

Estratégias terapêuticas para infecções por *klebsiella pneumoniae* carbapeném resistente: uma revisão narrativa

Therapeutic strategies for infections by *klebsiella pneumoniae* carbapenem resistant: a narrative review

Estrategias terapéuticas para infecciones por *klebsiella pneumoniae* resistente a carbapeném: una revisión narrativa

Recebido: 13/05/2022 | Revisado: 21/05/2022 | Aceito: 26/05/2022 | Publicado: 31/05/2022

Lucas Silva Rocha Afonso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1609-8551>
Universidade Católica de Petrópolis, Brasil
E-mail: lucasafonsoone@gmail.com

Leonardo Linhares Miler-da-Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8301-682X>
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: leonardolinhaires_miler@hotmail.com

Rodrigo Grazinoli Garrido

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6666-4008>
Universidade Católica de Petrópolis, Brasil
E-mail: grazinoli.garrido@gmail.com

Resumo

Atualmente, as infecções bacterianas com padrão de resistência tem sido um grande problema a ser combatido. Nesse cenário, a bactéria *Klebsiella pneumoniae* apresenta grande importância devido ao seu perfil de multiresistência a fármacos antimicrobianos, através da produção de enzimas com caráter hidrolítico, denominadas como carbapenemases. Em virtude disso, é necessário que os protocolos terapêuticos sejam revistos para a evolução clínica satisfatória dos pacientes, onde conhecer os mecanismos de infecção do patógeno e suas características morfológicas elucidam qual a estratégia terapêutica adequada. Assim, o objetivo deste trabalho é realizar um levantamento de dados na literatura sobre as estratégias terapêuticas em infecções por *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase, visando uma análise das possibilidades de tratamento, comparando seus benefícios, fragilidades e possíveis impactos, além da aplicação de novos fármacos nesta temática. Para tanto, realizou-se uma revisão bibliográfica narrativa, delimitada pela busca de artigos e bibliografias nos principais repositórios eletrônicos. Os descritores utilizados foram: *klebsiella pneumoniae* carbapenemase; enterobacterae produtora de KPC; KPC-KP patogênese; KPC-KP diagnóstico laboratorial e *klebsiella pneumoniae* tratamento e ensino em saúde. Por fim, foi possível observar que dentre as terapêuticas utilizadas nas infecções por *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos, a monoterapia tende a ser ineficaz, uma vez que esta bactéria possui multiresistência aos fármacos antimicrobianos convencionais. Já o uso da terapia combinada apresenta maior eficácia, devido à atividade conjunta dos fármacos em questão. Porém, é necessário que as condições fisiológicas de cada paciente sejam avaliadas, dado à alta nefrotoxicidade de alguns antimicrobianos. Como adendo, os novos fármacos também demonstram eficácia significativa para estas infecções.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; Enterobacterae produtora de KPC; KPC-KP patogênese; KPC-KP diagnóstico laboratorial; *Klebsiella pneumoniae* tratamento; Ensino em saúde.

Abstract

Currently, bacterial infections with resistance patterns have been a major problem to be fought. In this scenario, the bacterium *Klebsiella pneumoniae* presents great importance due to its profile of multidrug resistance to antimicrobial drugs, through the production of enzymes with hydrolytic character, called carbapenemases. Because of this, it is necessary that the therapeutic protocols be reviewed for the satisfactory clinical evolution of patients, where knowing the pathogen's mechanisms of infection and its morphological characteristics elucidate which is the adequate therapeutic strategy. Thus, the objective of this work is to survey the literature on therapeutic strategies in infections by carbapenemase-producing *K. pneumoniae*, aiming at an analysis of the possibilities of treatment, comparing their benefits, weaknesses and possible impacts, as well as the application of new drugs in this theme. For this, a narrative bibliographic review was carried out, outlined by the search of articles, books and dissertations in the main electronic repositories. The descriptors used were: *klebsiella pneumoniae* carbapenemase; KPC-producing enterobacterae; KPC-KP pathogenesis; KPC-KP laboratory diagnosis; *Klebsiella pneumoniae* treatment and health teaching. Finally,

it was possible to observe that among the therapies used in infections by *Klebsiella pneumoniae* resistant to carbapenems, monotherapy tends to be ineffective, since this bacterium is multidrug resistant to conventional antimicrobial drugs. The use of combination therapy is more effective, due to the combined activity of the drugs in question. However, it is necessary that the physiological conditions of each patient be evaluated, given the high nephrotoxicity of some antimicrobials. As an addendum, new drugs also demonstrate significant efficacy for these infections.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; KPC-producing Enterobacteriae; KPC-KP Pathogenesis; KPC-KP laboratory diagnosis; *Klebsiella pneumoniae* treatment; Health teaching.

