



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ
INSTITUTO EVANDRO CHAGAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA PARASITÁRIA NA AMAZÔNIA

**PREVALÊNCIA DE CARBAPENEMASES DE CLASSE A E B EM
ISOLADOS DE *Klebsiella pneumoniae* NO BRASIL: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

CAROLYNNE SILVA DOS SANTOS

Belém – Pará
2025



CAROLYNNE SILVA DOS SANTOS

PREVALÊNCIA DE CARBAPENEMASES DE CLASSE A E B EM ISOLADOS DE *Klebsiella pneumoniae* NO BRASIL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária na Amazônia da Universidade do Estado do Pará/Instituto Evandro Chagas como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Biologia Parasitária na Amazônia.

Orientador (a): Dra. Karla Valéria Batista Lima
Coorientador (a): Dr. Yan Corrêa Rodrigues

Belém – Pará
2025

CAROLYNNE SILVA DOS SANTOS

**PREVALÊNCIA DE CARBAPENEMASES DE CLASSE A E B EM
ISOLADOS DE *Klebsiella pneumoniae* NO BRASIL: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biologia Parasitaria na Amazônia da Universidade do Estado do Para/Instituto Evandro Chagas como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Biologia Parasitaria na Amazônia.

Orientadora:

Dra. Karla Valéria Batista Lima
Laboratório de Biologia Molecular – SABMI/IEC

Banca Examinadora:

Dra. Patrícia Danielle Lima de Lima
(UEPA – PPGBPA)

Dr. Arnaldo Jorge Martins Filho
(UEPA – PPGBPA / IEC - PPGEVS)

Dra. Danielle Murici Brasiliense Seligmann
Seção de Bacteriologia e Micologia – IEC

Suplente:

Dra. Tinara Leila de Souza Aarão
(UEPA - PPGBPA)

Belém, 21 de fevereiro de 2025

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UEPA / SIBIUEPA

Santos, Carolynne Silva dos

Prevalência de carbapenemases de classe A e B em isolados de *Klebsiella pneumoniae* no Brasil: uma revisão sistemática e meta-análise / Carolynne Silva dos Santos. – Belém: UEPA, 2025.

71f.: il.

Orientadora: Prof. Dra. Karla Valéria Batista Lima

Coorientador: Dr. Yan Corrêa Rodrigues

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Pará, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-graduação em Biologia parasitária da Amazônia, Instituto Evandro Chagas, Belém, 2025.

1. *Klebsiella pneumoniae*. 2. Carbapenemases. 3. Meta-análise. I. Universidade do Estado do Pará. II. Instituto Evandro Chagas. III. Título.

CDD 22.ed. 616.01

EPIGRAFE

“Comece fazendo o que é necessário, depois o que é possível, e de repente você estará fazendo o impossível.” - São Francisco de Assis

DEDICATÓRIA

*Àqueles que sob muito sol, fizeram-me chegar
até aqui, na sombra.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu bom Deus, pai e criador de tudo, à sua Mãe amada, Nossa Senhora de Nazaré, e à minha santinha de devoção, Santa Rita de Cássia;

À minha família, que apesar de todas as dificuldades não mediu esforços para me proporcionar uma educação de qualidade e transformadora, que me deram base para construir o que ninguém pode me tirar; que é meu porto seguro, a luz na escuridão e o sol nos dias nublados;

Aos meus avôs, João Silva e Antônio dos Santos (*in memoriam*), os anjos que me guiam e guardam os meus caminhos; às minhas avós, Maria das Graças e Januária Barbosa, que comemoram as minhas conquistas como se fossem suas, vocês são a base de tudo, foram incansáveis e jamais desistiram de guiar seus filhos e netos pelo único caminho possível, o da educação;

Ao meu amado esposo, Wesley Dan Ferreira, o meu combustível diário, minha clareza em meio ao caos, meu riso nos momentos de tensão, meu incentivador em meio ao desânimo;

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Karla Valéria Batista Lima, que com toda generosidade acreditou em mim e me conduziu nesse processo por vezes difícil, mas sempre muito prazeroso;

Ao meu coorientador, Prof Dr Yan Corrêa Rodrigues, por entender minhas dificuldades, ter me conduzido por caminhos leves e serenos e por me fazer enxergar para além da janela; por ser ouvinte, amigo e ter deixado o processo mais tranquilo;

Aos amigos que Deus me presenteou ao longo da vida para ser meu firme apoio no redemoinho da luta, em especial Raíssa Camarão, Livia Caroline e Marcos Jessé, a caminhada ficou mais prazerosa ao lado de vocês;

A secretaria da Pós-graduação em Biologia Parasitaria na Amazônia, em nome de Silvânia Coelho e Jéssica Miranda, pelo carinho e amizade nesses 2 anos de caminhada;

A Universidade do Estado do Pará – UEPA, pela oportunidade de cursar a pós-graduação;

Ao CNPQ, pela bolsa de mestrado.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	11
2. JUSTIFICATIVA.....	16
3. OBJETIVOS.....	18
3.1 OBJETIVO GERAL.....	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	19
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	19
4.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	19
4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DE QUALIDADE METODOLÓGICA.....	19
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	20
5 RESULTADOS.....	21
5.1 PROCURA LITERÁRIA DE CARRBAPENEMASES DE CLASSE B.....	21
5.1.1 Caracterização dos estudos incluídos.....	22
5.1.2 Resultados e viés de publicação da meta-análise da proporção de MβL-KP.....	32
5.1.3 Meta-regressão dos estudos incluídos por ano de publicação.....	35
5.2 PROCURA LITERÁRIA DE CARBAPENEMASES DE CLASSE A.....	35
5.2.1 Caracterização dos estudos incluídos.....	36
5.2.2 Resultados e viés de publicação da meta-análise da proporção de CRA-KP.....	54
5.2.3 Meta-regressão dos estudos incluídos por ano de publicação.....	57

6	DISCUSSÃO.....	58
7	CONCLUSÃO.....	64
	REFERÊNCIAS.....	65

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fluxograma das etapas de coleta e triagem de dados para M β L. Belém-PA, Brasil (2024).....21
- Figura 2.** Forest plot da prevalência de isolados de M β L-KP por amostragem de isolados de *Klebsiella pneumoniae* agrupados por subgrupos regionais brasileiros.....33
- Figura 3.** Mapa temático do valor percentual estimado (%) dos produtores de M β L-KP na distribuição nacional brasileira ao longo dos anos desta revisão com base em agrupamentos regionais oficiais.....34
- Figura 4.** Gráfico de funil da avaliação do viés de publicação entre os estudos incluídos na meta-análise.....34
- Figura 5.** Gráfico de dispersão da meta-regressão da taxa de eventos logit (M β L-KP) por covariável ano de publicação do estudo.....35
- Figura 6.** Fluxograma das etapas de coleta e triagem de dados para CRA-KP. Belém-PA, Brasil (2024).....36
- Figura 7.** Forest plot da prevalência de isolados de CRA-KP por amostragem de isolados de *Klebsiella pneumoniae* agrupados por subgrupos regionais brasileiros.....55
- Figura 8.** Mapa temático do valor percentual estimado (%) dos produtores de CRA-KP na distribuição nacional brasileira ao longo dos anos desta revisão com base em agrupamentos regionais oficiais.....56
- Figura 9.** Gráfico de funil da avaliação do viés de publicação entre os estudos incluídos na meta-análise.....56
- Figura 10.** Gráfico de dispersão da meta-regressão da taxa de eventos logit (CRA-KP) por covariável ano de publicação do estudo.....57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.....	23
Tabela 2. Características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.....	38

RESUMO

Klebsiella pneumoniae é um patógeno oportunista e multirresistente da família *Enterobacteriaceae* causador de um amplo espectro de infecções. O principal mecanismo de resistência desse patógeno é a produção de enzimas, conhecidas como β -lactamases, elas hidrolisam o anel β -lactâmico impedindo assim a ação dos antimicrobianos β -lactâmicos. As β -lactamases foram divididas em quatro classes de acordo com a sua estrutura primária e podem também ser classificadas dentro de dois grupos com base no seu mecanismo catalítico, isto é, serina- β -lactamases (Classes A, C e D) e metallo- β -lactamases (Classe B). O objetivo do presente estudo é revisar e compilar, por meio de uma revisão sistemática e suporte de meta-análise, a prevalência de carbapenemases de classes A (CRA-KP) e B (M β L) em isolados de *Klebsiella pneumoniae* no Brasil no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2024. Foi realizada uma investigação sobre o referido tema nas bases de dados SciELO, PubMed, Science Direct e LILACS. Um total de 19 artigos de M β L e 29 artigos de Carbapenemase de Classe A, que atenderam aos requisitos de elegibilidade, foram escolhidos para análise em software Comprehensive Meta-Analysis v2.2 para investigação dos dados por modelo de efeitos fixos. A prevalência de produtores de M β L *K. pneumoniae* foi de 13,5% ou 0,135 (IC 95% = 0,073-0,237) e a prevalência de produtores de CRA-KP foi de 47,3% ou 0,473 (IC 95% = 0,449-0,498). As taxas de porcentagens entre regiões para M β L foram, Região Norte abaixo de 16%; Região Sul entre 16% a 27%; Região Centro-Oeste entre 27% a 39%; Região Nordeste entre 39% a 50% e Região Sudeste taxa de 50% a 62%. Para CRA-KP as taxas apresentadas foram, Norte abaixo de 26%; Nordeste entre 36% a 45%; Sudeste entre 55% a 64%; Centro-Oeste e Sul com taxas entre 64% a 74%. Foram encontradas altas taxas de prevalência em ambas as classes de Carbapenemases, em algumas regiões do Brasil, enquanto em outras regiões os achados foram menores. Diante desta estimativa crescente, destaca-se a urgência de novas pesquisas epidemiológicas do tema, além de estratégias de vigilância genômica para um melhor monitoramento destas cepas e, conseqüentemente, um controle mais eficaz destes patógenos.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenemases; Meta-análise; Beta-lactamases; Brasil.

ABSTRACT

Klebsiella pneumoniae is an opportunistic, multidrug-resistant pathogen of the *Enterobacteriaceae* family that causes a wide range of infections. The main resistance mechanism of this pathogen is the enzymes production, known as β -lactamases, which hydrolyze the β -lactam ring, thus preventing the action of β -lactam antimicrobials. β -lactamases have been divided into four classes according to their primary structure and can also be classified into two groups, based on their catalytic mechanism, that is: serine- β -lactamases (Classes A, C and D) and metallo- β -lactamases (Class B). The aim of this study is to review and compile, through a systematic review and meta-analysis, the prevalence of class A (CRA-KP) and B (M β L) carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* isolates in Brazil, in a period from January 2006 to December 2024. An investigation was carried out in the SciELO, PubMed, Science Direct and LILACS databases. A total of 19 M β L articles and 29 Class A Carbapenemase articles that met the eligibility requirements were chosen for analysis using Comprehensive Meta-Analysis v2.2 software to investigate the data using a fixed effects model. The prevalence of M β L *K. pneumoniae* producers was 13.5% or 0.135 (95% CI = 0.073-0.237) and the prevalence of CRA-KP producers was 47.3% or 0.473 (95% CI = 0.449-0.498). The percentage rates of studies on the Brazilian regions for M β L were: North Region below 16%; South Region between 16% and 27%; Midwest Region between 27% and 39%; Northeast Region between 39% and 50% and Southeast Region between 50% and 62%. For CRA-KP, the rates were: North below 26%; Northeast between 36% and 45%; Southeast between 55% and 64%; Midwest and South with rates between 64% and 74%. High prevalence rates were found for both classes of carbapenemases in some regions of Brazil, while in others the findings were lower. In view of this growing estimate, there is an urgent need for further epidemiological research on the subject, as well as genomic surveillance strategies for better monitoring of these strains and, consequently, more effective control of these pathogens.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenemases; Meta-analysis; Beta-lactamases; Brazil.

1. INTRODUÇÃO

Klebsiella pneumoniae é uma bactéria Gram-negativa pertencente à família *Enterobacteriaceae* que está entre os mais importantes patógenos causadores de infecções dentro e fora do ambiente hospitalar. A espécie foi descrita pela primeira vez em 1875 por Theodor Albrecht Edwin Klebs, enquanto examinava as vias aéreas de pacientes que morreram de pneumonia, e Carl Friedlander descreveu formalmente a espécie em 1882. Mais tarde, em 1885, Vittore Benedetto Antonio Trevisan de Saint-Léon nomeou o gênero como *Klebsiella* em homenagem ao bacteriologista alemão Theodor Klebs (“Etymologia”, 2010; Huang *Et al.*, 2009; Srinivasan; Rajamohan, 2020).

As espécies de *Klebsiella* (spp.) são onipresentes, dispersas em ambientes naturais como solo, água, plantas e gado, e podem eventualmente estar associadas a infecções humanas e animais. Este grupo de bactérias apresenta notável heterogeneidade genética e ecológica, representando, portanto, um táxon pertinente para avaliar o risco à saúde pública representado por reservatórios animais e ambientais (Gibbon, Couto; David; Bardem; Standerwick *Et al.*, 2021). Sua colonização em humanos ocorre, provavelmente, por contato com as diversas fontes ambientais e pode ser encontrada colonizando a orofaringe e fezes de pessoas saudáveis. No organismo de pessoas imunocomprometidas, essa bactéria encontra um ambiente adequado para seu crescimento, levando aos quadros de infecção. E, nos últimos anos, a resistência apresentada por essa bactéria aos antimicrobianos tornou-se um problema de saúde pública e preocupação em todos os campos da saúde (Tavares, 2019).

É um patógeno oportunista, causador de um amplo espectro de infecções, incluindo pneumonia, infecção do trato urinário, infecções de sítio cirúrgico, bacteremia e meningite. Historicamente, *K. pneumoniae* também se destaca entre os principais patógenos associados a casos de infecções comunitárias no Brasil e no mundo (Azevedo *Et al.*, 2019; Paczosa; Meccas, 2016). Portadora de 77 sorotipos, desempenha expressivamente etiologia das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), principalmente com acometimentos dos tratos respiratório e urinário (Murai; Oyama; Cabrera; Et al. 2022). Entre o gênero *Klebsiella*, a espécie *Klebsiella pneumoniae* é, até o momento, a espécie mais estudada, principalmente devido à sua frequente associação com surtos comunitários e IRAS. Além disso, *K. pneumoniae* está incluída no grupo ESKAPE devido à sua associação com a disseminação e desenvolvimento de multirresistência (MDR), sendo considerada um dos maiores desafios de saúde pública em todo o mundo. (De Oliveira; Forde; Kidd; Harris *Et al.*, 2020).

A resistência a medicamentos antimicrobianos, aliada ao crescimento das infecções hospitalares, representa um desafio significativo para a saúde pública. Nesse cenário, as variedades pertencentes as enterobactérias são responsáveis por aproximadamente 30% a 50% dos casos de infecções sanguíneas graves na ala de cuidados intensivos (Almeida; Almeida; Nery; et al, 2023; Yokomizo; Souza; Berto; et al, 2019). A frequência de surtos de infecções hospitalares causados por *K. pneumoniae* é cada vez maior devido a sua elevada resistência aos antimicrobianos existentes, sobretudo relacionado ao uso indiscriminado dos mesmos e pela própria pressão seletiva do ambiente exercida pelo consumo de tais fármacos, o que ressalta a importância de seu controle e monitoramento dentro do ambiente hospitalar. Além disso os fatores de virulência são moléculas expressas que contribuem para o aumento da patogenicidade ou a “capacidade de causar infecção” por diferentes agentes patogênicos (Oliveira; Cardoso; Mascarenhas, 2010; Rodrigues et al., 2020).

A principal forma de resistência das bactérias gram-negativas, especialmente da *Klebsiella spp*, é a produção enzimática (Palmeiras, 2019). As principais enzimas que degradam antibióticos são denominadas betalactamases, as quais degradam exclusivamente antibióticos através da catálise hidrolítica do anel beta-lactâmico, inativando a propriedade bactericida desses fármacos. (Bush; Jacoby, 2010).

Dentre as betalactamases, é possível destacar a produção das carbapenemases, enzimas com capacidade catalítica contra a maior parte dos anéis β -lactâmicos, incluindo carbapenêmicos de todas as classes, apresentando maior potencial de hidrólise para cefalotina, nitrocefina, benzil penicilina, ampicilina e piperacilina. Além da síntese enzimática, baixo nível de resistência aos carbapenêmicos pode surgir devido à combinação de alterações de permeabilidade de membrana e hiperexpressão de outras enzimas, como AmpC ou ESBL, o que pode interferir nos testes fenotípicos para detecção de carbapenemases (Munoz-Price et al., 2013; Palmeira, 2019).

Historicamente, as betalactamases têm sido classificadas com base nas propostas de Ambler e de Bush, Jacoby e Medeiros (Ambler, 1980; Bush; Jacoby, 2010). De acordo com o sistema de classificação de Ambler mais comumente usado, as β -lactamases são categorizadas em classes moleculares A, C e D, que incluem as β -lactamases com serina em seu sítio ativo, enquanto a classe molecular B são todas metallo- β -lactamases com um sítio ativo de zinco. Esta classificação estrutural é baseada na homologia de aminoácidos, mas carece de detalhes sobre a atividade enzimática (Queenan; Bush, 2007). Neste sistema, as carbapenemases são

categorizadas como classes A, B e D. Existem carbapenemases raras pertencentes à classe C de Ambler. Elas geralmente causam suscetibilidade reduzida aos carbapenêmicos como consequência da baixa eficiência catalítica da enzima e um defeito de permeabilidade na célula bacteriana (Meletis, 2016).

