*. *CNN Brasil*. <https://www.cnnbrasil.com.br>
- Silva, Í. F. P. da, et al. (2020). Perfil de sensibilidade antimicrobiana. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, 6(4), 81–102.
- Sorbara, M. T., et al. (2018). Inhibiting antibiotic-resistant Enterobacteriaceae. *Journal of Experimental Medicine*, 216(1), 84–98. <https://doi.org/10.1084/jem.20180639>
- Stojowska-Swędryńska, K., et al. (2021). Antibiotic heteroresistance in *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 449. <https://doi.org/10.3390/ijms23010449>
- Wang, G., et al. (2020). Virulence, biofilm and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17), 6278. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176278>
- Werth, B. J. (2023). Carbapenéns. *Manual MSD*. <https://www.msdmanuals.com>
- Werth, B. J. (2024). Visão geral dos antibacterianos. *Manual MSD*. <https://www.msdmanuals.com>
- Woo, P. C. Y., et al. (2015). Genetic amplification and sequencing. In *Methods in Microbiology* (Vol. 42, pp. 433–464). Academic Press.

World Health Organization. (2023). *Antimicrobial resistance*. WHO.

World Health Organization. (2024a). *Antimicrobial resistance*. WHO.

World Health Organization. (2024b). *Antimicrobial resistance: Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – Global situation*. WHO.

World Health Organization. (2024c). *WHO bacte*