Resumen

Actualmente, infecciones bacterianas con patrones de resistencia han sido un gran problema a combatir. En este escenario, *Klebsiella pneumoniae* presenta una gran importancia debido a su perfil de multiresistencia a los fármacos antimicrobianos, a través de la producción de enzimas con carácter hidrolítico, denominadas carbapenemasas. Por ello, es necesario que se revisen los protocolos terapéuticos para la evolución clínica satisfactoria de los pacientes, donde conociendo los mecanismos de infección del patógeno y sus características morfológicas se dilucide cuál es la estrategia terapéutica adecuada. Así, el objetivo de este trabajo es realizar un relevamiento de datos en la literatura sobre las estrategias terapéuticas en infecciones por *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas, apuntando a un análisis de las posibilidades de tratamiento, comparando sus beneficios, debilidades y posibles impactos, además de la aplicación de nuevos fármacos en esta temática. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica narrativa, perfilada por la búsqueda de artículos, libros y disertaciones en los principales repositorios electrónicos. Los descriptores utilizados fueron: *klebsiella pneumoniae* carbapenemase; enterobacteriae productora de KPC; Patogenia de KPC-KP; KPC-KP diagnóstico de laboratorio; *Klebsiella pneumoniae* tratamiento e Enseñanza en salud. En conclusión, se pudo observar que entre las terapias utilizadas en las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenems, la monoterapia tiende a ser ineficaz, ya que esta bacteria es multiresistente a los fármacos antimicrobianos convencionales. El uso de la terapia combinada presenta una mayor eficacia, debido a la actividad conjunta de los fármacos en cuestión. Sin embargo, es necesario que se evalúen las condiciones fisiológicas de cada paciente, dada la alta nefrotoxicidad de algunos antimicrobianos. Además, los nuevos fármacos también han demostrado una eficacia significativa para estas infecciones.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; Enterobacteriae productoras de KPC; Patogenia de KPC-KP; KPC-KP diagnóstico de laboratorio; *Klebsiella pneumoniae* tratamiento; Enseñanza en salud.

1. Introdução

Atualmente, o surgimento de bactérias com perfil de resistência a uma ampla gama de antimicrobianos vem se tornando uma preocupação cada vez mais expressiva (Seibert et al., 2014; Abrantes & Nogueira, 2017). Com isso, as terapêuticas utilizadas em inúmeros quadros infecciosos tendem a sofrer impactos negativos, estando principalmente associados à eficácia e a evolução clínica (Tumbarello et al., 2019; Bassetti & Peghin, 2020).

Estes quadros estão relacionados à capacidade de muitas cepas realizarem a inativação de fármacos antimicrobianos por meio da produção de enzimas, descritas como β -lactamases de espectro expandido (ESBL) (Tumbarello et al., 2012). Dentre estas as carbapenemasas possuem grande relevância, pois são enzimas que realizam a hidrólise de uma ampla variedade de antimicrobianos, sendo os mais comuns os antibióticos da família dos β -lactâmicos (responsáveis pela inibição da síntese da parede celular) (Tumbarello et al., 2012). Assim, determinadas bactérias tornaram-se resistentes a inúmeros fármacos, incluindo a classe dos carbapenêmicos (Reyes et al., 2019), escolhas terapêuticas relevantes nos processos infecciosos (Tumbarello et al., 2012; Paczosa & Meccas, 2016; Reyes et al., 2019).

Logo, a resistência a essa classe de fármacos, assim como a classes similares tornou-se um potencial problema a ser enfrentado em infecções decorrentes dessas bactérias, estabelecendo uma grande preocupação a nível de saúde mundial (Podschunn & Ullmann, 1998; Munoz-Price et al., 2013; Reyes et al., 2019). Nesse sentido, o estudo de tais agentes patogênicos tem ganhado importância, trazendo bases para escolhas terapêuticas adequadas, sobretudo através da compreensão de seus mecanismos de ação, metabolismo, replicação e principalmente suas características morfológicas.

Entre os microrganismos multiresistentes, uma bactéria a ser destacada é a *Klebsiella pneumoniae*, uma vez que algumas de suas cepas possuem a capacidade de produzir as carbapenemasas (Abrantes & Nogueira, 2017). As

carbapenemases produzidas por essas cepas bacterianas podem ser classificadas em 4 principais grupos, sendo eles: A, B, C e D (Tumbarello et al., 2012; Paczosa & Meccas, 2016).

Consequentemente, devido à seleção de organismos com essa característica enzimática, ocorreu um aumento significativo no perfil de multirresistência nas cepas de *Klebsiella pneumoniae* a diversos fármacos (Reyes et al., 2019). Logo, as infecções por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC-KP) têm se tornando um grande problema para os estabelecimentos de saúde, principalmente nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI's), dificultando consideravelmente uma escolha terapêutica adequada, dado o cenário escasso de antimicrobianos eficazes no tratamento destas infecções (Tumbarello et al., 2012; Czekster, 2017).