De maneira geral para um amplo espectro de bactérias, as betalactamases de interesse clínico e que apresentam espectro de ação diferentes sobre os fármacos betalactâmicos são quatro: betalactamase de espectro estendido (ESBL), *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), metalobetalactamase (MβL) e betalactamase classe C (AmpC). No contexto hospitalar, as enzimas mais predominantes pertencem ao variado grupo das betalactamases. Estas enzimas degradam os antimicrobianos beta-lactâmicos, que correspondem a uma classe extensivamente empregada no tratamento de infecções graves. São exemplos desses fármacos as cefalosporinas de amplo espectro (ceftazidima, cefotaxina, cefepima, entre outros) e os carbapenens (imipenem [IPM], meropenem [MEM] e ertapenem [ETP] (Meyer; Picoli, 2011).

A primeira enterobactéria produtora de carbapenemase (NmcA) foi descrita em 1993, na França, sendo de um isolado de *Enterobacter cloacae* (Naas; Nordmann, 1994). Desde então, diversas carbapenemases têm sido identificadas. Na atualidade, as de destaque são *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) e a New Delhi Metallo-β-lactamase (NDM), sendo responsáveis por surtos em diversas regiões do mundo, inclusive no Brasil (De Queiroz; Salgado, 2012; Djahmi et al., 2014; Dortet; Poirel; Nordmann, 2014; Vieira, 2013). A primeira descrição da KPC ocorreu nos Estados Unidos, em 1996. Após o relato inicial no Brasil várias publicações tem demonstrado a disseminação em todo o país, inclusive em bacilos Gram negativos não fermentadores (Anvisa, 2021, 2013).

Sob o ponto de vista genético, as β-lactamases são codificadas por genes designados “*bla*” (representados em minúsculo e itálico) seguidos pela denominação fenotípica da enzima, como por exemplo, CMY, CTX-M e OXA (representadas em maiúsculo e subscritas), sendo assim denominados: *bla*_{CMY}, *bla*_{CTX-M} e *bla*_{OXA} (Hall; Schwarz, 2016). O gene *bla*_{KPC}, que codifica a produção da enzima carbapenemase KPC, foi descrito pela primeira vez no Brasil em 2006 (Monteiro et al., 2009). Entretanto, desde 2015 ele tornou-se endêmico no País, assim como em muitos países da América Latina (Sampaio; Gales, 2016). Factualmente, as enzimas KPC são as mais prevalentes em *K. pneumoniae* e tornaram-se de grande relevância após seu surgimento e disseminação global durante a primeira década do século 21 (Bush; Bradford, 2020).

Estudos multicêntricos de prevalência fornecem dados alarmantes sobre essas infecções, principalmente em casos com pior prognóstico (sepse e pneumonia) (Fortaleza et al., 2017; Braga et al., 2018) associados com a presença de microrganismos resistentes a uma ampla variedade de antimicrobianos (Braga et al., 2018; Walaszeka et al., 2018; Haque et al., 2018). Pacientes diabéticos, imunotransplantados, aqueles que estão com a função renal e hepática comprometida são mais propensos a desenvolverem infecções por *K. pneumoniae*. Sendo assim, o fato deste grupo apresentar uma imunodeficiência expressiva favorece a uma resposta imune ineficaz contra este patógeno gerando assim um aumento na taxa de óbitos por essa infecção. Além disso, recém-nascidos, que são prematuros ou estão em tratamento intensivo, são suscetíveis a infecções por *K. pneumoniae* devido ao fato de ainda não possuírem uma memória imunológica efetiva e uma microbiota pouco desenvolvida (Tavares, 2019).

Utilizando sequenciamento completo do genoma (WGS), foi verificado uma proporção substancial de isolados identificados como *K. pneumoniae* por ensaios bioquímicos ou proteômicos em laboratórios clínicos e de pesquisa, que compreendem espécies intimamente relacionadas. Essas espécies compartilham uma identidade média de nucleotídeos de 95-96% com a espécie *K. pneumoniae*. Não existe uma classificação taxonômica formal para esse grupo, contudo, são comumente referidas na literatura como espécies do Complexo *Klebsiella pneumoniae*. Até o momento, esse grupo é composto por sete táxons distintos denominados: *K. pneumoniae (sensu stricto)* (Kp1), *K. quasipneumoniae* subsp. *quasipneumoniae* (Kp2), *K. quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae* (Kp4), *K. vanicola* subsp. *vanicola* (Kp3), *K. variicola* subsp. *tropica* (Kp5), *K. quasivariicola* (Kp6) e *K. africana* (Kp7). A maioria das infecções provocadas por bactérias desse complexo é causada pela espécie *K. pneumoniae* (~85%). As manifestações clínicas mais comuns incluem pneumonias e infecções do trato urinário e de feridas cirúrgicas, podendo progredir para bacteremia. Contudo, as espécies *K. variicola* e *K. quasipneumoniae* são consideradas patógenos humanos emergentes (Mcdougall et al., 2021; Wyres; Lam; Holt, 2020).

As espécies do Complexo *K. pneumoniae* são intrinsicamente resistentes à ampicilina devido à expressão de genes de betalactamase (*bla*) de origem cromossômica. Esses genes variam de acordo com o filo grupo: Kp1, Kp2, Kp3 e Kp4, e abrigam os genes de betalactamase, *bla_{SHV}*, *bla_{OKP-A}*, *bla_{LEN}* e *bla_{OKP-B}*, respectivamente. O gene *bla_{SHV}* foi associado diversas vezes à sequência de inserção 1526, o que permitiu sua disseminação para outras espécies por meio da transferência horizontal mediada por plasmídeos. As variantes móveis de *bla_{SHV}*

normalmente apresentam mutações pontuais que resultam em atividade de ESBL (Wyres et al., 2020).

Além da alta endemicidade do gene *bla*_{KPC} no Brasil, o gene *bla*_{NDM}, que codifica a produção da enzima metallo- β -lactamase NDM, foi detectado pela primeira vez no Brasil em 2013, em *Providencia rettgeri* (Carvalho-Assef et al., 2013). Identificada pela primeira vez em 2008 em isolados de *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* de um paciente que viajou de Nova Delhi, Índia para a Suécia (Nordmann et al., 2011). Desde então, foram descritas vinte e nove variantes de NDM (Naas et al., 2017). Posteriormente, o gene foi descrito em *Acinetobacter pittii*, em um isolado de 2012 (Deglmann et al., 2019).

Apesar dos esforços na identificação e notificação de casos de metallo- β -lactamases e de serine- β -lactamases de Classe A, ainda se observa a necessidade de estudos mais robustos e compilados, a fim de fornecer dados que contemplem a grande extensão do território brasileiro. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo relatar e compilar, por meio de uma revisão sistemática e suporte de meta-análise, a prevalência de carbapenemases de classe A e B em isolados de *Klebsiella pneumoniae* no Brasil no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2024.

2. JUSTIFICATIVA

Mundialmente, o crescente aumento de infecções hospitalares gera a necessidade de estudos na área de resistência bacteriana, além de ser um problema frequente. O uso desordenado e indiscriminado de fármacos para o tratamento de doenças causadas por bactérias tem se tornado um dos principais fatores para o aparecimento cada vez mais frequente de espécies multirresistentes, principalmente entre os membros da família Enterobacteriaceae, com destaque para *K. pneumoniae*, configurando assim um importante problema de saúde pública.

Além disso, a recente disseminação global de cepas hipervirulentas de *K. pneumoniae* constitui um fator preocupante associado ao aumento das taxas de mortalidade e pior prognóstico de pacientes. Bactérias produtoras de metallo- β -lactamases (M β LS) e de β -lactamases de Classe A são em grande parte resistentes aos betalactâmicos de largo espectro, incluindo oximino-aminotiazol, cefalosporinas e também aos carbapenens.

A resistência bacteriana é um problema mundial, que atinge principalmente países subdesenvolvidos, estima-se que no futuro esse problema levará à óbito mais pacientes que o câncer e custará 100 trilhões de dólares até 2050. Evidências literárias afirmam que as bactérias podem ser naturalmente resistentes a antibióticos ou podem adquirir através de mutações gênicas no próprio organismo ou obtidas por transferência horizontal de genes, o que se relaciona com os fatores clássicos de resistência serem respectivos as próprias características do patógeno, como o seu reservatório humano ou ambiental, seus mecanismos de uso de antibióticos ou até tecnologias que interferem na propagação dos microrganismos. (Rocha, 2019).

Na família *Enterobacteriaceae*, a produção de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), por *Klebsiella pneumoniae*, é um mecanismo emergente e de elevada importância clínica. KPC é uma enzima que confere resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos e, além disso, é capaz de inativar grupos de antimicrobianos que apresentam anel β -lactâmico em sua estrutura. A pesquisa e o conhecimento a cerca dessas enzimas são de extrema relevância para limitar sua disseminação, contribuindo para a redução dos índices de morbidade e mortalidade ligados a diferentes doenças infecciosas, tornando essencial a vigilância microbiológica, juntamente com ação dos serviços de infecção hospitalar.

Nesse sentido, a revisão sistemática, que é a proposta desse estudo, assim como outros tipos de estudo de revisão, faz-se necessária como fonte de dados acerca da literatura sobre o tema. Esse tipo de investigação disponibiliza um resumo das evidências relacionadas a uma

estratégia de intervenção específica, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, apreciação crítica e síntese da informação selecionada. As revisões sistemáticas são particularmente úteis para integrar as informações de um conjunto de estudos realizados separadamente sobre determinada terapêutica/ intervenção, que podem apresentar resultados conflitantes e/ou coincidentes, bem como identificar temas que necessitam de evidência, auxiliando na orientação para investigações futuras (Linde; Willich, 2003).

Portanto, o presente estudo, visa contribuir com dados e informações relevantes a nível nacional acerca da prevalência da produção de carbapenemases de classe A e B em isolados brasileiros de *Klebsiella pneumoniae* e fazer uma análise comparativa sob perfil epidemiológico geográfico e populacional entre a proporção de produção de carbapenemase de ambas as classes nas regiões brasileiras, se enquadrando na linha de pesquisa relacionada à Epidemiologia de Microrganismos e Parasitos, do programa de Pós-graduação em Biologia Parasitária na Amazônia (PPGBPA), e em acordo a missão do Instituto Evandro Chagas (IEC) de proporcionar e difundir conhecimentos científicos e técnicos no âmbito da vigilância em saúde, das ciências biológicas, do meio ambiente e da medicina tropical, com atuação nacional e com ênfase na Amazônia Legal e promover o aperfeiçoamento dos instrumentos para vigilância em saúde na Amazônia, incluindo recursos de epidemiologia molecular.

3. OBJETIVOS

3.1. GERAL

Descrever a prevalência da produção de carbapenemases de classe A e B em isolados brasileiros de *Klebsiella pneumoniae*.

3.2. ESPECÍFICOS

- Determinar a prevalência de carbapenemases de classes A e B em isolados bacterianos brasileiros de *Klebsiella pneumoniae* em literatura publicada do ano de 2006 até dezembro de 2024;
- Comparar a prevalência de carbapenemases de classe A em relação as de classe B de isolados de *Klebsiella pneumoniae* já analisados no Brasil;
- Descrever a taxa de produção de carbapenemases de classe A e B encontradas em cada região do país em isolados bacterianos de *Klebsiella pneumoniae*;

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

É uma revisão sistemática e meta-análise que tem o propósito de investigar o referido objetivo geral com base em dados de resistência antimicrobiana disponíveis em estudos, incluindo a detecção de mecanismos genéticos carbapenemases de classe B (MβLs) em relação à serina-β-lactamases de classe A de *K. pneumoniae* isoladas no território brasileiro. O estudo seguiu as recomendações da Declaração *Preferred Report Items of a Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020 (Page et al., 2021). A meta-análise foi do tipo proporção realizada neste estudo para a investigação da prevalência de carbapenemases de classe A para com os da classe B.

4.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Para elaborar a questão norteadora da presente revisão sistemática, foi utilizada a estratégia POT, que consistiu na seguinte questão: “Qual a prevalência de carbapenemases de classe A e classe B nas amostras brasileiras de *K. pneumoniae*?” O anagrama para sua formação foi composto por “P” para problema (Carbapenemases-CR-KP), “O” para desfecho (frequência de Carbapenemase de classe A-KP no Brasil em comparação com beta-lactamases de classe B) e “T” para tipo de estudo (estudos originais). Foram utilizadas como palavras chaves para busca nas bases de dados: Beta-lactamases; Brazil; *Klebsiella pneumoniae*; Metallo-beta-lactamases; Bacteria; Carbapenemases (AND).

Foram utilizadas como bases de dados, SciELO, Pubmed, Science Direct, LILACS essas bases de dados na América Latina têm peso e contam com a maioria das publicações brasileiras. Foram eletivos estudos primários publicados em português, inglês ou espanhol, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2024, e dos tipos analítico caso-controle, coorte e transversal. Foram excluídas comunicações breves/curtas, cartas ao editor, editoriais, artigos indisponíveis na sua forma completa, artigos fora do recorte temporal estipulado e os critérios de inclusão mencionados acima.

4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Os dados foram coletados em todas as bases de dados supracitadas e distribuídos em forma organizativa em Aplicativo de Planilhas para Computador (Microsoft Office Excel 365).

A busca nas bases de dados, coleta, investigação, tabulação e extração dos dados foram realizadas por dois autores de forma independente (CSS e MJAS). Qualquer desconformidade entre as análises foi resolvida com ajuda de um terceiro pesquisador (YCR). Os dados extraídos dos artigos foram: autores, ano de publicação, título, base(s) de origem(s), metodologia/tamanho da amostragem, tipo/método de coleta de amostra, cidade/região brasileira, perfil hospitalar de amostra clínica, método de genotipagem, período em que os isolados de *K. pneumoniae* foram coletados e as devidas frequências de carbapenemases de classe A e B-KP.

A avaliação da qualidade foi realizada por dois investigadores (CSS e MJAS) usando a lista de verificação de avaliação crítica para estudos transversais analíticos do Joanna Briggs Institute (JBI) (0–8), a lista de verificação do JBI para estudos de caso-controle (0–10), e a lista de verificação do JBI para estudos de coorte (0–11). Somente quando a resposta condicionada foi “Sim” as pontuações para o preenchimento das questões do checklist foram levadas em consideração (Aromataris; Munn, 2020; Munn et al., 2019).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

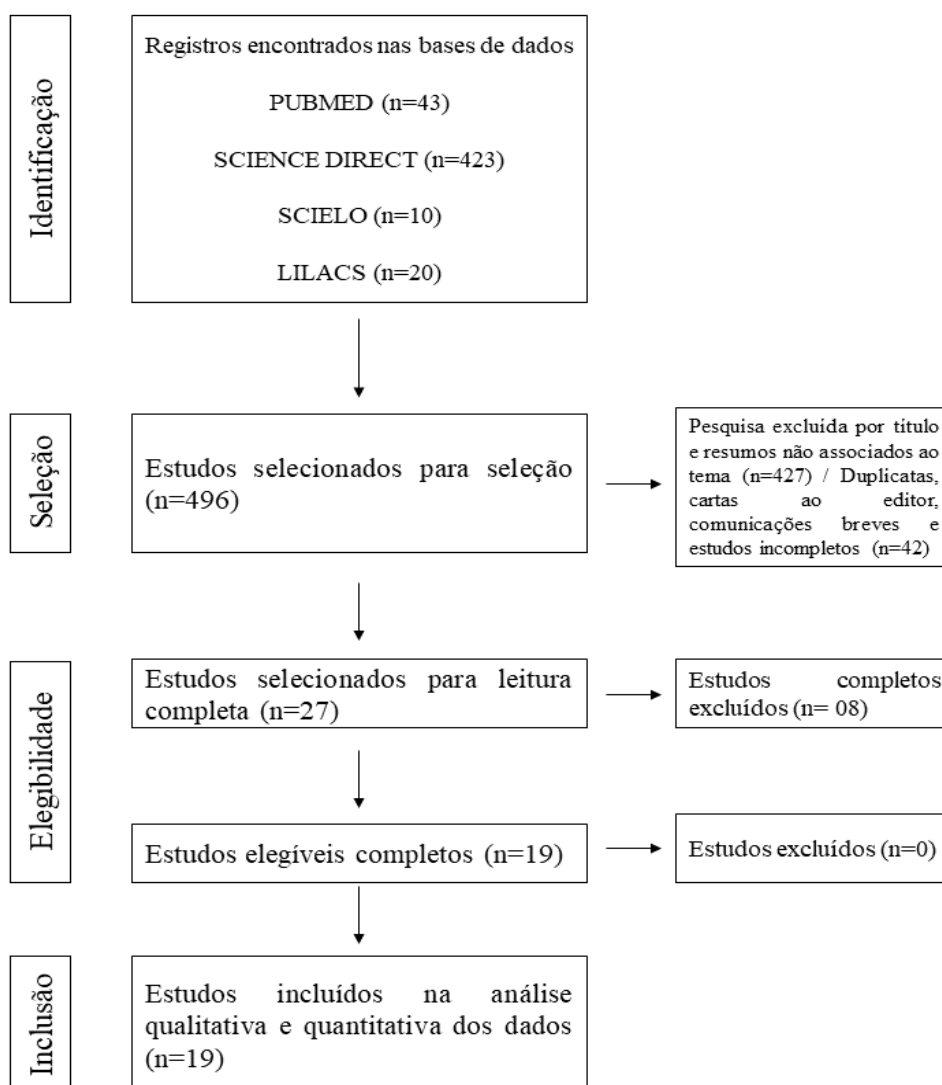
Para realizar as análises estatísticas da meta-análise foi utilizado o programa Comprehensive Meta-Analyses – CMA, versão 2.2 (Biostat, Englewood, NJ, EUA). Foi feita uma análise inferencial do tipo fixa, com uso de intervalo de confiança de 95% (95% IC), e agregação de taxas de prevalência (em %), que geram um coeficiente geral. Foi produzido gráfico de floresta (forest plot), foi avaliada a heterogeneidade por meio de testes Chi-Quadrado e de I^2 e conduzida uma análise e interpretação de vieses de publicação através do gráfico de funil (funnel plot), e também de uso de testes de Egger e Begg para averiguar a potencialidade estatística desses vieses na publicação desta meta-análise (Tang; Liu, 2000).

5. RESULTADOS

5.1 PROCURA LITERÁRIA DE CARBAPENEMASES DE CLASSE B

Após a triagem inicial e aplicação dos critérios de elegibilidade e inclusão sobre os 496, foram excluídos: 427 estudos em que os títulos não estavam associados ao tema; 42 estudos que eram duplicatas, cartas ao editor, comunicações breves e estudos incompletos e 08 estudos de leitura completa. A amostragem está descrita na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma das etapas de coleta e triagem de dados para MβL. Belém-PA, Brasil (2024).



Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

5.1.1 Caracterização dos estudos incluídos

Um total de 19 estudos foram incluídos na análise final para Metallo- β -lactamase. Todos foram apresentados em inglês (100%), encontrados, sobretudo nas bases de dados PUBMED (n=17; 89,47%) e LILACS (n= 2; 10,52%) e tiveram em sua composição autores afiliados a instituições brasileiras de ensino e pesquisa (100%). A maioria dos estudos foi caracterizada como do tipo transversal (n=17; 89,47%), com a maioria dos isolados bacterianos referentes a amostras clínicas (n=13; 68,42%). Dessas amostras clínicas de *K. pneumoniae*, o método de coleta prevalente nos estudos encontrados foi especificado como swab retal e outros locais de colonização (42,10%), enquanto o resto não relatou a forma de coleta do espécime (31,57%). Os estudos foram avaliados pelos checklists do JBI considerando cada desenho de estudo investigado e, em geral, apresentaram alta qualidade metodológica (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Nº	AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	BASE DE DADOS	METODOLOGIA / AMOSTRAGEM	LOCAL / REGIÃO BRASILEIRA	RESULTADOS	MÉTODO DA COLETA	PERFIL DO HOSPITAL	MÉTODO DE IDENTIFICAÇÃO DOS GENES	JBI Score (*)
1	Fábio de Moura Pinto <i>et al.</i> , 2014	Prevalência de carbapenemases em enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em quatro hospitais terciários de Porto Alegre	LILACS	Estudo epidemiológico descritivo / 701 isolados - <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=326; 46,5%); <i>Enterobacter cloacae</i> (n=125; 17,8%); <i>Providencia stuartii</i> (n=23; 3,3%); <i>Morganella morganni</i> (n=66; 9,4%); <i>Escherichia coli</i> (n=26; 3,7%); <i>Enterobacter aerogenes</i> (n=25; 3,5%); <i>Klebsiella</i> spp. (n=15; 2,1%); <i>Proteus mirabilis</i> (n= 45; 6,4%); <i>Serratia</i> spp. (n=26; 3,7%); <i>Proteus</i>	Porto Alegre, Sul do Brasil	Prevalência de NDM - Swab retal (n=11; 3%) - Partes moles (n=1; 1,9%) / Prevalência de KPC - Swab retal (n=215; 59,2%) - Urina (n=60; 40,8%) - Amostra respiratória (n= 21; 41,2%) - Sangue (n=9; 31%) - Partes moles (n=8; 15,1%) - Líquido peritoneal (n=14; 53,8%) - Líquido pleural (n=4; 80%) - Outros (n=5; 31,2%)	Swab retal (n=363; 51,9%) / Urina (n=147; 21%) / Amostra respiratória (n=51; 7,3%) / Sangue (n=29; 4,1%) / Partes moles (n=53; 7,6%) Líquido peritoneal (n=26; 3,7%) Líquido pleural (n=5; 0,7%) Outros (n=16; 2,3%)	Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) - correspondente a 89,8% do total / Hospital Cristo Redentor (HCR) – com 6,3%, / Hospital da Criança Conceição (HCC) – 2% e Hospital Fêmina (HF) – 1,7%.	PCR	(8/8)

				<i>vulgaris</i> (n=6; 0,9%); <i>Citrobacter freundii</i> (n=7; 1,0%); Outros (n=11; 1,6%)						
2	Rito Santo Pereira <i>et al.</i> , 2016	Physiological and molecular characteristics of carbapenem resistance in <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Enterobacter aerogenes</i>	PUBMED	Estudo Transversal / 3.437 isolados - 1.076: Produziam culturas monomicrobianas positivas - (n=21 de <i>Klebsiella pneumoniae</i> e n=21 de <i>E. aerogenes</i>).	Minas Gerais, MG	Prevalência de blaKPC (N=20; 95,2%); Prevalência de blaSHV (n=18; 85,7%); Prevalência de blaVIM (n=13; 61,9%); Prevalência de blaCTX-M (n=10; 47,6%); Prevalência de blaTEM (n=18; 85,7%)	Urina, sangue, secreção traqueal, lavado broncoalveolar e ponta de cateter	Hospital terciário brasileiro em Juiz de Fora – Minas Gerais	PCR	(8/8)
3	Caio Augusto Martins Aires <i>et al.</i> , 2017	Multiclonal Expansion of <i>Klebsiella pneumoniae</i> Isolates Producing NDM-1 in Rio de Janeiro, Brazil	PUBMED	Estudo Transversal / 16 isolados	Rio de Janeiro, Sudeste.	Prevalência de NDM-1 (N=16; 100%)	Retal (n-7), urina (n-3), sangue (n-4), ponta do cateter (n-1) e líquido cefalorraquidiano (LCR) (n-1)	8 instituições de saúde (H1 a H8) em três cidades da região (Rio de Janeiro, Niterói e Campos dos Goytacazes)	PCR	(8/8)

4	Claudia Flores <i>et al.</i> , 2019	Genetic Relatedness of NDM-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> Co-occurring VIM, KPC, and OXA-48 Enzymes from Surveillance Cultures from an Intensive Care Unit	PUBMED	Estudo Transversal / 103 isolados	Rio de Janeiro, RJ	Prevalência de NDM (N=11/103; 10,67%) / Prevalência de KPC, OXA-48 e VIM (N=3/11; 27,27%) / Prevalência de KPC e VIM (N=5/11; 45,45%) / Prevalência de VIM (N=2/11; 18,18%)	Swabs retais	UTI do Hospital do Rio de Janeiro	PCR	(8/8)
5	Jhessyca Leal Melgarejo <i>et al.</i> , 2019	Identification, molecular characterization, and structural analysis of the blaNDM-1 gene/enzyme from NDM-1-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates	PUBMED	Estudo Transversal / 24 isolados	Brasília, Distrito Federal (DF), Brasil	Prevalência de blaNDM-1 (N=24; 100%)	Não especificado pelo autor	diferentes hospitais de Brasília, Distrito Federal (DF), Brasil.	PCR	(8/8)
6	Elza Ferreira Firmo <i>et al.</i> , 2020	Association of blaNDM-1 with blaKPC-2 and aminoglycoside-modifying enzyme genes among <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> and <i>Serratia marcescens</i>	PUBMED	Estudo Transversal / 35 isolados - <i>K. pneumoniae</i> (n = 16; 45.7%); <i>P. mirabilis</i> (n = 10; 28.6%) e <i>S. marcescens</i> (n = 9; 25.7%).	Recife, PE	Prevalência de blaNDM-1 (n = 9; 25,7%): Prevalência de blaKPC-2 (n = 31; 88,6%) / Prevalência de blaNDM-1 e blaKPC-2 (n=5, 14,3%)	Urina (n =12; 34,3%), aspirado traqueal (n =7; 20,0%), sangue (n =4; 11,1%), líquido cefalorraquidiano (n =3; 8,6%), ferida cirúrgica (n =2; 5,7%),	Três hospitais do Recife	PCR	(8/8)

		clinical isolates in Brazil					esfregaço retal (n =2; 5,7%), osso (n =1; 2,9%), esfregaço de lesão (n =1; 2,9%), abscesso (n =1; 2,9%), úlcera sacral (n =1; 2,9%) e fibrose (n =1; 2,9%)			
7	Roberto Vivas <i>et al.</i> , 2020	Prevalence of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase - and New Delhi metallo-beta-lactamase-positive <i>K. pneumoniae</i> in Sergipe, Brazil, and combination therapy as a potential treatment option	PUBMED	Estudo Transversal / 147 isolados	Aracaju, Sergipe	Prevalência de blaNDM (n=74; 50,3%); blaKPC (N= 8; 5,4%) e blaNDM e blaKPC (n= 1; 1,2%)	Não descrito	Hospital público na cidade de Recife-PE	PCR	(8/8)
8	Érica Maria de Oliveira <i>et al.</i> , 2020	High plasmid variability, and the presence of IncFIB, IncQ, IncA/C, IncHI1B, and IncL/M in clinical isolates of <i>Klebsiella pneumoniae</i> with blaKPC and blaNDM from	PUBMED	Estudo Transversal / 27 isolados	Recife, PE	Prevalência de blaKPC (n= 24; 88,8%); blaNDM (n= 16; 59,2%); blaKPC e blaNDM (n= 13; 48,1%)	Coletados de diferentes locais de infecção ou colonização	Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (RHMS)	PCR	(8/8)

		patients at a public hospital in Brazil.								
9	Otávio Hallal Ferreira Raro <i>et al.</i> , 2020	Carbapenemase-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> From Transplanted Patients in Brazil: Phylogeny, Resistome, Virulome and Mobile Genetic Elements Harboring blaKPC-2 or blaNDM-1	PUBMED	Estudo Transversal / 80 isolados	Porto Alegre, Brasil	Prevalência de blaKPC-2 (n=71; 88,8%); Prevalência de blaNDM-1 (n=9; 11,2%)	Swabs retais	Complexo hospitalar terciário de 1.000 leitos em Porto Alegre	PCR	(8/8)
10	Otávio A. Lovison <i>et al.</i> , 2020	High-performance method to detection of <i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase in Enterobacterales by LC-MS/MS	PUBMED	Estudo Transversal / 119 isolados	Região Meridional do Brasil	Prevalência de blaKPC (N=26; 21,84%) / Prevalência de blaKPC + blaNDM (N=4; 3,36%)	Não descrito	Vários hospitais / Não descrito	PCR	(8/8)
11	Yan Corrêa Rodrigues <i>et al.</i> , 2021	The Spread of NDM-1 and NDM-7-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> Is Driven by Multiclonal Expansion of High-Risk Clones in Healthcare	PUBMED	Estudo Transversal / 23 isolados	Belém, Pará	Prevalência de blaNDM (n=23; 100%), blaNDM-7; (n=14; 60,9%); blaNDM-1 (n=8; 34,8%); blaNDM-7/blaKPC-2 (n=2; 8,7%); blaNDM-	Urina (n = 8), sangue (n = 3), secreção traqueal (n = 3), swab retal (n = 3), lavado broncoalveolar (n = 1), secreção de abscesso	Nove instituições de saúde diferentes na região (H1-H9), dos quais 43,5% (n = 10) foram hospitalizados em unidade de terapia intensiva	PCR	(8/8)

		Institutions in the State of Pará, Brazilian Amazon Region				1/blaKPC-2 (n=2; 8,7%).	abdominal (n = 1), secreção de ferida (n = 1), secreção nasofaríngea (n = 1), secreção de tecido mole (n = 1) e fluido peritoneal (n = 1)	(UTI) e 56,5% (n = 13) em enfermarias clínicas (ambientes não UTI).		
12	Melise Chaves Silveira <i>et al.</i> , 2021	Genetic Basis of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Bacteria Isolated From Bloodstream in Brazil	PUBMED	Estudo Transversal / 577 isolados - <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=205; 35,5%); <i>Klebsiella oxytoca</i> (n=5; 0,86%)	Região Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste e Norte	Prevalência de blaKPC (N=142; 69,2%); Prevalência de blaNDM (N=44; 21,46%): <i>Klebsiella pneumoniae</i> / Prevalência de blaKPC (n=4; 80%); Prevalência de blaNDM (n=1; 20%): <i>Klebsiella oxytoca</i>	Corrente sanguínea e da ponta do cateter	7 estados brasileiros incluídos: Nordeste (51,2%), Sudeste (35,7%), Centro-Oeste (6%) e Norte (7,1%)	PCR	(8/8)
13	Amy H. Y Lee <i>et al.</i> , 2021	Genomic insights into the diversity, virulence and resistance of <i>Klebsiella pneumoniae</i> extensively drug resistant clinical isolates	PUBMED	Estudo Transversal / 95 isolados - <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=69; 72,6%); <i>K. quasipneumoniae</i> (n=1; 1,05%) = 70 isolados	Brasília, Distrito Federal (DF), Brasil	Prevalência de SHV-11 (n=67; 95,7%) / Prevalência de KPC-2 (n= 61; 87,14%) / Prevalência de NDM-1 (n=7; 10%)	Não descrito	12 Hospitais de Brasília	SEQUENCIAMENTO GENÔMICO	(8/8)

14	Keila de Oliveira Lima, 2021	Caracterização molecular e fenotípica de <i>Klebsiella</i> spp. produtoras de NDM	LILACS	Estudo Transversal / 113 isolados - <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=85; 75,2%); <i>Klebsiella quasipneumoniae</i> (n=19; 16,8%) e <i>Klebsiella variicola</i> (n=9; 8%).	São Paulo, Brasil	Prevalência de blaNDM e blaKPC (n=14; 12,4%) em isolados de <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Klebsiella variicola</i> / Prevalência de blaNDM (n=99; 87,6%) em isolados de <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella quasipneumoniae</i> e <i>Klebsiella variicola</i> .	Amostras clínicas e swabs de vigilância	19 hospitais brasileiros e clínicas	PCR	(7/8)
15	Carlos Henrique Camargo <i>et al.</i> , 2022	Genomic Diversity of NDM-Producing <i>Klebsiella</i> Species from Brazil, 2013–2022	PUBMED	Estudo Transversal / 135 isolados (PCR) - 54/135 (40%) isolados (GENOMA): <i>K. pneumoniae</i> (n = 38; 70%), <i>K. quasipneumoniae</i> (n = 11; 20%), <i>K. variicola</i> (n = 3; 6%), <i>K. michiganensis</i> (uma espécie do Complexo <i>K. oxytoca</i> , n = 1; 2%) e <i>K.</i>	Regiões Sudeste, Norte, Nordeste e Centro-Oeste do Brasil	Prevalência de blaNDM (n=135; 100%) / Prevalência de blaNDM-1 (n = 46; 85%); Prevalência de blaNDM-7 (n = 5; 9%)	Swab de vigilância (retal ou perianal) (n = 67), urina (n = 25), sangue ou ponta de cateter (n = 23), secreção do trato respiratório superior (n = 12), líquido cefalorraquidiano (LCR) (n = 2) e outras amostras clínicas (n = 6)	Hospitais dos estados da Região Sudeste (n = 109; 80,7%), mas também eram representativos das Regiões Norte (n = 21; 15,5%), Nordeste (n = 4; 3,7%) e Centro-Oeste (n = 1; 0,7%)	PCR E SEQUENCIAMENTO GENÔMICO	(8/8)

				<i>aerogenes</i> (n = 1; 2%).						
16	Verônica França Diniz Rocha <i>et al.</i> , 2022	Prolonged Outbreak of Carbapenem and Colistin-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> at a Large Tertiary Hospital in Brazil	PUBMED	Estudo Transversal / 56 isolados	Bahia, SSA	Prevalência de blaKPC (n=53; 94,7%) / Prevalência de blaNDM (n=9; 16%)	Swab retal (n=38; 67,8%); hemocultura (n = 5, 8,9%), ponta do cateter (n=4; 7,1%); secreção intraoperatória (n=4; 7,1%), secreção traqueal (n = 3; 5,3%) e cultura de urina (n = 2; 3,6%)	Hospital centro de referência público terciário com 650 leitos.	PCR	(8/8)
17	Orlando C. Conceição Neto <i>et al.</i> , 2022	Polymyxin Resistance in Clinical Isolates of <i>K. pneumoniae</i> in Brazil: Update on Molecular Mechanisms, Clonal Dissemination and Relationship With KPCProducing Strains	PUBMED	Estudo transversal / 502 isolados no total - Rio Grande do Sul (n=215), Rio de Janeiro (n=88), Sergipe (n=40), Espírito Santo (n=58), Maranhão (n=58), Goiás (n=23), Minas Gerais (n=14) e Piauí (n=6)	Nordeste (Maranhão [MA], Piauí [PI], Sergipe [SE]); Centro-Oeste: Goiás [GO]; Sudeste (Rio de Janeiro [RJ], Minas Gerais [MG], Espírito Santo [ES]) e Sul (Rio Grande do Sul [RS])	Prevalência de blaKPC (n=122; 24,3%); Prevalência de blaNDM (n=3; 7,5%)	Sangue, urina, aspirado traqueal, swab retal, ponta de cateter, escarro, fragmento de tecido e ferida.	Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar (LAPIH - FIOCRUZ)	PCR	(8/8)