Em virtude disso, as infecções decorrentes das cepas de KPC-KP apresentam um alto índice de morbidade e mortalidade quando associadas a pacientes imunodeprimidos, como é o caso de pacientes acoplados a ventilação mecânica em UTI's (Li et al., 2014). Sendo assim, é necessário que os métodos para análise dos perfis de sensibilidade e susceptibilidade das infecções por KPC-KP sejam eficientes, para que a estratégia terapêutica seja escolhida de forma adequada à resolução do quadro infeccioso (Bassetti et al., 2016). Para isso, é preciso que após a realização dos testes de susceptibilidade a antimicrobianos, seja revisada a escolha de tratamento por monoterapia ou a terapia combinada com duas ou mais drogas que serão administradas em perfil empírico; junto ao ajuste de sua dose mediante a evolução clínica dos pacientes. Com isso, é possível gerar um impacto significativo na terapêutica dos pacientes, aumentando as chances de sucesso (Bassetti & Peghin, 2020).

Além disso, com a descoberta de novos fármacos antimicrobianos, abre-se uma brecha para a análise de novas propostas de tratamento para as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), dentre elas, as infecções por KPC-KP (Tumbarello et al., 2019; Bassetti & Peghin, 2020). Logo, o objetivo deste trabalho é realizar um levantamento de dados na literatura sobre as estratégias terapêuticas em infecções por *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase, visando uma análise das possibilidades de tratamento, comparando seus benefícios, fragilidades e possíveis impactos, assim como a perspectiva de aplicação de novos fármacos nesta temática.

2. Metodologia

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica narrativa, delineado pela busca de material científico utilizando artigos, dissertações e livros, nos principais repositórios nacionais e internacionais. O levantamento de dados foi realizado através dos bancos MEDLINE, *Google Academy*, PubMed e SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*), através das palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, Enterobacteriae produtora de KPC, KPC-KP patogênese, KPC-KP diagnóstico laboratorial, KPC-KP tratamento e ensino em saúde, além das suas respectivas traduções para a língua inglesa. Foram utilizados métodos qualitativos, com o intuito de obter um compilado de dados robusto e preferencialmente descritivos, onde a análise destes, interpretação e correlação das informações seguem uma linha crítica e indutiva (Pereira et al., 2018). Como critérios de inclusão, foram utilizados materiais disponibilizados em artigos científicos, livros e manuais durante o período de 1996 – 2021, focando nos perfis de susceptibilidade e sensibilidade aos antimicrobianos em geral e os protocolos terapêuticos aplicados, desde sua descoberta até os dias atuais. Com isso, foi realizado um levantamento acerca das estratégias terapêuticas para infecções por KPC-KP, visando seus benefícios e fragilidades.

A grande parte do material obtido foi utilizada para fundamentação teórica e contextualização, enquanto uma parcela foi usada como o corpus da pesquisa e para a realização de discussões no texto, conforme a tabela abaixo (Tabela 1).

Tabela 1: Principais referências utilizadas como alicerce para a construção do trabalho.

| Autores | Objetivos | Delineamento | Conclusão |
|---------------------------|--|---|--|
| Bassetti & Peghin (2020) | Discutir os desafios no manejo e tratamento de pacientes com infecções por <i>K. pneumoniae</i> produtora de carbapenemase (KPC-KP) e fornecer uma opinião de especialistas. | Revisão narrativa | O autor apresentou de forma sucinta a disponibilidade de novas drogas e a escassez de uma escolha terapêutica adequada mediante a multirresistência da <i>K. pneumoniae</i> produtora de carbapenemase. |
| Cheng et al., (2016) | Resumir a epidemiologia das quatro principais classes de carbapenemases e discutir sua genética molecular, métodos usados para sua detecção e as opções terapêuticas disponíveis para seu tratamento. | Revisão narrativa | Através do gene <i>blaKPC</i> foi possível analisar as diferenças funcionais sobre as classes de carbapenemases. Com isso, foi possível avaliar espectivamente os antimicrobianos que cada classe confere resistência. |
| Czekster (2017) | Avaliar o perfil fenotípico e clonal de amostras de <i>Klebsiella pneumoniae</i> produtoras de KPC, originárias de corrente sanguínea. | Dissertação de mestrado / Estudo de caso. | O estudo apresentou taxas preocupantes relacionadas ao perfil de multirresistência da KPC-KP resistente a Polimixina B, sendo em sua grande maioria de origem multiclonal. |
| Lu et al., (2020) | Estimar a prevalência de <i>K. pneumoniae</i> em pacientes com síndrome diarreica, testar a suscetibilidade a antibióticos e investigar características moleculares. | Estudo de caso | A resistência adquirida de <i>K. pneumoniae</i> aos medicamentos na comunidade não foi um problema sério em comparação com as infecções hospitalares. A alta vigilância da resistência às drogas das cepas de <i>K. pneumoniae</i> adquiridas na comunidade pode gerar um impacto significativo na população. |
| Martin & Bachman (2018) | Realizar uma análise epidemiológica de cepas endêmicas oportunistas, epidêmicas resistentes a antibióticos, emergentes e hipervirulentas de <i>K. pneumoniae</i> , e o papel do genoma acessório em cada patógeno, analisando suas semelhanças e diferenças, além de sua multirresistência aos fármacos. | Revisão narrativa | Foi possível observar que conhecer a natureza da infecção gera um impacto direto na escolha do esquema terapêutico a ser implantado e, consequentemente, na eficiência do mesmo. |
| Seibert et al., (2014) | Analisar o perfil dos pacientes que apresentaram microrganismos com resistência aos carbapenêmicos, e a prevalência da enzima KPC em enterobactérias. | Estudo de caso | Mediante a avaliação da alta taxa de resistência aos antimicrobianos e o grande poder de disseminação, a KPC-KP constitui um importante patógeno hospitalar, atualmente em isolamento crescente em âmbito global. Torna-se importante e necessária a rápida detecção laboratorial desse mecanismo de resistência, assim como a adoção de medidas rigorosas de prevenção e controle de disseminação, como a implementação de precauções de contato e tratamento adequado. |
| Tumbarello et al., (2015) | Avaliar o impacto das infecções causadas por KPC-KP e identificar fatores de risco para mortalidade em 14 dias. Realização de estudo de coorte retrospectivo de 4 anos (2010-2013) em cinco grandes hospitais universitários italianos. | Estudo de caso | As infecções por KPC-KP estão associadas à uma alta mortalidade. O tratamento com duas ou mais drogas com atividade contra o isolado melhora a sobrevida, principalmente em pacientes criticamente enfermos. |
| Tumbarello et al., (2019) | Documentar as características clínicas e os resultados desses casos, assim como explorar especificamente os resultados e preditores de mortalidade em pacientes com bacteremia por KPC-KP. | Estudo de caso | Através do uso da Ceftazidima-avibactam como escolha terapêutica, foi possível notar que os pacientes acometidos em infecções graves por KPC-KP que apresentavam quadros de bacteremia tiveram uma recuperação significativa. Sendo assim, o uso da ceftazidima-avibactam pode ser considerado uma opção importante mediante a escassez de fármacos. |