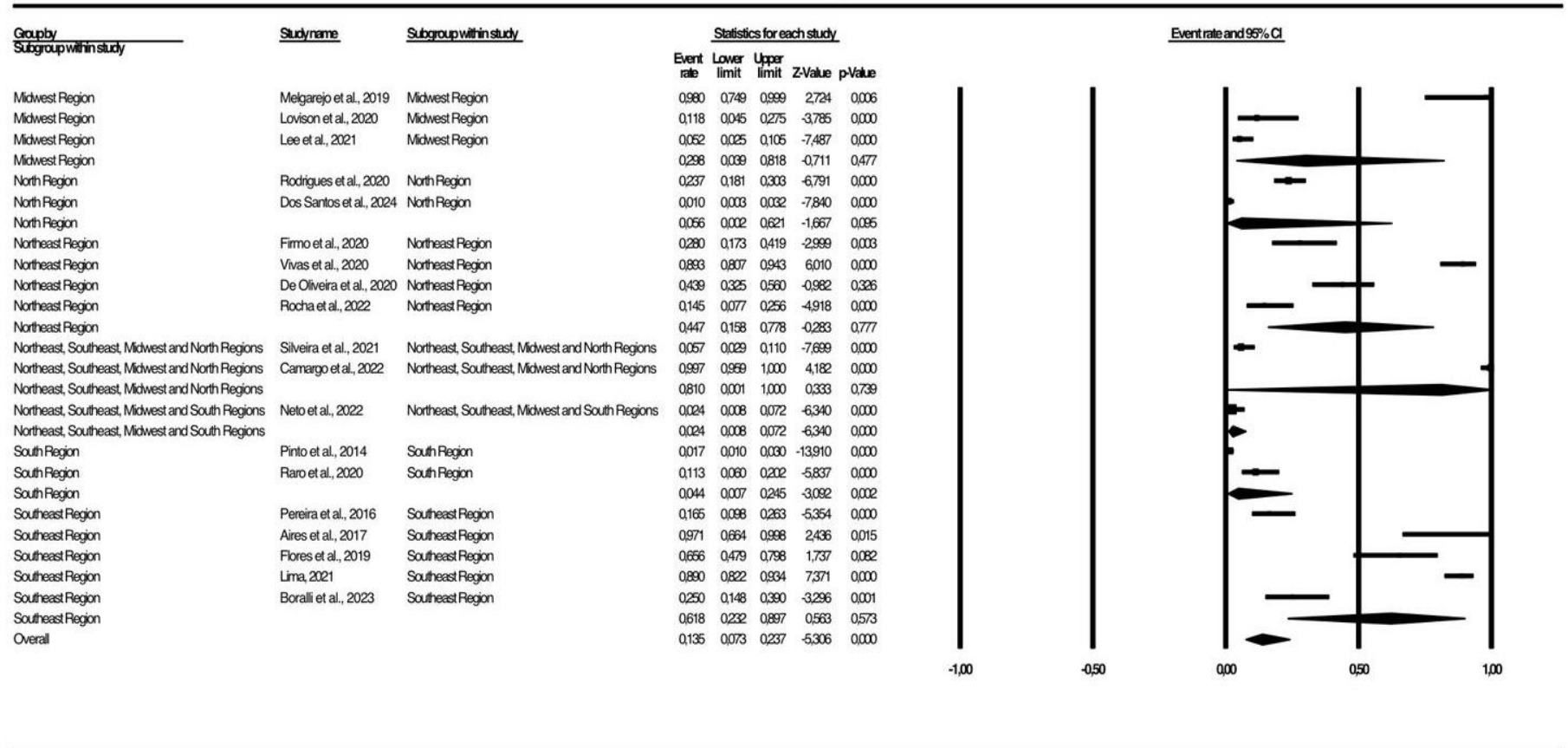
18	Camila Maria dos Santos Boralli <i>et al.</i> , 2023	Characterization of blaKPC-2 and blaNDM-1 Plasmids of a <i>K. pneumoniae</i> ST11 Outbreak Clone	PUBMED	Estudo Transversal / 45 isolados	Belo Horizonte . MG	Prevalência de KPC (n=30; 66,6%) / Prevalência de NDM (n=6; 13,33%); Coprodutores de KPC/NDM (n=6; 13,33%)	Não descrito	Hospital de ensino brasileiro (em Belo Horizonte/MG)	SEQUENCIAMENTO GENÔMICO	(8/8)
19	Levy Assis dos Santos <i>et al.</i> , 2024	Biodiversity of carbapenem-resistant bacteria in clinical samples from the Southwest Amazon region (Rondônia/Brazil)	PUBMED	Estudo Retrospectivo caso-controle / 7.976 isolados - <i>K. pneumoniae</i> (n = 2042; 25,6%); <i>K. ozaenae</i> (n = 21; 0,26%); <i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> (n = 67; 0,84%); <i>Klebsiella</i> spp. (n = 101; 1,26%)	Rondônia, Brasil	Prevalência de blaKPC (n= 269; 13,17%); Prevalência de blaNDM (n=2; 0,09%); Prevalência de blaIMP (n=1; 0,04%): <i>Klebsiella pneumoniae</i> / Prevalência blaKPC (n=2; 9,52%): <i>K. ozaenae</i> / Prevalência de blaKPC (n=3;4,47%): <i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> / Prevalência de blaKPC (n= 10; 9,9%): <i>Klebsiella</i> spp.	Não descrito	Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN/RO)	PCR	(10/10)

Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

5.1.2 Resultados e viés de publicação da meta-análise da proporção de MβL-KP

Numa análise generalizada de 19 estudos, a taxa de prevalência de isolados de MβL-KP foi 13,5% ou 0,135 (IC 95% = 0,073-0,237). Os estudos apresentaram uma heterogeneidade elevada entre si ($\chi^2= 509,663$; $p<0,001$; $I^2= 96,46\%$) e, dessa forma, foram divididos em subgrupos baseados nas regiões geográficas brasileiras (Figura 2). Esta análise demonstrou a região Centro-Oeste com 3 estudos apresentando 29,8% ou 0,298 (IC 95% = 0,039–0,818); região Norte, com 2 estudos, 05,6% ou 0,056 (IC 95% = 0,002-0,621); região Nordeste, com 4 estudos 44,7% ou 0,447 (IC 95% = 0,158-0,778); região Sul, com 2 estudos de contribuição apresentou cerca de 04,4% ou 0,044 (IC 95% = 0,007–0,245); região Sudeste, com a maior quantidade de estudos 61,8% ou 0,618 (IC 95% = 0,232–0,897); as regiões Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste e Norte, revelaram estudos em conjunto com prevalência de produtores de MβL-KP com frequência de 81,0% ou 0,810 (IC 95% = 0,001-1,000) enquanto as regiões Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste e Sul, (apesar de apresentarem 1 único estudo), tiveram uma porcentagem 02,4% ou 0,024 (IC 95% = 0,008-0,072). Um mapa temático desses valores percentuais estimados nas regiões brasileiras foi caracterizado na Figura 3. Apesar da distribuição assimétrica do gráfico no funnel plot (Figura 4), por se tratar de uma meta-análise do tipo proporção, foi realizado o teste de Begg. De acordo com as descobertas no teste de Begg's nenhum viés de publicação discernível foi encontrado ($p=0,70$).

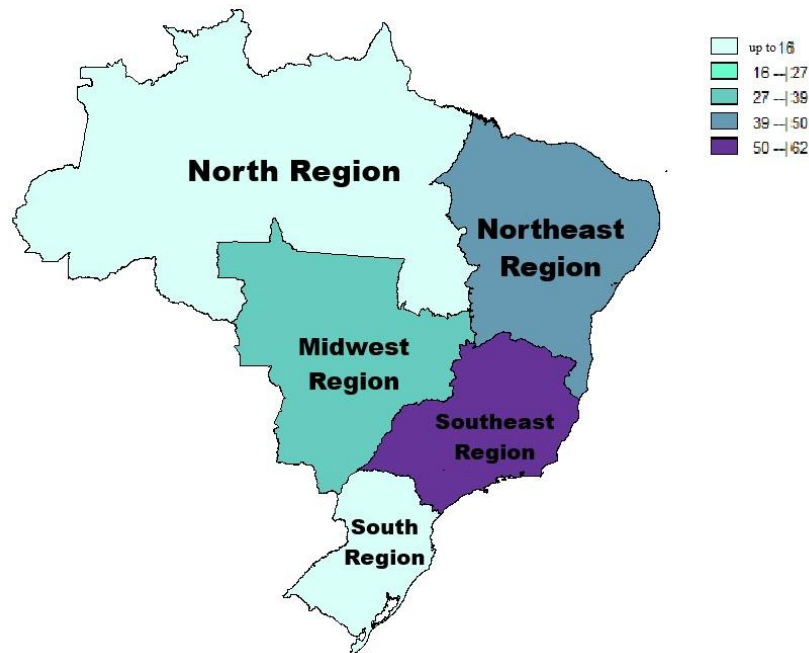
Figura 2. Forest plot da prevalência de isolados de M β L-KP por amostragem de isolados de *Klebsiella pneumoniae* agrupados por subgrupos regionais brasileiros.



Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

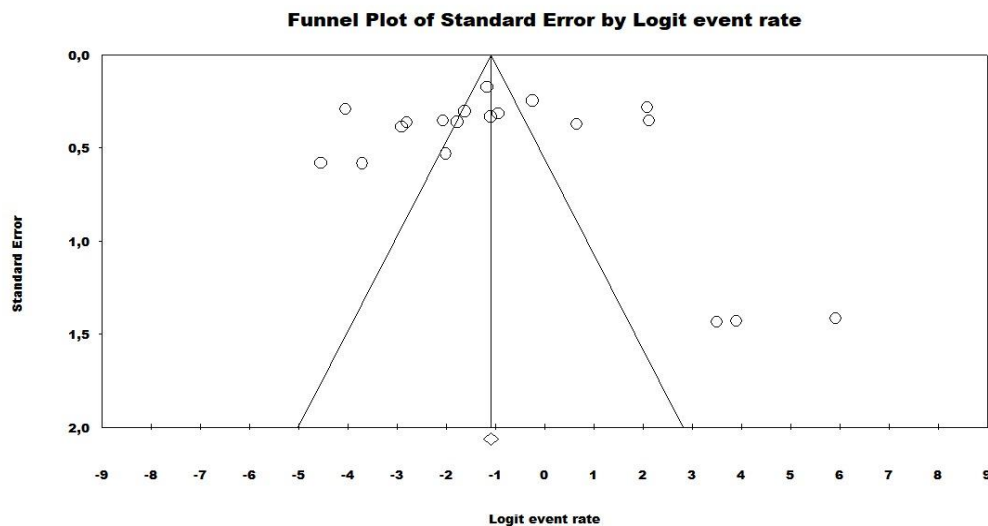
Nota: O tamanho de cada quadrado, que corresponde ao peso da pesquisa relacionada na meta-análise, representa o OR de cada estudo no mapa. Os intervalos de confiança (IC) de 95% para OR de cada estudo são mostrados como linhas horizontais. Os números em negrito indicam o OR geral e o IC 95%, bem como a frequência total de casos e controles.

Figura 3. Mapa temático do valor percentual estimado (%) dos produtores de MBL-KP na distribuição nacional brasileira ao longo dos anos desta revisão com base em agrupamentos regionais oficiais.



Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Figura 4. Gráfico de funil da avaliação do viés de publicação entre os estudos incluídos na meta-análise.



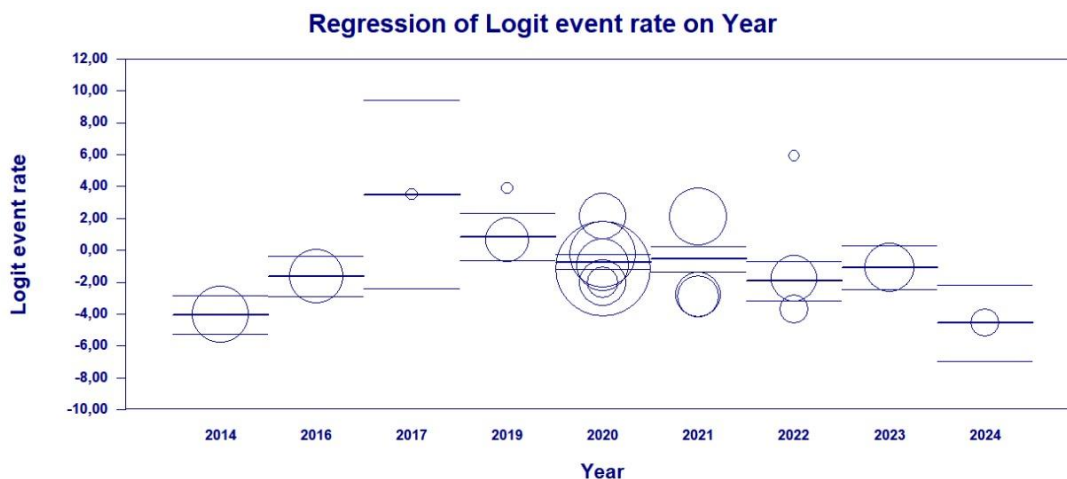
Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Nota: Os estudos publicados incluídos são representados por círculos, que devem ser espaçados uniformemente em torno do efeito geral para se assemelharem a um funil invertido. Os estudos mais precisos ficam na região mais estreita do funil e estão mais próximos do valor real. O erro padrão, representado no eixo Y do gráfico como medida de dispersão, é afetado pelo tamanho da amostra do estudo. Quanto maior esse valor, mais impreciso é o estudo. A linha central do gráfico, apontada para o eixo X pelo losango, representa o resultado da medida de efeito examinada na meta-análise. As linhas que compõem o contorno do funil estão alinhadas com IC de 95%.

5.1.3 Meta-regressão dos estudos incluídos por ano de publicação

Os resultados da meta-regressão por ano de publicação dos estudos mostraram associação significativa com relação ao motivo de heterogeneidade nos achados das taxas médias de prevalência de M β L-KP entre isolados brasileiros em modelo de efeitos fixos, com taxa de meta-regressão ($p < 0.001$) (Figura 5).

Figura 5. Gráfico de dispersão da meta-regressão da taxa de eventos logit (M β L-KP) por co-variável ano de publicação do estudo.



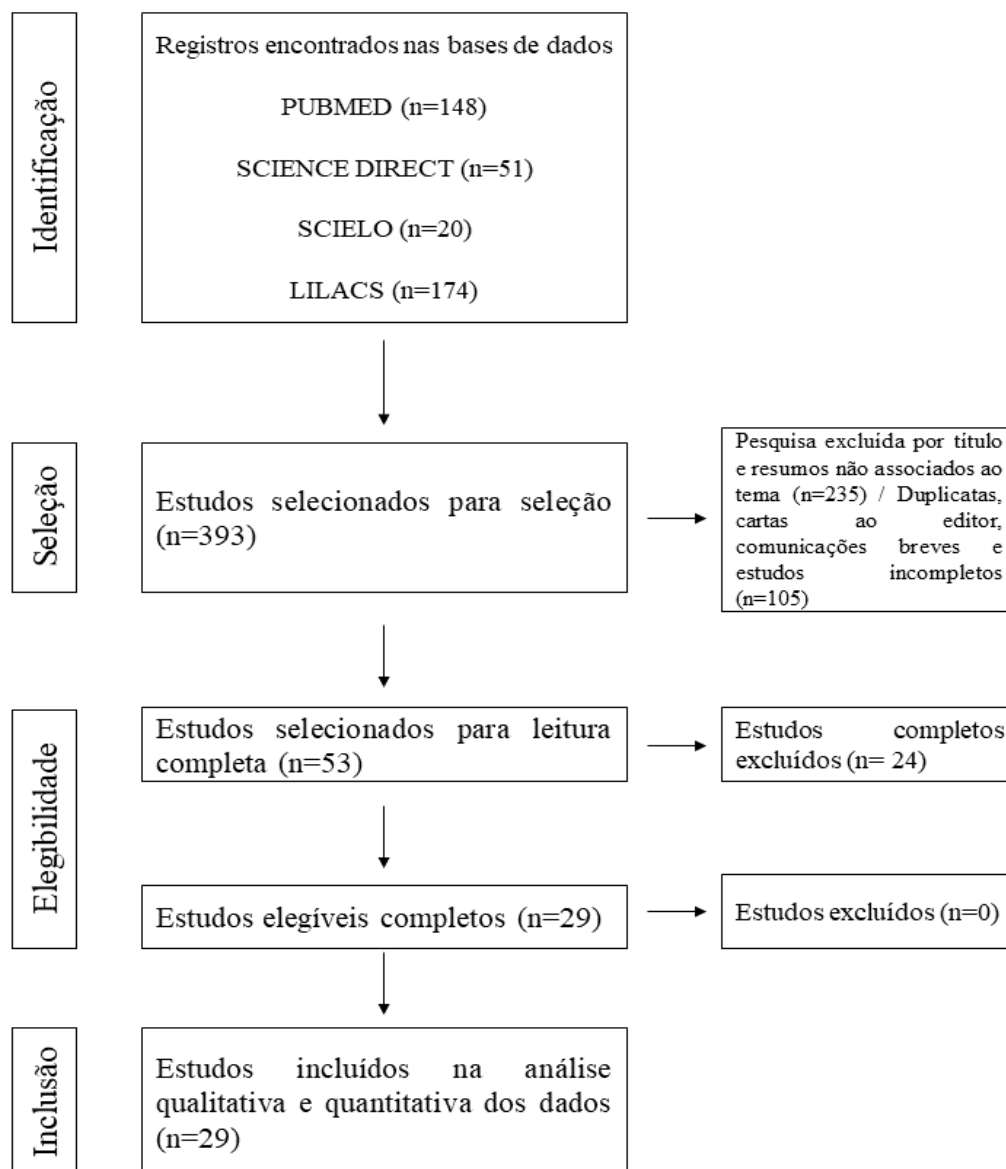
Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Nota: O tamanho da bolha está inversamente relacionado à variância do estudo. A linha sólida representa a regressão linear (contínua como variável meta independente).

5.2 PROCURA LITERÁRIA DE CARBAPENEMASES DE CLASSE A

Após a triagem inicial e aplicação dos critérios de elegibilidade e inclusão sobre os 393, foram excluídos: 235 estudos em que os títulos não estavam associados ao tema; 105 estudos que eram duplicatas, cartas ao editor, comunicações breves e estudos incompletos e 24 estudos de leitura completa. A amostragem está descrita na Figura 6.

Figura 6. Fluxograma das etapas de coleta e triagem de dados para CRA-KP. Belém-PA, Brasil (2024).



Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

5.2.1 Caracterização dos estudos incluídos

Um total de 29 estudos foram incluídos na análise final para Carbapenemases Classe A. Todos foram apresentados em inglês (100%), encontrados, sobretudo nas bases de dados PUBMED (n=24; 82,75%), SciELO (n=3; 10,34%) e LILACS (n= 2; 6,89%) e tiveram em sua composição autores afiliados a instituições brasileiras de ensino e pesquisa (100%). A maioria dos estudos foi caracterizada como do tipo transversal (n=22;

75,86%), com a maioria dos isolados bacterianos referentes a amostras clínicas (n=18; 62,06%). Dessas amostras clínicas de *K. pneumoniae*, o método de coleta prevalente nos estudos encontrados foi especificado como swab retal e outros locais de colonização (58,62%), enquanto o resto não relatou a forma de coleta do espécime (41,37 %). Os estudos foram avaliados pelos checklists do JBI considerando cada desenho de estudo investigado e, em geral, apresentaram alta qualidade metodológica (Tabela 2).

Tabela 2. Características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Nº	AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	BASE DE DADOS	METODOLOGIA / AMOSTRAGEM	LOCAL / REGIÃO BRASILEIRA	RESULTADOS	MÉTODO DA COLETA	PERFIL DO HOSPITAL	MÉTODO DE IDENTIFICAÇÃO DOS GENES	JBI Score (*)
1	Adriane Borges Cabral <i>et al.</i> , 2012	Multidrug resistance genes, including blaKPC and blaCTX-M-2, among <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolated in Recife, Brazil	SciELO	Estudo Transversal / 24 isolados (10 isolados - Hospital A / 14 isolados - Hospital P)	Recife, Estado de Pernambuco (PE)	Prevalência de blaKPC (n= 10; 71%) isolados do Hospital P.	Não descrito	Hospital A - Hospital público (diferentes unidades) e Hospital P- Hospital privado (unidade de terapia intensiva)	PCR	(8/8)
2	Luci Correa <i>et al.</i> , 2013	A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> infection	PUBMED	Caso-controle / 175 isolados	São Paulo, Brasil	Prevalência de KPC (N=20; 11,42)	Não descrito	Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), um hospital terciário privado	PCR	(10/10)

3	Fábio de Moura Pinto <i>et al.</i> , 2014	Prevalência de carbapenemases em enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em quatro hospitais terciários de Porto Alegre	LILACS	Estudo Descritivo / 326 isolados	Porto Alegre, Brasil	Prevalência de KPC (n=233; 68%)	Swab retal, urina, amostras respiratórias, sangue, partes moles, líquido peritoneal, líquido pleural e outros	Grupo Hospitalar Conceição (GHC) – em todos seus hospitais, a saber: Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), Hospital da Criança Conceição (HCC), Hospital Cristo Redentor (HCR) e Hospital Fêmeina (HF).	PCR	(7/8)
4	Dyana Leal Veras <i>et al.</i> , 2015	Ultrastructural Changes in Clinical and Microbiota Isolates of <i>Klebsiella pneumoniae</i> Carriers of Genes blaSHV, blaTEM, blaCTX-M, or blaKPC When Subject to β -Lactam Antibiotics	PUBMED	Estudo transversal / 05 isolados	Recife, PE, Brasil	Prevalência de blaTEM (N=5; 100%) / Prevalência de blaTEM-1 (N=2; 40%) / Prevalência de blaTEM-1 (N=2; 40%) / Prevalência de blaTEM-15 (N=1; 20%) / Prevalência de blaSHV (N=1; 20%) / Prevalência de blaSHV-11 (N=1; 20%) /	2 isolados = Microbiota fecal; 3 isolados = Não descritos	2 isolados = Não descrito; 3 isolados: Hospital público	PCR	(8/8)

						Prevalência de blaSHV-11 (N=1; 20%) / Prevalência de blaCTX-M-2 (N= 1; 20%) / Prevalência de blaKPC (N=1; 20%) / Prevalência de blaKPC-2 (N=1; 20%)				
5	Patricia Cristina Saldanha Ribeiro <i>et al.</i> , 2016	Phenotypic and molecular detection of the blaKPC gene in clinical isolates from inpatients at hospitals in São Luis, MA, Brazil	PUBMED	Estudo Transversal / 297 isolados bacterianos	São Luis, Maranhão, Brasil	Prevalência de blaKPC (N=60; 20,20%)	abscesso líquido, swab retal, sangue, ponta de cateter, secreção de drenagem, swab nasal, ferida cirúrgica, secreção traqueal e urina.	diferentes hospitais que prestam assistência geral, emergência e atendimento ambulatorial. Dos 16 hospitais que forneceram amostras, 14 (H01 a H10 e H13 a H16) eram hospitais públicos do sistema público de saúde de São Luis e dois (H11 e H12) eram estabelecimentos de saúde privados	PCR	(8/8)

6	Caroline Conci Campos <i>et al.</i> , 2016	KPC: an important mechanism of resistance in <i>K. pneumoniae</i> isolates from intensive care units in the Midwest region of Brazil	PUBMED	Coorte / 165 isolados - BACG (101 isolados) RHMS (36 isolados) UH/FUMS (28 isolados)	Campo Grande e Mato Grosso do Sul	Prevalência de blaKPC - BACG (N=89; 88,11%); RHMS (N=34; 94,4%); UH/FUMS (N=26; 91,3%)	Não descrito	UTI de três hospitais brasileiros: Associação Beneficente de Campo Grande (BACG), Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (RHMS) e Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian de Mato Grosso do Sul (UH/FUMS).	PCR	(10/11)
7	Rito Santo Pereira <i>et al.</i> , 2016	Physiological and molecular characteristics of carbapenem resistance in <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Enterobacter aerogenes</i>	PUBMED	Estudo Transversal / 3.437 isolados - 1.076: Produziam culturas monomicrobianas positivas - (n=21 de <i>Klebsiella pneumoniae</i> e n=21 de <i>E. aerogenes</i>).	Minas Gerais, MG	Prevalência de blaKPC (N=20; 95,2%); Prevalência de blaSHV (n=18; 85,7%); Prevalência de blaVIM (n=13; 61,9%); Prevalência de blaCTX-M (n=10; 47,6%); Prevalência de blaTEM (n=18; 85,7%)	urina, sangue, secreção traqueal, lavado broncoalveolar e ponta de cateter	Hospital terciário brasileiro em Juiz de Fora – Minas Gerais	PCR	(8/8)

8	Ana Carolina Polano Vivan <i>et al.</i> , 2016	Molecular characterization of carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates from a university hospital in Brazil	PUBMED	Estudo Transversal / 54 isolados	Londrina, Paraná	Prevalência de blaKPC-2 (n=54; 100%)	infecções do trato urinário, trato respiratório inferior, corrente sanguínea e cateter venoso central, pele e tecido mole e abdômen ou peritônio.	Não descrito	PCR	(7/8)
9	Clariana Akemi Kariya Leite <i>et al.</i> , 2017	β -lactamase-producing Gram-negative bacteria in an intensive care unit in southern Brazil	SciELO	Estudo Transversal / 26 isolados	Maringá, Sul	Prevalência de blaKPC (n=13; 50%)	Não descrito	Hospital público de pequeno porte, com 10 leitos de UTI adulto e pediátrica	PCR	(7/8)
10	Tanise Vendruscolo Dalmolin <i>et al.</i> , 2017	Detection and analysis of different interactions between resistance mechanisms and carbapenems in clinical isolates of <i>Klebsiella pneumoniae</i>	PUBMED	Estudo Transversal / 27 isolados	Santa Maria-RS, Brasil	Prevalência de blaKPC (N=24; 88,88%)	Não descrito	Hospital Universitário de Santa Maria, Brasil	PCR	(7/8)
11	Rajnikant Sharma <i>et al.</i> , 2017	Polymyxin B in combination with meropenem against carbapenemase-producing	PUBMED	Estudo Transversal / 10 isolados	São Paulo, Brasil	Prevalência de blaKPC-2 (N=10 ; 100%)	Não descrito	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - hospital terciário especializado	PCR	(8/8)

		Klebsiella pneumoniae: pharmacodynamics and morphological changes						em cirurgia cardiovascular		
12	Fernanda Modesto Tolentino <i>et al.</i> , 2018	Endemicity of the High-Risk Clone Klebsiella pneumoniae ST340 Coproducing QnrB, CTX-M-15, and KPC-2 in a Brazilian Hospital	PUBMED	Coorte / 48 isolados	São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil	Prevalência de blaKPC-2 (N=48; 100%) / Prevalência CTX-M (N=38; 79,16%) / Prevalência de blaCTX-M-15 (N=28; 73,68%) / Prevalência de blaCTX-M-2 (N=8; 21,05%) / Prevalência de blaCTX-M-59 (N=2; 5,26%) / Prevalência de blaCTX-M-15e blaCTX-M-59 simultaneamente (N=1; 2,63%)	Não descrito	Hospital terciário	PCR	(10/11)

13	Roumayne L. Ferreira <i>et al.</i> , 2019	High Prevalence of Multidrug-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> Harboring Several Virulence and β -Lactamase Encoding Genes in a Brazilian Intensive Care Unit	PUBMED	Estudo Transversal / 25 isolados	Tocantins, região Norte do Brasil	Prevalência de blaKPC (N=25; 100%) / blaCTX-M-1 (N= 18; 72%)	A Maioria dos isolados de <i>K. pneumoniae</i> foram obtidos de esfregaço retal (56%;n=14), seguido de aspirado traqueal (16%,n=4), urina (4%,n=1), líquido cefalorraquidiano (4%,n=1), ferida (4%,n=1), expectoração (4%,n=1), abscesso (4%,n=1), dreno cirúrgico (4%,n=1) e ponta do cateter (4%,n=1).	UTIs de um hospital terciário no estado do Tocantins	PCR	(8/8)
14	Luís G.A. Longo <i>et al.</i> , 2019	Colistin resistance emerges in pandrug-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> epidemic clones in Rio de Janeiro, Brazil	PUBMED	Estudo Transversal / 23 isolados 10 do Hospital A e 13 do Hospital B)	Rio de Janeiro, Brasil	Prevalência de blaCTX-M (N=23; 100%) / Prevalência de blaCTX-M-15 (N=7; 30,4%) / blaKPC-2 (N=6; 26%)	esfregaços de triagem retal e de orofaringe, amostras de urina e sangue	hospital terciário no estado	SEQUENCIAMENTO GENÔMICO	(8/8)
15	Jussara Kasuko Palmeiro <i>et al.</i> , 2019	Molecular Epidemiology of Multidrug-Resistant <i>Klebsiella</i>	PUBMED	Estudo Transversal / 43 isolados	Curitiba, Paraná, Sul do Brasil	Prevalência de blaCTX-M (N=43;100%) / Prevalência de blaCTX-M e	Coleção bacteriana do CHC-UFPR	Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do	PCR	(8/8)

		pneumoniae Isolates in a Brazilian Tertiary Hospital				blaTEM (N=21; 48,83%) Prevalência de blaKPC (N=18; 41,86%)		Paraná (CHC/UFPR) / Hospital terciário		
16	Ana Claudia Souza Rodrigues <i>et al.</i> , 2019	Non-clonal occurrence of pmrB mutations associated with polymyxin resistance in carbapenem- resistant Klebsiella pneumoniae in Brazil	SciELO	Estudo Transversal / 97 isolados	Mato Grosso do Sul, Brasil	Prevalência de blaKPC (n=91; 93,3%)	Urina, sangue, tecidos cicatriciais e um aspirado traqueal.	Unidades de terapia intensiva de três hospitais terciários em Mato Grosso do Sul, Brasil (Hospital A, 592 leitos; Hospital B, 271 leitos e Hospital C, 352 leitos)	PCR	(8/8)
17	Diego O. Andrey <i>et al.</i> , 2020	An Emerging Clone, Klebsiella pneumoniae Carbapenemase 2-Producing K. pneumoniae Sequence Type 16, Associated With High Mortality Rates in a CC258- Endemic Setting	PUBMED	Coorte / 151 isolados	São Paulo	Prevalência de KPC (N=109; 72,18%)	Não descrito	Hospital Universitário - público	PCR	(10/11)
18	Otávio A. Lovison <i>et al.</i> , 2020	High- performance method to detection of Klebsiella pneumoniae	PUBMED	Estudo Transversal / 119 isolados	Região Meridional do Brasil	Prevalência de blaKPC (N=26; 21,84%) / Prevalência de blaKPC +	Não descrito	Vários hospitais / Não descrito	PCR	(7/8)

		Carbapenemase in Enterobacterales by LC-MS/MS				blaNDM (N=4; 3,36%)				
19	Nathalie Gaebler Vasconcelos <i>et al.</i> , 2020	Synergistic effects of Cinnamomum cassia L. essential oil in combination with polymyxin B against carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Serratia marcescens</i>	PUBMED	Estudo Transversal / 33 isolados	Centro-Oeste, Brasil	Prevalência de blaKPC-2 (N=33, 100%)	esfregaço retal	hospital terciário da região Centro-Oeste do Brasil	PCR	(8/8)
20	Elza Ferreira Firmo <i>et al.</i> , 2020	Association of blaNDM-1 with blaKPC-2 and aminoglycoside-modifying enzyme genes among <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> and <i>Serratia marcescens</i> clinical isolates in Brazil	PUBMED	Coorte / 35 isolados	Recife, PE, Brasil	Prevalência de blaNDM-1 (n = 9; 25,7%) e blaKPC-2 (n = 31; 88,6%); 5 isolados (14,3%) apresentaram esses dois genes concomitantemente.	urina (n = 12; 34,3%), aspirado traqueal (n = 7; 20,0%), sangue (n = 4; 11,1%), líquido cefalorraquidiano (n = 3; 8,6%), ferida cirúrgica (n = 2; 5,7%), swab retal (n = 2; 5,7%), osso (n = 1; 2,9%), swab de lesão (n = 1; 2,9%), abscesso (n = 1; 2,9%), úlcera sacral (n =	hospital universitário terciário	PCR	(11/11)

							1; 2,9%) e fibrose (n = 1; 2,9%)			
21	Otávio Hallal Ferreira Raro <i>et al.</i> , 2020	Carbapenemase -Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> From Transplanted Patients in Brazil: Phylogeny, Resistome, Virulome and Mobile Genetic Elements Harboring blaKPC-2 or blaNDM-1	PUBMED	Estudo Transversal / 80 isolados	Porto Alegre, Brasil	Prevalência de blaKPC-2 (n=71; 88,8%); Prevalência de blaNDM-1 (n=9; 11,2%)	swabs retais	Complexo hospitalar terciário de 1.000 leitos em Porto Alegre	PCR	(7/8)
22	Anderson Lineu Siqueira dos Santos <i>et al.</i> , 2020	First Insights into Clinical and Resistance Features of Infections by <i>Klebsiella pneumoniae</i> among Oncological Patients from a Referral Center	PUBMED	Estudo epidemiológico, observacional, transversal, com abordagem descritiva e analítica / 64 isolados	Região Amazônica, Pará, Brasil	Prevalência de blaKPC-1 (n=7; 10,93%)	sangue, urina, ponta de cateter e cateter vesical, secreções orotraqueais, feridas oncológicas e cirúrgicas.	hospital público terciário de referência em doenças crônico-degenerativas	PCR	(8/8)

		in Amazon Region, Brazil								
23	Roberto Vivas <i>et al.</i> , 2020	Prevalence of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase - and New Delhi metallo-beta-lactamase-positive <i>K. pneumoniae</i> in Sergipe, Brazil, and combination therapy as a potential treatment option	PUBMED	Estudo Transversal / 147 isolados	Aracaju, Sergipe	Prevalência de blaNDM (n=74; 50,3%; blaKPC (N= 8; 5,4%) e blaNDM e blaKPC (n= 1; 1,2%) - (83 dos 147 isolados foram positivos para a presença de um ou mais dos genes analisados)	Não descrito	Hospital público na cidade de Recife-PE	PCR	(8/8)
24	Érica Maria de Oliveira <i>et al.</i> , 2020	High plasmid variability, and the presence of IncFIB, IncQ, IncA/C, IncHI1B, and IncL/M in clinical isolates of <i>Klebsiella pneumoniae</i> with blaKPC and blaNDM from patients at a public hospital in Brazil.	PUBMED	Estudo Transversal / 27 isolados	Recife, PE	Prevalência de blaKPC (n= 24; 88,8%); blaNDM (n= 16; 59,2%); blaKPC e blaNDM (n= 13; 48,1%)	Coletados de diferentes locais de infecção ou colonização	Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (RHMS)	PCR	(8/8)