Fonte: Autores.

3. Desenvolvimento

3.1 Características gerais do gênero *klebsiella*

O gênero *klebsiella* pertence à família *Enterobacteriaceae*, e recebeu essa designação em homenagem a Edwin Klebs, um microbiologista alemão que foi o responsável por sua descoberta, descrição e caracterização em 1885 (Koneman et al., 2001). Dentre as espécies pertencentes ao gênero *klebsiella*, a *k. pneumoniae* é considerada a espécie bacteriana de maior importância clínica devido ao seu alto potencial patogênico, estando diretamente relacionadas a quadros infecciosos graves em pacientes acoplados a ventilação mecânica nas UTI's (Li et al., 2014).

Morfológicamente, tal bactéria é caracterizada como um bacilo Gram-negativo (Silva et al., 2022), aeróbio facultativo, não esporulado, com tamanho variável, aproximadamente 0,3 a 1 µm de diâmetro e 0,6 a 6,0 µm de comprimento; sua visualização pode ser feita por microscopia óptica em células individuais ou na formação de pares em cadeias curtas, não possui motilidade e não tem a capacidade de realizar a produção de gás sulfídrico (Koneman et al., 2001). Ademais, algumas cepas de *K. pneumoniae* podem apresentar em sua estrutura a presença de cápsula externa, e o citrato é a única fonte de carbono utilizada (Koneman et al., 2001).

As infecções por *K. pneumoniae* são dependentes de uma porta de entrada, como procedimentos de intubação orotraqueal, traqueostomias, utilização de cateter venoso central e outros procedimentos considerados como invasivos (Ribeiro et al., 2015). Assim, a realização de procedimentos invasivos em pacientes internados em hospitais, leva ao aumento de colonização e infecção dos pacientes por KPC-KP, principalmente nas UTI's, aonde os mesmos encontram-se debilitados (Ribeiro et al., 2015). Porém, vale ressaltar que seu processo de colonização ocorre através do contato direto (Ribeiro et al., 2015).

3.2 Mecanismos de resistência bacteriana

3.2.1 Plasmídeos de resistência e produção de carbapenemases

Os plasmídeos de resistência de *K. pneumoniae* são os principais promotores de resistência bacteriana, possuindo assim uma grande importância médica (Cabral, 2011). A presença desses elementos genéticos em cepas de *K. pneumoniae* foram descritas pela primeira vez em meados de 1950, no Japão, local onde ocorreram quadros endêmicos de disenteria pelo mesmo patógeno (Tortora et al., 2005). Desde então, os plasmídeos foram identificados e evidenciou-se a presença de mecanismos de resistência às mais diversas classes de antimicrobianos, apresentando diferentes fatores de resistência em seus genes (Tortora et al., 2005).