25	Nathália L. Andrade <i>et al.</i> , 2021	Infective endocarditis caused by Enterobacteriaceae: phenotypic and molecular characterization of <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Rio de Janeiro, Brazil	PUBMED	Estudo Transversal / 09 isolados (<i>E. coli</i> n=01) / (<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=8)	Rio de Janeiro, Brasil	Prevalência de blaSHV-1 (n=5; 62,5%) : KP1, KP2, KP3, KP4 e 648 - <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; Prevalência de blaTEM-1B e blaCTXM-15 (n=1; 12,5%): 2801 - <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; Prevalência de blaCTXM-164 (n=1; 12,5%); Prevalência de blaSHV-11 (n=1; 12,5%): 648 - <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Sangue e Urina	Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE/UERJ); Hospital da Rede Pública, Hospital Ordem Terceira do Carmo, Rio de Janeiro, Brasil; HUPE/UERJ	SEQUENCIAMENTO GENÔMICO	(7/8)
26	Keila de Oliveira Lima, 2021	Caracterização molecular e fenotípica de <i>Klebsiella</i> spp. produtoras de NDM	LILACS	Estudo Transversal / 113 isolados - <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=85; 75,2%); <i>Klebsiella quasipneumoniae</i> (n=19; 16,8%) e <i>Klebsiella variicola</i> (n=9; 8%).	São Paulo, Brasil	Prevalência de blaNDM e blaKPC (n=14; 12,4%) em isolados de <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Klebsiella variicola</i> / Prevalência de blaNDM (n=99; 87,6%) em isolados de <i>Klebsiella</i>	Amostras clínicas e swabs de vigilância	19 hospitais brasileiros e clínicas	PCR	(7/8)

						<i>pneumoniae</i> , <i>Klebsiella</i> <i>quasipneumonia</i> e e <i>Klebsiella</i> <i>variicola</i> .				
27	Felipe Vásquez-Ponce <i>et al.</i> , 2022	Detecting KPC-2 and NDM-1 Coexpression in <i>Klebsiella pneumoniae</i> Complex from Human and Animal Hosts in South America	PUBMED	Estudo Transversal / 21 isolados - (n=16 brasileiros; 76,19%)	São Paulo, Brasil	Prevalência de blaKPC-2 e blaNDM-1 (n=2; 12,5%): <i>K. pneumoniae</i> Kp9417 (ST147) e <i>K. pneumoniae</i> Kp9270 (ST147) Humano (2021) / Prevalência de blaKPC-2 e NDM-1 (n=5; 31,25%): <i>K. quasipneumoniae</i> e 795b (ST1308); <i>K. quasipneumoniae</i> e 868 (ST1308); <i>K. quasipneumoniae</i> e 883b (ST1308); <i>K. quasipneumoniae</i> e FAI130 (ST1308); <i>K. quasipneumoniae</i> e FAI131 (ST1308); Animal (2020) /	Não descrito	Não descrito	SEQUENCIAMENTO GENÔMICO	(8/8)

						<p>Prevalência de KPC-2 e NDM-1 (n=1; 6,25%): <i>K. variicola</i> L221385 (ND) Humano (2019) / Prevalência de KPC-2 e NDM-1 (n=1; 6,25%): <i>K. pneumoniae</i> 14A (ST437) Humano (2018) / Prevalência de KPC-3 (n=1; 6,25%): <i>K. pneumoniae</i> MV931658 (ST11) Humano (2019) / Prevalência de KPC-31 (n=1; 6,25%): <i>K. pneumoniae</i> MV940851 (ST11) Humano (2019) / Prevalência de KPC-113 (n=1; 6,25%): <i>K. pneumoniae</i> 330 (ST16) Humano (2020) / Prevalência de KPC-114 (n=1; 6,25%): <i>K. pneumoniae</i> 331</p>				
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--

						(ST11) Human (2020) / Prevalência de KPC-2 (n=1; 6,25%): <i>K. pneumoniae</i> IBL2.4 (ST11) Ambiente (2013) / Prevalência de NDM-1 (n=1; 6,25%): <i>K. pneumoniae</i> Kp183 (ST1639) Humano (2017)				
28	Orlando C. Conceição Neto <i>et al.</i> , 2022	Polymyxin Resistance in Clinical Isolates of <i>K. pneumoniae</i> in Brazil: Update on Molecular Mechanisms, Clonal Dissemination and Relationship With KPCProducing Strains	PUBMED	Estudo Transversal / 502 isolados no total - Rio Grande do Sul (n=215), Rio de Janeiro (n=88), Sergipe (n=40), Espírito Santo (n=58), Maranhão (n=58), Goiás (n=23), Minas Gerais (n=14) e Piau (n=6)	Nordeste (Maranhão [MA], Piauí [PI], Sergipe [SE]); Centro-Oeste: Goiás [GO]; Sudeste (Rio de Janeiro [RJ], Minas Gerais [MG], Espírito Santo [ES]) e Sul (Rio	Prevalência de blaKPC (n=122; 24,3%); Prevalência de blaNDM (n=3; 7,5%)	Sangue, urina, aspirado traqueal, swab retal, ponta de cateter, escarro, fragmento de tecido e ferida.	Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar (LAPIH - FIOCRUZ)	PCR	(8/8)

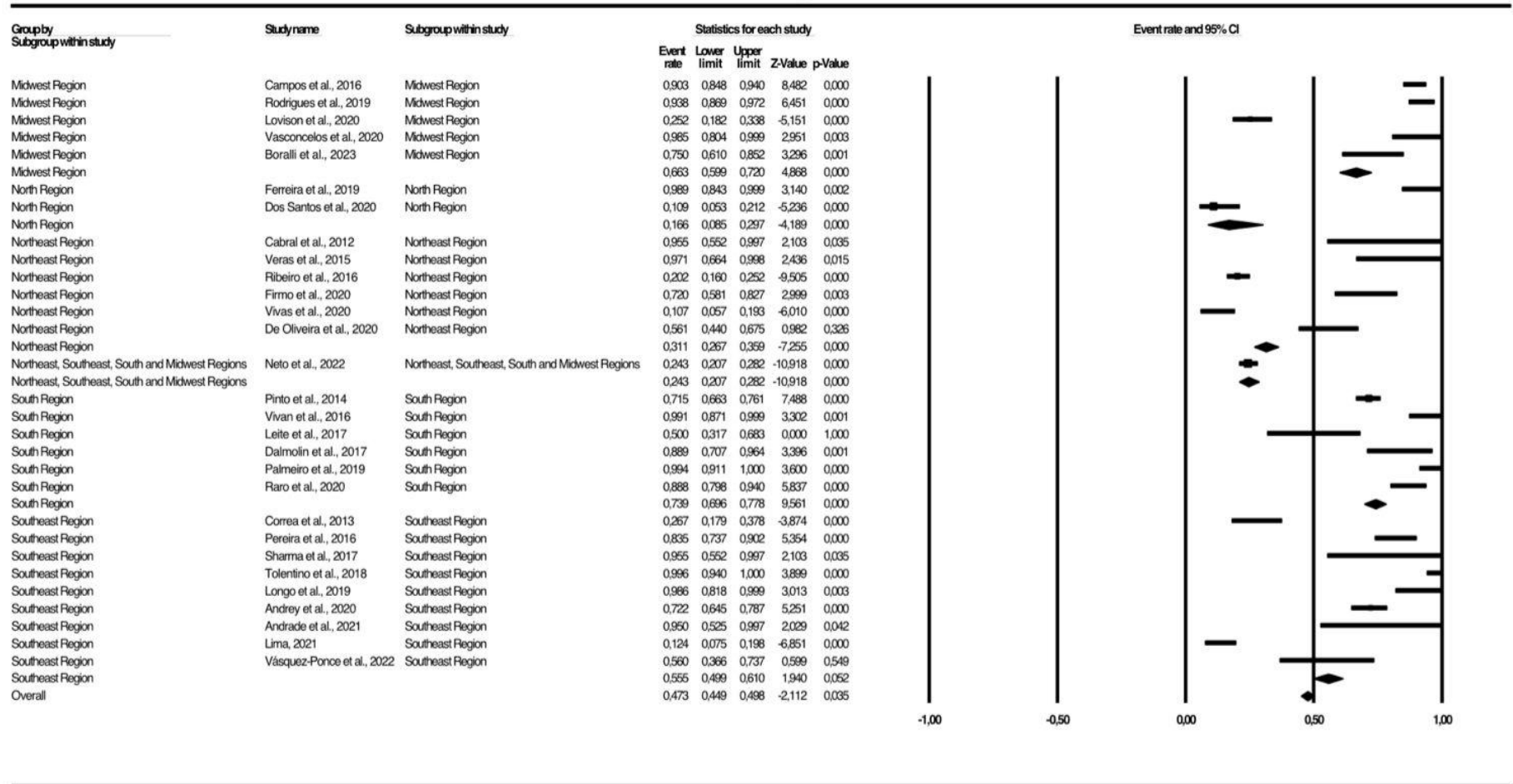
					Grande do Sul-RS)					
29	Camila Maria dos Santos Boralli et al., 2023	Characterization of blaKPC-2 and blaNDM-1 Plasmids of a K. pneumoniae ST11 Outbreak Clone	PUBMED	Coorte / 45 Isolados	Belo Horizonte, MG, Brasil	Prevalência de KPC (N=30; 66,66%) / Prevalência de NDM (N=6; 13,33%) / Cooprodutor de KPC/NDM (N=6; 13,33%)	Não descrito	hospital Universitário de Belo Horizonte, MG, Brasil	PCR	(11/11)

Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

5.2.2 Resultados e viés de publicação da meta-análise da proporção de CRA-KP

Numa análise generalizada de 29 estudos, a taxa de prevalência de isolados de CRA-KP foi 47,3% ou 0,473 (IC 95% = 0,449-0,498). Os estudos apresentaram uma heterogeneidade elevada entre si ($\chi^2 = 735,381$; $p < 0,001$; $I^2 = 96,19\%$) e, dessa forma, foram divididos em subgrupos baseados nas regiões geográficas brasileiras (Figura 7). Esta análise demonstrou a região Sudeste com a maior prevalência de produtores de carbapenemases classe A, apresentando 9 estudos com 55,5% ou 0,555 (IC 95% = 0,499-0,610); as regiões Nordeste e Sul ambas com 6 estudos cada, com 31,1% ou 0,311 (IC 95% = 0,267-0,359) e 73,9% ou 0,739 (IC 95% = 0,696-0,778), respectivamente, a região Centro-Oeste apontou 5 estudos, com 66,3% ou 0,663 (IC 95% = 0,599-0,720), a região Norte, mesmo que apenas com 2 estudos de contribuição apresentou cerca de 16,6 % ou 0,166 (IC 95% = 0,085–0,297); e as regiões Nordeste, Sudeste, Sul e Centro juntas, apresentaram 1 estudo, com 24,3% ou 0,243 (IC 95% = 0,207-0,282). Um mapa temático desses valores percentuais estimados nas regiões brasileiras foi caracterizado na Figura 8. Apesar da distribuição assimétrica do gráfico no funnel plot (Figura 9), por se tratar de uma meta-análise do tipo proporção, foi realizado o teste de Begg. De acordo com as descobertas no teste de Begg's nenhum viés de publicação discernível foi encontrado ($p = 0,98$).

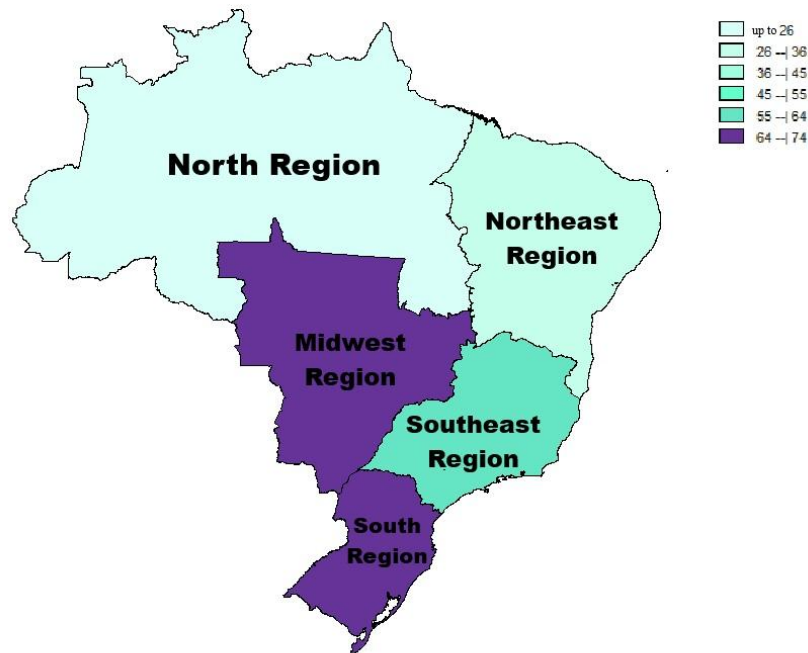
Figura 7. Forest plot da prevalência de isolados de CRA-KP por amostragem de isolados de *Klebsiella pneumoniae* agrupados por subgrupos regionais brasileiros.



Fonte: Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

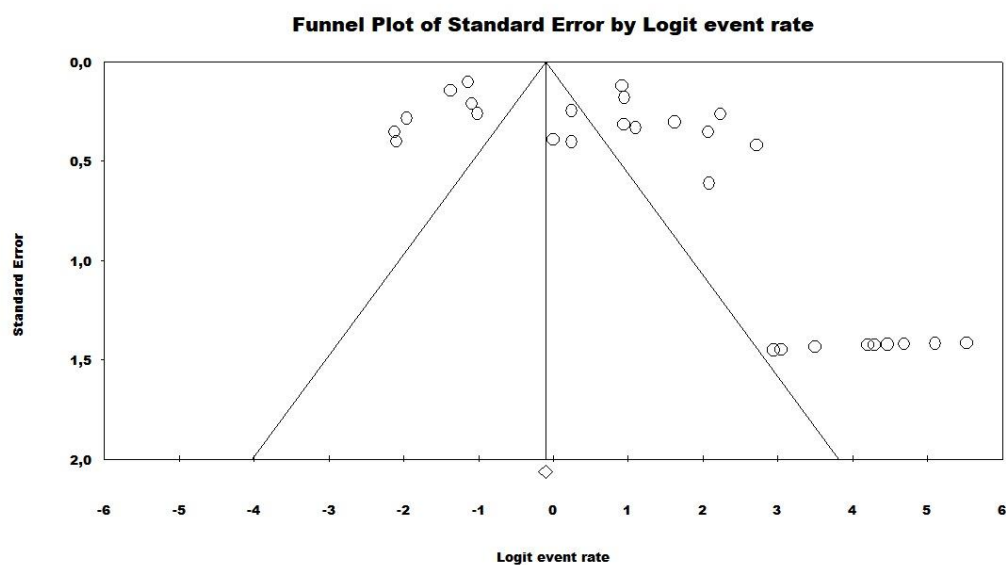
Nota: O tamanho de cada quadrado, que corresponde ao peso da pesquisa relacionada na meta-análise, representa o OR de cada estudo no mapa. Os intervalos de confiança (IC) de 95% para OR de cada estudo são mostrados como linhas horizontais. Os números em negrito indicam o OR geral e o IC 95%, bem como a frequência total de casos e controles.

Figura 8. Mapa temático do valor percentual estimado (%) dos produtores de CRA-KP na distribuição nacional brasileira ao longo dos anos desta revisão com base em agrupamentos regionais oficiais.



Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Figura 9. Gráfico de funil da avaliação do viés de publicação entre os estudos incluídos na meta-análise.



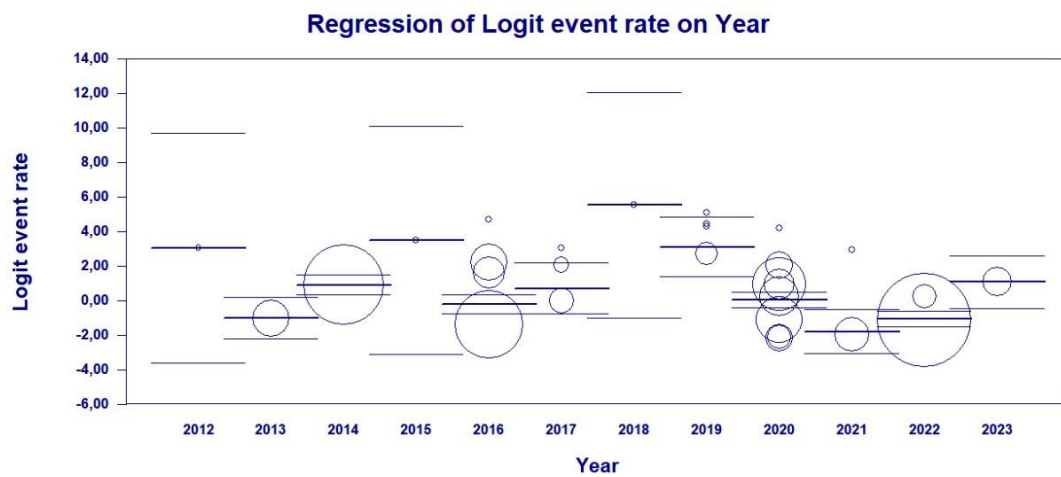
Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Nota: Os estudos publicados incluídos são representados por círculos, que devem ser espaçados uniformemente em torno do efeito geral para se assemelharem a um funil invertido. Os estudos mais precisos ficam na região mais estreita do funil e estão mais próximos do valor real. O erro padrão, representado no eixo Y do gráfico como medida de dispersão, é afetado pelo tamanho da amostra do estudo. Quanto maior esse valor, mais impreciso é o estudo. A linha central do gráfico, apontada para o eixo X pelo losango, representa o resultado da medida de efeito examinada na meta-análise. As linhas que compõem o contorno do funil estão alinhadas com IC de 95%.