Ademais, os plasmídeos de resistência são divididos em dois principais grupos gênicos, respectivamente: grupo dos fatores de transferência de plasmídeos (FTP), responsável por produzir os genes de replicação do material genético e conjugação dos plasmídeos; e o grupo de resistência (R) (Cabral, 2011). Por sua vez, o grupo R é capaz de se recombinar com o DNA bacteriano, promovendo rearranjos no material genético e fomentando maior resistência aos antimicrobianos, através da formação de novos genes (Cabral, 2011). Logo, com a recombinação do material genético ocorre o processo de transferência de plasmídeos, que é realizado por meio do mecanismo de conjugação (Tortora et al., 2005; Cabral, 2011). Com isso, garante-se que as cepas de *K. pneumoniae* possuam e transfiram a capacidade de produzir o maquinário enzimático essencial para sua sobrevivência quando expostos a antimicrobianos (Pereira et al., 2015).

As carbapenemases são classificadas como enzimas que atribuem às bactérias a capacidade de desenvolver resistência aos antimicrobianos da classe carbapenêmicos (Jeon et al., 2015). Portanto, é notório que o surgimento de cepas bacterianas produtoras de carbapenemase pode ocasionar grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo (Munoz-Price et al., 2013). Inclusive, em algumas localidades como os Estados Unidos, Colômbia, Brasil, Argentina, as infecções por KPC-KP foram classificadas como emergentes (Munoz-Price et al., 2013; Abrantes & Nogueira, 2017).

Atualmente, a literatura descreve e subdivide os antibióticos que são designados como carbapenêmicos em gerações, conforme sua descoberta (1ª geração: Carbapenem / 2ª geração: Imipenem / 3ª geração: Meropenem e Ertapenem) (Anvisa, 2021). Essas drogas são da família dos β -lactâmicos, sendo classificadas como antibióticos de amplo espectro, ou seja, seus mecanismos de ação estão relacionados com as características morfoestruturais comuns entre um grande número de bactérias (Anvisa, 2021). Especificamente, atuam na inibição da biossíntese, através do bloqueio das ligações interpeptídicas das moléculas de peptidoglicano na parede celular bacteriana (Papp-Wallace et al., 2011). Mediante a isso, a eficácia desses antibióticos advém da posse de um β -anel reativo, semelhante ao da penicilina, cefalosporina e monobactam (Papp-Wallace et al., 2011). A configuração trans na ligação dos carbonos C-5-C-6 confere a esses antibióticos uma potência aumentada e a capacidade de inibir a síntese da parede celular, evitando a reticulação de peptidoglicanos e transpeptidases (Papp-Wallace et al., 2011).

Inicialmente, os carbapenêmicos eram utilizados para tratar infecções por enterobactérias multirresistentes, especialmente as cepas com capacidade de produzir as EsBL's, sendo as de maior importância clínica as cepas de *Klebsiella pneumoniae* (Papp-Wallace et al., 2011). Dentre as diversas espécies de *Klebsiella* existentes, a *K. pneumoniae* possui capacidade de produzir as enzimas carbapenemases (Jeon et al., 2015). Logo, obteve-se um novo mecanismo de resistência aos antimicrobianos e, com isso, houve redução significativa nas possibilidades terapêuticas (Jeon et al., 2015; Lee et al., 2017).

As carbapenemases são divididas em 4 principais classes, sendo elas: A, B, C e D (Lee et al., 2016). Essas classes são divididas de acordo com a dependência de cátions divalentes para a sua ativação, como é o caso das metalo- β -lactamases (MBL's) (Bertoncheli & Hörner, 2008). Nesse contexto, as classes de carbapenemases A, C e D são classificadas como serino- β -lactamases, ou seja, dependentes de aminoácidos para sua ativação, enquanto a classe B é classificada como MBL (Bertoncheli & Hörner, 2008). Ambas as classes são comumente classificadas como enzimas com capacidade de hidrolisar o anel β -lactâmico por meio de hidroxilação irreversível do grupo amida e, através disso, causando inativação de antimicrobianos que inibem a síntese da parede celular, tais como: cefalosporinas e carbapenêmicos, excetuando-se o aztreonam que apesar de ser um β -lactâmico, seu mecanismo de ação atua de forma similar a Ceftazidima (Zanol et al., 2010).

3.2.2 Carbapenemase classe A

As carbapenemases de classe A são divididas em seis ramos distantemente relacionados (Jeon et al., 2015). Enquanto algumas dessas carbapenemases são codificadas por genes dos cromossomos, sendo os principais genes: IMI-1, NMC-A, SHV-38, SFC-1 e outras enzimas provenientes do gene SME (Gene codificado pelo plasmídeo de resistência); a codificação das demais enzimas ocorre por intermédio dos genes presentes nos plasmídeos, produzindo a KPC, GES e IMI-2. De forma geral, essas enzimas são responsáveis por promover a hidrólise de alguns antimicrobianos de grande importância terapêutica, como o Imipeném e o Ertapeném (Yigit et al., 2001).

Através das enzimas codificadas pelos plasmídeos, as diversas cepas variantes de *K. pneumoniae* podem produzir as carbapenemases de classe A, que podem ser divididas em 6 ramos nos seus respectivos subgrupos, que variam da KPC-1 a KPC-22 (Jeon et al., 2015). Porém, somente os subgrupos enzimáticos KPC-2 e KPC-3 possuem a capacidade de hidrolisar os carbapenêmicos, enquanto as demais KPC's estão diretamente relacionadas à hidrólise dos antibióticos das classes Oxacilinas e Cefalosporinas (Jeon et al., 2015).

3.2.3 Carbapenemase classe B

No subgrupo das carbapenemases de classe B encontram-se as principais Metalo- β -lactamases (MBL's). Estas possuem um perfil de resistência aos β -lactâmicos, que segundo a classificação de Ambler, são resistentes às moléculas

antimicrobianas conhecidas como inibidores de β -lactamases (Bertoncheli & Hörner, 2008). Além disso, seu mecanismo de ação ocorre por meio da inibição do ácido etileno-diamino-tetracético (EDTA) (Abrantes & Nogueira, 2017). Essa inibição é necessária, pois o EDTA age como um agente anticoagulante, sendo capaz de hidrolisar íons de caráter metálicos; logo o EDTA inibe a ligação com o Zinco, que é um co-fator catalítico responsável por ativar essas carbapenemases (Galetti et al., 2010). Essas enzimas promovem resistência às classes antibióticas dos β -lactâmicos em geral, dos aminoglicosídeos e as quinolonas, porém possuem alta sensibilidade às polimixinas (Abrantes & Nogueira, 2017).

Na classe B, as carbapenemases mais comuns entre as MBL's são os subtipos SPM (São Paulo – Brasil; Metallo- β -lactamase), GIM (*German* – Imipenemase; proveniente da Alemanha), VIM (Verona – Imipenemase; proveniente da Itália), IMP (Imipenemase), AIM (*Australian* – Imipenemase; proveniente da Austrália) e NDM (*New Deli* Metallo- β -lactamases; proveniente da Índia). Vale ressaltar que, estas últimas MBL's foram descritas como novos fenótipos variantes descobertos, que atuam como inibidores de EDTA (Abrantes & Nogueira, 2017).

3.2.4 Carbapenemase classe C

As carbapenemases de classe C são classificadas como serino- β -lactamases produtoras de cefalosporinas. Na classe C estão as enzimas cefalosporinas cromossomiais, provenientes do gene plasmidial AmpC (Abrantes & Nogueira, 2017).

Essas enzimas são capazes de conferir resistência aos fármacos antimicrobianos conhecidos como Cefalosporinas, também responsáveis por atuar na inibição da síntese da parede celular bacteriana (Guimarães et al., 2010; Abrantes & Nogueira, 2017). As cefalosporinas classe C por si só não são capazes de promover a resistência aos carbapenêmicos. No entanto, quando essas enzimas são associadas a um processo de deficiência de porinas na parede celular bacteriana, tornam-se capazes de promover uma diminuição significativa da sensibilidade ao antimicrobiano e o aumento da resistência aos carbapenêmicos (Abrantes & Nogueira, 2017). A produção dessas carbapenemases ocorre por um processo de conjugação entre os plasmídeos promotores do gene AmpC entre as cepas de *K. pneumoniae*, com o intuito de transmitir seu mecanismo de resistência as demais cepas. Sendo assim, isso garante que a resistência às Cefalosporinas (Ceftriaxona, Cefazolina, Cefepima e Cefotaxime), a alguns β -lactâmicos (Ampicilina, Amoxicilina, Piperacilina+Tazobactam), e a classe dos carbapenêmicos (Imipeném) seja passada adiante (Abrantes & Nogueira, 2017).

3.2.5 Carbapenemase classe D

Nas carbapenemases de classe D encontram-se as enzimas Oxacilinas. Estas são capazes de hidrolisar as moléculas antibióticas denominadas como oxacilinas, oximinocefalosporinas e os carbapenêmicos propriamente ditos (Abrantes & Nogueira, 2017). Essas carbapenemases apresentam um mecanismo de ação similar aos de classe A, ou seja, são serino- β -lactamases (Abrantes & Nogueira, 2017).

Atualmente, na família das enterobactérias, as carbapenemases de classe D mais comuns são a OXA-48 (Abrantes & Nogueira, 2017). Apesar de apresentar baixa prevalência no Brasil, possui relevância significativa em outros países, nos quais as cepas de *K. pneumoniae* produzem em sua maioria a carbapenemase D (Abrantes & Nogueira, 2017). Em geral, as Oxacilinas são produzidas através do gene plasmidial CTX-M e estão associadas aos mecanismos de β -lactamases (Mitchell et al., 2015). Contudo, o OXA-48 não é o único subtipo de importância clínica na classe D, há outros subtipos, como OXA-23, OXA-146, OXA-40, OXA-58 e OXA-24 (Mitchell et al., 2016; Abrantes & Nogueira, 2017).