5.2.3 Meta-regressão dos estudos incluídos por ano de publicação

Os resultados da meta-regressão por ano de publicação dos estudos mostraram associação significativa com relação ao motivo de heterogeneidade nos achados das taxas médias de prevalência de CRA-KP entre isolados brasileiros em modelo de efeitos fixos, com taxa de meta-regressão ($p < 0.001$) (Figura 10).

Figura 10. Gráfico de dispersão da meta-regressão da taxa de eventos logit (CRA-KP) por co-variável ano de publicação do estudo.



Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Nota: O tamanho da bolha está inversamente relacionado à variância do estudo. A linha sólida representa a regressão linear (contida como variável meta independente).

6. DISCUSSÃO

Desde o início do século XXI, as bactérias gram-negativas se tornaram um problema crescente no que se refere ao MDRO (Multi-Drug Resistant Organism/ Organismos Multirresistentes a Medicamentos) no Brasil, especialmente os organismos produtores de carbapenemase (Sampaio JL et al., 2016). Essa situação se tornou crítica durante a pandemia de COVID-19 (Washington, D.C, 2021; Thomas G.R et al., 2022), que foi a pandemia mais grave deste século, causando 6.588.769 mortes em todo o mundo; dessas, 687.962 (10,4%) ocorreram no Brasil (John Hopkins, 2022). A taxa de mortalidade no Brasil foi 4 vezes maior que a mediana global ($319,5 \times 82,5$ mortes/100 mil habitantes no mundo) (IBGE, 2022; Worldometer, 2022).

O perfil de resistência desses patógenos mudou ao longo do tempo, isso é nítido ao passar das pandemias gripais, onde a coinfeção viral-bacteriana demonstra efeitos cada vez mais nocivos (Liu et al., 2021). Diante disso, pacientes submetidos a procedimentos invasivos estão predispostos ao desenvolvimento de infecções secundárias e mais vulneráveis à colonização por bactérias multirresistentes (De Freitas et al., 2022). Entre os mecanismos mais importantes de resistência aos carbapenêmicos em *Enterobacteriaceae* estão as carbapenemases transmitidas por plasmídeos. As carbapenemases mais comuns em *Enterobacteriaceae* são, *K. pneumoniae* Carbapenemase (KPC; classe A); Metallo- β -lactamase, Imipenemase e Nova Delhi metallo- β -lactamase (NDM; classe B); e os tipos OXA-48 (classe D). Muitos genes de carbapenemases são transportados em diferentes tipos de plasmídeos (Poirel et al., 2011; Pitout et al., 2015; Raro et al., 2019).

K. pneumoniae possui mecanismo de resistência aos carbapenêmicos mediado pela produção de carbapenemases, que causam resistência aos antimicrobianos ertapenem, imipenem e meropenem, utilizados no tratamento de infecções por bactérias gram-negativas. Dentre as carbapenemases, as de maior destaque epidemiologicamente são a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) e Nova Delhi metallo- β -lactamase (NDM), por apresentarem uma disseminação mundial rápida e ampla logo após seus primeiros relatos (Rodríguez et al., 2023). Isolados produtores de KPC e NDM vem sendo relatados nos últimos anos em várias regiões, não só em *K. pneumoniae*, mas também em outras espécies de bactérias gram-negativas, incluindo as não fermentadoras (De Oliveira Alves et al., 2022; Firmo et al., 2020; Oliveira, 2019; Scavuzzi et al, 2019).

Sendo assim, destaca-se a *K. pneumoniae* como um dos patógenos causadores de IRAS mais prevalentes nas infecções hospitalares além de que são classificados na classe de MDR

(Multidrug-resistance) devido a manifestação expressiva de suas cepas contra os antibióticos presentes impossibilitando uma terapia 100% eficaz elevando assim a taxa de mortalidade por infecções acarretadas por este patógeno (Bassetti et al., 2018; Navon-Venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017).

Calcula-se que a resistência à KPC seja evidente em até 95% dos antibióticos disponíveis no mercado farmacêutico (Sousa; Ramalho; Camargo; et al, 2020). A probabilidade média de pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) adquirirem infecções hospitalares causadas pela KPC é, em média, de 5 a 10 vezes maior do que em pacientes internados em outras áreas hospitalares (Potocki; Goette; Szucs; et al, 2003; Sousa; Ramalho; Camargo; et al, 2020). Torna-se evidente, portanto, a necessidade da obtenção de um diagnóstico preciso e direcionado, a fim de possibilitar a terapêutica eficaz e alcançar um prognóstico favorável para os pacientes envolvidos em casos suspeitos de infecção por KPC (Sousa; Ramalho; Camargo; et al, 2020).

Desde a descoberta da penicilina no início do século passado, as bactérias Gram-negativas tornaram-se proficientes em escapar da atividade bactericida dos antibióticos β -lactâmicos, principalmente por meio da produção de β -lactamases. Nas últimas décadas, o surgimento e a disseminação de patógenos bacterianos resistentes aos carbapenêmicos, que são os agentes de espectro mais amplo do grupo β -lactâmico, tornaram-se aparentes como um problema de saúde pública mundial. A prevalência crescente de tais organismos ameaça restringir as opções de tratamento após comprometer os carbapenêmicos, que são frequentemente considerados antimicrobianos de “último recurso” em hospitais e instalações de cuidados de longo prazo (Jean et al., 2015). A resistência antimicrobiana relaciona-se diretamente a produção enzimática de β -lactamases cromossômicas ou plasmidiais que confere à bactéria a capacidade de reduzir a ação dos antibióticos em infecções graves. (Franco, 2017).

A resistência bacteriana da *K. pneumoniae* é resultado de uma alteração bioquímica no material genético do microrganismo decorrente da interação do patógeno com o ambiente, essa relação promove a seleção de organismos com capacidade de produção de enzimas que altera a sensibilidade às drogas antimicrobianas (Tavares, 2019). A formação dessas bactérias multirresistentes é uma ameaça à saúde pública e coloca em risco a população acometida pelo agente etiológico da pneumonia principalmente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), local que corresponde a cerca de 30% das infecções hospitalares. Essa resistência aos antibióticos prejudica o tratamento e de acordo com o grau de comprometimento do paciente pode levá-lo a óbito (Turbett, 2019).

Em relação à carbapenemases de classe A, desde que foi descrito pela primeira vez em 2006 (MONTEIRO J *et al.*, 2009), o *bla_{KPC}* se tornou um dos genes de resistência mais preocupantes entre Enterobacterales no Brasil. Muitos surtos foram descritos no Brasil, desde 2015, atingindo um estado endêmico (Kiffer, Carlos RV *et al.*, 2023). As pesquisas mostram uma diminuição no *bla_{KPC}* em um estudo brasileiro publicado. (Wink PL *et al.*, 2021). Vários fatores podem explicar os declínios observados no *bla_{KPC}*. Primeiro, alguns hospitais brasileiros estão usando métodos para a detecção de *bla_{KPC}* (fenotipicamente ou genotipicamente) e não encaminham mais isolados *bla_{KPC}*-positivos aos laboratórios de referência para confirmação porque consideram *bla_{KPC}* endêmico. Segundo, registrou-se um número maior de isolados testados para *bla_{KPC}*, incluindo cepas que eram resistentes à polimixina, mas não necessariamente resistentes a carbapenêmicos. Finalmente, o aumento na detecção de *bla_{NDM}*, pode significar uma possível substituição de carbapenemases no Brasil (Kiffer, Carlos RV *et al.*, 2023).

Em 2009, no Brasil foram relatados os primeiros casos de KPC. Encontraram em Recife e Rio de Janeiro, isolados de KPC de pacientes de UTI em alguns hospitais. Em estudo realizado no Distrito Federal, houve aumento de 26 casos em 2010 (18 óbitos neste ano), para 715 casos em 2011, com 56 óbitos naquele ano (Figueiral; Faria, 2014). Desde então, a comunidade científica já identificou 12 variantes da enzima KPC. Dessa forma, as variantes foram nomeadas de acordo com a ordem de descoberta que são KPC-1, KPC-2, KPC-3, KPC-4, KPC-5, KPC-6, KPC-7, KPC-8, KPC-9, KPC-10, KPC-11 e KPC12 (Rocha, 2021).

Em Recife, no ano de 2009, foram divulgados a presença das primeiras cepas de *K. pneumoniae* portadoras do gene *bla_{KPC-2}* que haviam sido isoladas em meados de 2006 em uma Unidade de Terapia Intensiva da capital. Ainda em 2009, dois hospitais da capital fluminense divulgam resultados de amostras obtidas entre os anos de 2007 e 2008 nas quais haviam sido encontradas a presença de seis isolados com o mesmo gene identificado em Pernambuco (Miranda *et al.*, 2018). Nos anos seguintes a prevalência nos demais estados brasileiros já se encontrava no valor bem expressivo. Desta forma, um surto do gene *bla_{KPC-2}* foi registrado em um hospital de Ribeirão Preto (SP) do qual foi relatado a presença da sequência tipo 258 (ST258). Ainda no mesmo ano, o Distrito Federal enfrenta uma explosão de infecções por *K. pneumoniae* das quais 365 casos notificados, 27 vieram a óbito e 263 foram identificados em Unidades de Terapia Intensiva (Cotrim; Rocha; Ferreira, 2012; Pereira *et al.*, 2013).

Em consequência da prevalência cada vez mais frequente das carbapenemases em ambiente clínico, enterobactérias produtoras de NDM foram identificadas pela primeira vez no Brasil em 2014, em um isolado de *Providencia rettgeri* proveniente de swabs de vigilância na

região sul do país. Desde então, a detecção de enzimas NDM tem sido crescente em diversas espécies bacterianas (Camargo, 2022). O *bla*_{NDM-1} é a variante mais detectada frequentemente produzida por isolados de *K. pneumoniae* (Afridi et al., 2023; KK et al., 2022; Scavuzzi et al., 2019; Thapa et al., 2022). Podendo estar relacionada a diversos tipos de infecções, como urinária, respiratórias e sanguínea (Huang et al., 2009; Scavuzzi et al., 2019).

O presente estudo demonstrou que, além de Recife-PE, outras regiões como Rio de Janeiro, Sergipe, Minas Gerais, Aracajú, Belém, São Paulo, Bahia, Belo Horizonte, Porto Alegre, Brasília e Rondônia também apresentaram relatos de *K. pneumoniae* produtoras de M β L, a maioria de amostras clínicas provenientes principalmente de swab retal, sendo essas amostras a maioria de hospitais públicos.

Observou-se um número significativo de estudos referentes ao tema, porém com a menor porcentagem de prevalência de produtores de M β L-KP na região Norte e Sul, apenas 2 estudos que relatam a prevalência de metallo- β -lactamase produzidas por *K. pneumoniae* nessas regiões foram encontrados e incluídos nesta pesquisa, o que pode resultar de muitos fatores, dentre eles o tipo de desenho do estudo desta meta-análise, a não notificação dessas cepas, a falta de estudos que relatem essas cepas quando presentes no ambiente hospitalar, a notificação dessas infecções e até mesmo a baixa concentração de centros de pesquisas com mais investimentos e uma infraestrutura adequada para criação de políticas públicas que priorizem a ciência e a inovação. Vale ressaltar que apesar de sua ampla disseminação, estudos mais robustos ainda são difíceis de serem encontrados. Mediante essa carência, é importante destacar a urgência e a necessidade de estudos que monitorem, determinem e investiguem a prevalência desta metallo- β -lactamase nestas regiões. A região Sudeste foi identificada com a maior taxa de prevalência de cepas produtoras de M β L, seguida das regiões Nordeste e Centro-Oeste, respectivamente, vale ressaltar que a maior concentração de centros de pesquisa se encontra na região Sudeste do Brasil, especialmente em estados como São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais.

Dependendo do tipo de região geográfica e do tipo de metodologia aplicada no estudo primário, os resultados tendem a ser diferentes. Isso pode se dar devido às características socioeconômicas, ambientais e zoológicas da região investigada, além do tipo de amostra analisada, como a prevalência desse agente etiológico em feridas cirúrgicas e respiratórias ou em infecções urinárias e cirúrgicas (onde geralmente há uma ocorrência maior). (Kunin, 1993).

Para Carbapenemases de Classe A, o presente estudo demonstrou que as regiões de Recife, São Paulo, Porto Alegre, São Luís, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Londrina, Maringá, Santa Maria, São José do Rio Preto, Tocantins, Rio de Janeiro, Curitiba, Aracajú, uma região não descrita no Centro Oeste e na Região Amazônica apresentaram relatos de *K. pneumoniae* produtoras principalmente de *bla*_{KPC} e *bla*_{KPC-2} na maioria dos estudos, vale ressaltar que foi possível encontrar alguns desses genes associados a genes de *bla*_{NDM}, reforçando a ideia do aumento das metallo- β -lactamases nesse cenário. A maioria das amostras clínicas foram provenientes principalmente de swab retal, porém outros métodos de coleta também foram descritos como urina, sangue e outras locais de infecções, sendo essas amostras a maioria de hospitais públicos.

Poucos estudos foram encontrados na região Norte que relatassem a prevalência de Carbapenemases de Classe A produzidas por *K. pneumoniae* que pudessem ser incluídos nesta pesquisa, possíveis explicações para a baixa prevalência dessa carbapenemase na região podem estar relacionadas com sua possível substituição relacionada diretamente com o aumento ainda que considerado pequeno das metallos- β -lactamases, com o tipo de desenho do estudo desta meta-análise ou por falta de estudos publicados com esse tema nessa região especificamente.

Observou-se um número expressivo de estudos referentes ao tema, porém com a maior porcentagem de prevalência de produtores de CRA-KP na região Sudeste, o que pode resultar de fatores como, os surtos deste patógeno, a notificação dessas infecções, a relação da quantidade de centros de pesquisas também pode estar relacionada com esse aumento significativo nessa região. As regiões Centro-Oeste, Nordeste e Sul, relataram de maneira significativa a prevalência de Carbapenemases de Classe A.

As restrições desta revisão sistemática e meta-análise conduzida no Brasil residem na metodologia de busca aplicada (devido ao uso de palavras-chave específicas para a temática) e na inclusão de estudos com foco na avaliação da detecção de M β L-KP e CRA-KP por métodos moleculares. Ademais, nesta meta-análise foram incluídos apenas artigos originais; entretanto observou-se que há artigos, principalmente em formato de comunicação curta, que foram excluídos e que relataram alta frequência de cepas produtoras dos genes M β L e Carbapenemase de Classe A, além da alta disseminação de bactérias multirresistentes alertando o quanto essas bactérias são importantes para os infectologistas devido a seu grande potencial de disseminação e poucas opções terapêuticas. (Barberino et al., 2018; Camargo et al., 2015; Karczewski et al., 2014). Embora outras fontes possam ter sido excluídas desta revisão devido ao seu perfil aprofundado ou à falta de evidências de alta qualidade, este artigo demonstra um bom padrão

de evidências metodológicas e científicas e fornece uma base para estratégias de saúde única e novos estudos sobre esta temática.

Evidências literárias afirmam que as bactérias podem ser naturalmente resistentes a antibióticos ou podem adquirir através de mutações gênicas no próprio organismo ou obtidas por transferência horizontal de genes, o que se relaciona com os fatores clássicos de resistência serem respectivos as próprias características do patógeno, como o seu reservatório humano ou ambiental, seus mecanismos de uso de antibióticos ou até tecnologias que interferem na propagação dos microrganismos. (Rocha, 2019). Portanto a aplicação de medidas ainda mais rigorosas de controle de infecção, o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos e a promoção de práticas de uso racional de antibióticos são fundamentais para enfrentar este desafio crescente. Em suma, a pesquisa contínua sobre mecanismos de resistência e novos métodos de detecção é determinante para aprimorar as estratégias de tratamento e gestão de infecções associadas à *K. pneumoniae* e outras bactérias produtoras de MβL e de Carbapenemase de Classe A nas diferentes regiões do Brasil.

7. CONCLUSÃO

As metallo- β -lactamases (MBLs) e as serine- β -lactamases têm se afirmado como um desafio crescente no que diz respeito à resistência antimicrobiana, principalmente no ambiente hospitalar, tendo em vista seu impacto na eficácia dos tratamentos antimicrobianos e as implicações para o manejo clínico e controle de infecções. De acordo com os resultados da pesquisa, foi possível verificar uma diferença pequena quando comparamos a quantidade de estudos encontrados para cada classe de β -lactamases presentes nesta revisão sistemática e meta-análise, sendo assim foi possível verificar altas taxas de prevalência em ambas as Carbapenemases em algumas regiões do Brasil enquanto em outras regiões os achados foram menores. Diante desta estimativa crescente destaca-se a urgência de novas pesquisas acerca do tema, que corroborem com os achados do presente estudo, além de estratégias de vigilância para um melhor monitoramento destas cepas e, conseqüentemente, um controle mais eficaz destes patógenos.