3.3 Epidemiologia referente à *klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase

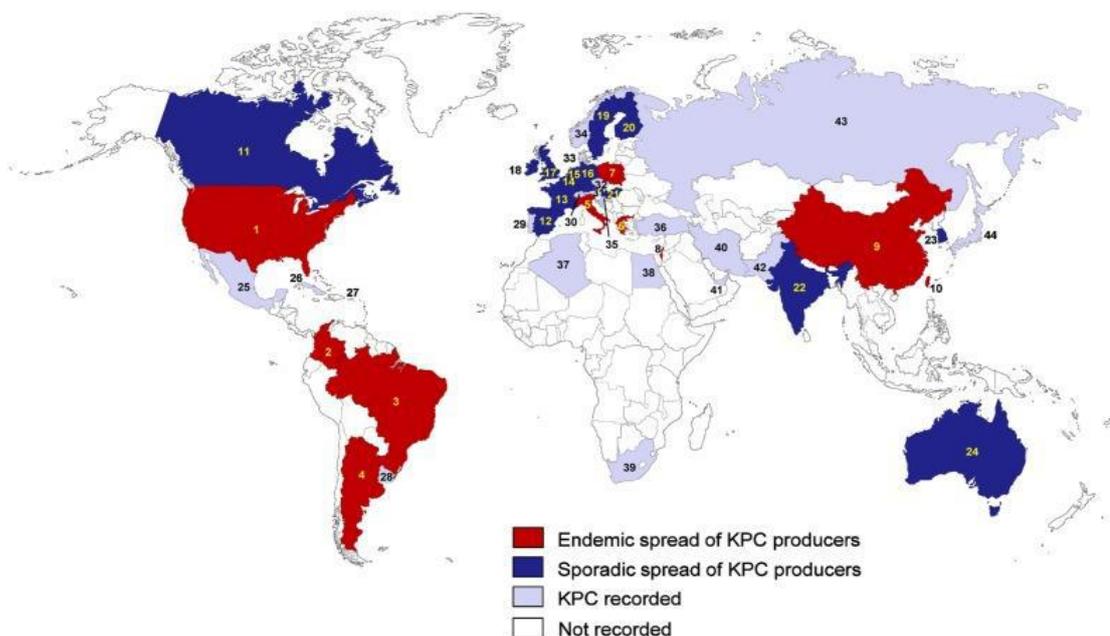
A epidemiologia de KPC-KP pode ser dividida entre as quatro principais carbapenemases descritas pela literatura e sua carbapenemase específica, que pode ser observada mediante a sua dispersão geográfica (Lee et al., 2016).

Algumas carbapenemases podem ser codificadas por cromossomos (IMI-1, NMC-A, Enzimas de SME, SHV-38 e SFC-1), enquanto outras são classificadas por meio da codificação de plasmídeos (Enzimas KPC, enzimas GES e IMI-2) (Yigit et al., 2001). Atualmente, as carbapenemases da classe A tem sido frequentemente observadas no continente americano, principalmente nos EUA desde sua primeira aparição na Carolina do Norte, em 1996 (Yigit et al., 2001).

Dentre as variantes provenientes da família KPC de classe A (KPC-1 a KPC-22), as mais bem caracterizadas são as KPC's 2 e 3 (Lee et al., 2016). Essas enzimas são codificadas por plasmídeos, e as bactérias capazes de produzi-las possuem uma alta resistência às classes antimicrobianas. Sendo assim, são susceptíveis a apenas alguns tipos de antibióticos, como é o caso das colistinas, aminoglicosídeos e tigeclinas (Lee et al., 2016). Portanto, são grandes as chances de aumento na mortalidade em infecções por estas cepas, devido à disseminação sanguínea em pacientes acometidos (Li et al., 2018).

A KPC-KP apresenta uma grande dispersão geográfica, sendo possível observar a disseminação endêmica de *K. pneumoniae* nos EUA, Itália, Polônia, Grécia, Israel, Brasil, Argentina, Colômbia e Taiwan, como representada na Figura 1 (Munoz-Price et al., 2013). Além disso, a disseminação das cepas de *K. pneumoniae* produtoras de KPC também foi observada em outros países europeus, respectivamente: Espanha, França, Alemanha, Holanda, Reino Unido, Irlanda, Bélgica, Suécia, Finlândia e em vários países do continente asiático, incluindo Índia, Coreia do Sul e Austrália, conforme demonstrado na figura abaixo (Figura 1) (Munoz-Price et al., 2013).

Figura 1: Dispersão geográfica representativa das cepas de *klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemase. *As regiões em vermelho retratam uma alta taxa endêmica. As áreas em azul escuro representam uma taxa moderada de infecções por KPC-KP. Já as regiões em azul claro, estão associadas a uma baixa taxa de infecções e, em branco, localidades onde não possuem quadros infecciosos por KPC-KP. Os números presentes no mapa correspondem aos seguintes países: (1) EUA; (2) Colômbia; (3) Brasil; (4) Argentina; (5) Itália; (6) Grécia; (7) Polônia; (8) Israel; (9) China; (10) Taiwan; (11) Canadá; (12) Espanha; (13) França; (14) Bélgica; (15) Holanda; (16) Alemanha; (17) Reino Unido; (18) Irlanda; (19) Suécia; (20) Finlândia; (21) Hungria; (22) Índia; (23) Coreia do Sul; (24) Austrália; (25) México; (26) Cuba; (27) Porto Rico; (28) Uruguai; (29) Portugal; (30) Suíça; (31) Áustria; (32) República Checa; (33) Dinamarca; (34) Noruega; (35) Croácia; (36) Turquia; (37) Argélia; (38) Egito; (39) África do Sul; (40) Irã; (41) Emirados Árabes; (42) Paquistão; (43) Rússia; (44) Japão.