REFERÊNCIAS

AFRIDI, F. I. *et al.* Increasing Frequency of New Delhi Metallo-beta-Lactamase and *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Resistant Genes in a Set of Population of Karachi. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, v. 33, p. 59–65, jan. 2023.

ALMEIDA, M.L.; ALMEIDA, M.L.; NERY, K.L.F.B.; et al. Resistencia bacteriana: uma ameaça global. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 5, p.19741-19748, sep/oct., 2023.

AMBLER, R. P. The structure of β -lactamases. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences**, v. 289, n. 1036, p. 321–331, 1980.

ANVISA, A. N. DE V. EM S. (ED.). **Nota técnica nº 04/2020 GVIMS/GGTES/ANVISA: orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)- atualizada em 25/02/2021. 2021.** Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/2020/nota-tecnica-gvims_ggtes_anvisa-04_2020-25-02-para-o-site.pdf Acesso: 5 dez. 2024.

ANVISA, A. N. DE V. S. Medidas de prevenção e controle de infecções por Enterobactérias multiresistentes. **Nota Técnica**, v. 1, p. 1–22, 2013.

AROMATARIS, E.; MUNN, Z. **JBI manual for evidence synthesis**. [s.l.] Joanna Briggs Institute, 2020.

AZEVEDO, P. A. A. *et al.* Molecular characterisation of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* belonging to CC258 isolated from outpatients with urinary tract infection in Brazil. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 18, p. 74–79, set. 2019.

BARBERINO, M. G. *et al.* Isolation of blaNDM-producing *Enterobacteriaceae* in a public hospital in Salvador, Bahia, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 47–50, jan. 2018.

BASSETTI, M. et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* : challenges for treatment, prevention and infection control. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 16, n. 10, p. 749–761, 2018.

BRAGA, I. A. et al. Multi-Hospital Point Prevalence Study of Healthcare-Associated Infections in 28 Adult Intensive Care Units in Brazil. **The Journal of Hospital Infection, New York**, v. 99, n. 3, p. 318-324, Jul. 2018.

BUSH, K.; BRADFORD, P. A. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 2, p. e00047-19, 2020.

BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated Functional Classification of β -Lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 969–976, mar. 2010.

CAMARGO, C. H. Current status of NDM-producing Enterobacterales in Brazil: a narrative review. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 53, n. 3, p. 1339–1344, 11 jun. 2022.

- CAMARGO, L. F. A. *et al.* Nosocomial bloodstream infections in a nationwide study: comparison between solid organ transplant patients and the general population. **Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society**, v. 17, n. 2, p. 308–313, abr. 2015.
- CARVALHO-ASSEF, A. P. D. *et al.* Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 12, p. 2956–2957, dez. 2013.
- COTRIM, E. R.; ROCHA, R. D. R.; FERREIRA, M. F. R. Klebsiella pneumoniae Carbapenemase – KPC em Enterobacteriaceae: o desafio das bactérias multirresistentes. **Pós em Revista do Centro Universitário Newton Paiva**, v. 5, p. 568-575, 2012.
- DE FREITAS, M. K. DE C. M. C. *et al.* Análise da colonização por microrganismos multirresistentes através de culturas de vigilância de pacientes internados em hospitais terciários de Recife-Pe. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 125-126, jan. 2022.
- DE OLIVEIRA ALVES, W. *et al.* Occurrence of blaNDM-7 and association with blaKPC-2, blaCTX-M15, aac, aph, mph(A), catB3 and virulence genes in a clinical isolate of Klebsiella pneumoniae with different plasmids in Brazil. **Archives of Microbiology**, v. 204, n. 8, p. 459, ago. 2022.
- DE OLIVEIRA, D.M.P.; FORDE, B.M.; KIDD, T.J.; HARRIS, P.N.A.; SCHEMBRI, M.A.; BEATSON, S.A.; PATERSON, D.L.; WALKER, M.J. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. **Clin. Microbiol. Rev.** 2020, 33, e00181-19.
- DE QUEIROZ, G. M.; SALGADO, R. N. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. **Rev Bra Clin Med**, São Paulo, v. 10, n. 2, p. 132-138, 2012.
- DEGLMANN, R. C. *et al.* Earliest identification of New Delhi metallo- β -lactamase 1 (NDM-1) in *Acinetobacter pittii* in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, p. 1-3, jun. 2019.
- DJAHMI, N. *et al.* Epidemiology of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii* in Mediterranean Countries. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1-11, 2014.
- DORTET, L.; POIREL, L.; NORDMANN, P. Worldwide Dissemination of the NDM-Type Carbapenemases in Gram-Negative Bacteria. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1-12, 2014.
- Etymologia: Klebsiella - Volume 16, Number 9—September 2010 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. 2010.
- FIGUEIRAL, A. C. D.; FARIA, M. G. I. Klebsiella pneumoniae carbapenemase: A PROBLEM WITHOUT SOLUTION? **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 9, n. 1, p. 45-48, 2015.
- FIRMO, E. F. *et al.* Association of blaNDM-1 with blaKPC-2 and aminoglycoside-modifying enzyme genes among Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis and Serratia marcescens clinical isolates in Brazil. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 21, p. 255–261, jun. 2020.

FORTALEZA, C. M. C. B. et al. Multi-state survey of health care-associated infections in acute care hospitals in Brazil. **The Journal of Hospital Infection, New York**, v. 96, n. 2, p. 139-144, Jun. 2017.

FRANCO, M.M.B. **Etiologia e resistência bacteriana em unidades de terapia intensiva através de culturas de vigilância**. 2017. 97f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) -Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017.

GIBBON, M. J. et al. A high prevalence of blaOXA-48 in *Klebsiella* (*Raoultella*) *ornithinolytica* and related species in hospital wastewater in South West England. *Microb. Genom.* 7, mgen000509, 2021.

HALL, R. M.; SCHWARZ, S. Resistance gene naming and numbering: is it a new gene or not? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 3, p. 569–571, mar. 2016.

HAQUE, M. et al. Health care-associated infections – an overview. **Infect Drug Resist.**, v. 11, p. 2321–2333, Nov. 2018.

HUANG, Y.-J. *et al.* MrkF is a component of type 3 fimbriae in *Klebsiella pneumoniae*. **Research in Microbiology**, v. 160, n. 1, p. 71–79, jan. 2009.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>. Acesso em: 29 out. 2022.

JEAN, S.-S.; LEE, W.-S.; LAM, C. et al. Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: Current epidemics, antimicrobial susceptibility and treatment options. **Future Microbiol.**, v. 10, 407–425, 2015.

KARCZEWSKI, M. *et al.* Is multiresistant *Klebsiella pneumoniae* New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1) a new threat for kidney transplant recipients? **Transplantation Proceedings**, v. 46, n. 7, p. 2409–2410, set. 2014.

KIFFER, Carlos RV et al. A 7-year Brazilian national perspective on plasmid-mediated carbapenem resistance in enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* complex and the impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on their occurrence. **Clinical Infectious Diseases**, v. 77, n. Supplement_1, p. S29-S37, 2023.

KK, S. et al. High diversity of blaNDM-1-encoding plasmids in *Klebsiella pneumoniae* isolated from neonates in a Vietnamese hospital. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 59, n. 2, p. 1-8, fev. 2022.

KUNIN, C.M. Resistance to Antimicrobial Drugs—A Worldwide Calamity. **Ann. Intern. Med.**, v. 118, n. 7, p. 557-561, 1993.

LINDE, K.; WILLICH, S. N. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. **Journal of the royal society of medicine**, v. 96, n. 1, p. 17–22, 2003.

LIU, Y. et al. Outcomes of respiratory viral-bacterial co-infection in adult hospitalized patients. **EClinicalMedicine**, v. 37, p. 1-11, jun. 2021.

- MCDUGALL, F. K. et al. Novel strains of *Klebsiella africana* and *Klebsiella pneumoniae* in Australian fruit bats (*Pteropus poliocephalus*). **Res Microbiol**, v. 172, n. 7-8, p. 1-9, Nov-Dec 2021.
- Meletis, G. Carbapenem resistance: Overview of the problem and future perspectives. **Ther. Adv. Infect. Dis**, v. 3, p. 15–21, 2016.
- MEYER, G.; PICOLI, S. U. Fenótipos de betalactamases em *Klebsiella pneumoniae* de hospital de emergência de Porto Alegre. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, p. 24–31, 2011.
- MIRANDA, I. F. et al. *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase do tipo KPC: disseminação mundial e situação atual no Brasil. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 25, n. 2, p. 113-119, 2018.
- MONTEIRO, J. et al. First Report of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 1, p. 333–334, jan. 2009.
- MUNN, Z. *et al.* The development of software to support multiple systematic review types: the Joanna Briggs Institute System for the Unified Management, Assessment and Review of Information (JBI SUMARI). **International Journal of Evidence-Based Healthcare**, v. 17, n. 1, p. 36–43, mar. 2019.
- MUNOZ-PRICE, L. S.; POIREL, L.; BONOMO, R. A. et al Epidemiologia clínica da expansão global de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. **A Lancet. Doenças infecciosas**, v. 13, n. 9, p. 785–796, 2013. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70190-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70190-7)
- MURAI, Y.; OYAMA, T.; CABRERA, D.; et al. Tratamento de infecções hospitalares causadas pela *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) com antibióticos da classe das cefalosporinas. **Revista Brasileira de Ciências Biomédicas**, v. 3, n. 1, p. E0652022, 1–12, 2022.
- NAAS, T. *et al.* Beta-lactamase database (BLDB) – structure and function. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 917–919, jul. 2017.
- NAAS, T.; NORDMANN, P. Analysis of a carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and of its LysR-type regulatory protein. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 91, n. 16, p. 7693–7697, 1994.
- NAVON-VENEZIA, S.; KONDRATYEVA, K.; CARATTOLI, A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. **FEMS Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 252–275, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/femsre/fux013> Acesso: 19 nov. 2024.
- NORDMANN, P. *et al.* The emerging NDM carbapenemases. **Trends in microbiology**, v. 19, n. 12, p. 588–595, 2011.
- OLIVEIRA, A. C.; CARDOSO, C. S.; MASCARENHAS, D. Precauções de contato em Unidade de Terapia Intensiva: fatores facilitadores e dificultadores para adesão dos profissionais. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 44, n. 1, p. 161–165, mar. 2010.

OLIVEIRA, É. M. DE. **Investigação de genes para carbapenemases, grupos de incompatibilidade plasmidial e relação clonal de isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos provenientes de colonização e infecção em um hospital de Recife-PE.** 2019. 99 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, 2019.

PACZOSA, M. K.; MECSAS, J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 80, n. 3, p. 629–661, set. 2016.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, p. 1-9, mar. 2021.

PALMEIRA, D. C. C. **Bacteremias por *Klebsiella pneumoniae*: epidemiologia, clínica e mecanismos de resistência microbiana.** 2019. 121 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

PEREIRA, P. S. *et al.* Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 2, p. 312–316, ev. 2013.

PITOUT, J. D. D., NORDMANN, P., AND POIREL, L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. **Antimicrob. Agents Chemother**, v. 59, p. 5873–5884, 2015. doi: 10.1128/aac.01019-15

POIREL, L., DORTET, L., BERNABEU, S. et al. Genetic Features of bla NDM-1 -positive *Enterobacteriaceae*. **Antimicrob. Agents Chemother**, v. 55, p. 5403–5407, 2011. doi: 10.1128/aac.00585-11

POTOCKI, M.; GOETTE, J.; SZUCS, T.D.; et al. Prospective survey of antibiotic utilization in pediatric hospitalized patients to identify targets for improvement of prescription. **Infection**, v.31, p. 398-403, 2003.

QUEENAN, A. M.; BUSH, K. Carbapenemases: The versatile beta-lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.* 20, 440–458, 2007.

RARO, O. H. F., DE LIMA-MORALES, D., BARTH, A. L. et al. Putative horizontal transfer of carbapenem resistance between *Klebsiella pneumoniae* and *Kluyvera ascorbata* during abdominal infection: a case report. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.** v. 40, p. 494–496, 2019. doi: 10.1017/ice.2019.26

ROCHA, Hermano Alexandre Lima et al. Custo-efetividade de teste rápido de detecção de *Klebsiella* spp. para rastreamento hospitalar. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, Fortaleza, v. 11, n. 3, p. 213–220, 2019. Disponível em: <http://www.jbes.com.br/images/v11n3/213.pdf>. Acesso em: 10 out. 2021.

ROCHA, R. R. Relatórios de Estágio e Monografia intitulada: “*Klebsiella pneumoniae*-Virulência e Resistência”. Relatórios de Estágio e Monografia intitulada: “*Klebsiella pneumoniae*-Virulência e Resistência”. **In: RELATÓRIOS DE ESTÁGIO E MONOGRAFIA INTITULADA: “KLEBSIELLA PNEUMONIAE-VIRULÊNCIA E RESISTÊNCIA”**. 1 out. 2021. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/99067>. Acesso em: 14 mai. 2024

RODRIGUES, Y. C. *et al.* High prevalence of atypical virulotype and genetically diverse background among *Pseudomonas aeruginosa* isolates from a referral hospital in the Brazilian Amazon. **PLOS ONE**, v. 15, n. 9, p. e0238741, 10 set. 2020.

RODRÍGUEZ, Luis Enrique Cabrera *et al.* Variación de la susceptibilidad a antimicrobianos en aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* de pacientes hospitalizados. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, v. 74, n. 3, p. 1-18, 2023.

SAMPAIO, J. L. M.; GALES, A. C. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 47, n. Suppl 1, p. 31–37, 2016.

SCAVUZZI, A. M. L. *et al.* Emergence of bla NDM-1 associated with the aac(6')-Ib-cr, acrB, cps, and mrkD genes in a clinical isolate of multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* from Recife-PE, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, p. 1-4, 2019.

SOUSA, A.B.A; RAMALHO, F.L.; CAMARGO, B. Prevalência de Infecções nosocomiais ocasionadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em indivíduos hospitalizados. **Brazilian Journal Of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 1915-1932, 2020.

SOUSA, A.B.A; RAMALHO, F.L.; CAMARGO, B. Prevalência de Infecções nosocomiais ocasionadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em indivíduos hospitalizados. **Brazilian Journal Of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 1915-1932, 2020.

SRINIVASAN, V. B.; RAJAMOHAN, G. Comparative genome analysis and characterization of a MDR *Klebsiella variicola*. **Genomics**, v. 112, n. 5, p. 3179–3190, set. 2020.

TANG, J.-L.; LIU, J. L. Misleading funnel plot for detection of bias in meta-analysis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 53, n. 5, p. 477–484, maio 2000.

TAVARES, C.; MOREIRA, P. **Klebsiella pneumoniae e fatores associados que contribuem para a resistência antimicrobiana: uma revisão de literatura.** 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2019.

TAVARES, C. P. M. **Klebsiella pneumoniae e fatores associados que contribuem para a resistência antimicrobiana: uma revisão de literatura.** TCC—Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 20 nov. 2019.

THAPA, A. *et al.* Detection of NDM Variants (blaNDM-1, blaNDM-2, blaNDM-3) from Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: First Report from Nepal. **Infection and Drug Resistance**, v. 15, p. 4419–4434, jan. 2022.

THOMAS, G.R.; CORSO, A.; PASTERÁN, F. *et al.* Increased detection of carbapenemase-producing Enterobacterales bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 pandemic. **Emerg Infect Dis**, v. 28, p. 1-8, 2022.

TURBETT, S. E.; PIERCE, V. M. Overview of antibacterial susceptibility testing. Retrieved january, cambridge, v. 12, 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antibacterialsusceptibility-testing>. Acesso: 08 nov. 2024.

VIEIRA, F. J. Detecção e caracterização dos primeiros casos de enterobactérias produtoras de NDM-1 no Brasil. *In: XXV SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA - 2013*. Porto Alegre, 2013. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/93057>. Acesso em: 14 mai. 2024

WALASZEK M. et al. Epidemiology of healthcare-associated infections in Polish intensive care. A multicenter study based on active surveillance. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.**, v. 162, n. 3, p. 190-197, Set. 2018.

WASHINGTON, D.C. **Pan American Health Organization. Increased detection of carbapenemase- producing Enterobacterales bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 pandemic.** 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-emergence-and-increase-new-combinations-carbapenemases>. Acesso em: 30 out. 2022.

WINK, P.L; MARTINS, A.S; VOLPATO, F. et al. Increased frequency of blaNDM in a tertiary care hospital in southern Brazil. **Braz J Microbiol**, v. 52, p. 299–301, 2021.

WORLDOMETER. Disponível em: <https://www.worldometers.info/br/>. Acesso em: 29 out. 2022.

WYRES, K. L.; LAM, M. M. C.; HOLT, K. E. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. **Nat Rev Microbiol**, v. 18, n. 6, p. 344-359, Jun 2020.

YOKOMIZO, C.H.; SOUZA, M.N.; BERTO, M.D.; et al. **Bacteriologia clínica**. 1. ed. São Paulo: Grupo A Educação S.A., 2019.