Fonte: retirada e modificada de Munoz-Price et al., (2013).

Em países como EUA e Israel ainda são observados alguns surtos de KPC-KP (Munoz-Price et al., 2013). Ademais, há surtos em algumas localidades da Europa, provenientes de pacientes que estiveram em contato com áreas endêmicas; sendo as principais regiões associadas a esses surtos a França, Itália e Grécia (Lee et al., 2016).

3.4 Tratamento

O tratamento dos processos infecciosos decorrentes de KPC-KP é dependente da utilização dos testes de susceptibilidade a antimicrobianos (TSA) (Lu et al., 2020). Através destes métodos as cepas são avaliadas por meio da concentração inibitória mínima (MIC). Os MIC's são utilizados como metodologia diagnóstica para o perfil de resistência de *K. pneumoniae*, de acordo com o documento do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), resolução M100-S29: 2019; que define o uso do TSA como medida para avaliação terapêutica (Lu et al., 2020).

Usualmente, a caracterização das cepas isoladas de *K. pneumoniae* será determinada pelos perfis de sensibilidade específica a antimicrobianos (Lu et al., 2020; Anvisa, 2021). Os testes de microdiluições devem ser utilizados somente nos casos em que se necessite de um fator determinante para o resultado quantitativo (MIC) (Anvisa, 2021). Sabe-se que as cepas de *K. pneumoniae* apresentam resistência a cerca de 27 antimicrobianos testados (AST Panel for Aerobic Gram Negative bacilli) (Lu et al., 2020).

As cepas de *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemase são atualmente consideradas os patógenos nosocomiais mais importantes (Czekster, 2017). Os surtos hospitalares relacionados às infecções por *K. pneumoniae* produtora de KPC afetam principalmente pacientes em estado delicado decorrentes de comorbidades, e estão associados a uma alta taxa de mortalidade (Tumbarello et al., 2015). Além disso, os quadros de bacteremia vêm evoluindo para uma infecção sistêmica grave (Cheng et al., 2016; Czekster, 2017).

Segundo a abordagem de Czekster, 2017: “A escassez de opções terapêuticas é um dos fatores que contribuem para os altos índices de mortalidade das infecções por *K. pneumoniae*, de cerca de 40%”. Assim, o tratamento ideal das infecções decorrentes deste patógeno é incerto, dado a natureza observacional da maioria dos estudos sobre este tópico e opções limitadas de antibióticos, demandando uma abordagem multifacetada (Bassetti et al., 2018).

Mediante a isso, o conhecimento da fisiopatologia de *K. pneumoniae*, do sítio infeccioso e da aplicação dos conceitos da farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD), com base nos dados dos MIC's vem se tornando progressivamente de grande relevância para o tratamento das infecções por esta bactéria e suas cepas (Bassetti et al., 2016; Bassetti et al., 2018). Vale ressaltar que, o uso de antimicrobianos β -lactâmicos deve ser maximizado do ponto de vista PK/PD com a necessidade de realizar a administração de altas dosagens e estratégias de infusão prolongadas, com o intuito de maximizar o tempo acima da MIC ($t > MIC$). Nesse caso, recomenda-se uma dose de ataque seguida de doses de manutenção com infusão prolongada ou contínua (Bassetti & Peghin, 2020).

Segundo os estudos propostos por Gutiérrez-Gutiérrez e colaboradores, foi desenvolvido um score de risco de mortalidade em pacientes com quadros de bacteremia por *K. pneumoniae*, com o intuito de determinar a melhor escolha terapêutica; desta maneira, avaliando as opções de uma monoterapia (somente um antimicrobiano), ou terapia combinada (antimicrobianos associados), concluindo que a utilização da monoterapia com alguns fármacos tem sido ineficientes em comparação a terapia combinada (Gutiérrez-Gutiérrez et al., 2017; Bassetti & Peghin, 2020). Logo, é notório que as taxas de mortalidade decorrentes de infecções por KPC-KP têm uma redução significativa (aproximadamente 55%), quando é utilizada a terapia associada, apresentando uma melhor evolução do paciente infectado (Bassetti & Peghin, 2020).

3.4.1 Carbapenêmicos

Atualmente, a utilização dos carbapenêmicos nas infecções causadas por KPC-KP ainda é debatida, devido a sua eficácia de acordo com a dose administrada (Gutiérrez-Gutiérrez et al., 2017). Ao analisar os antibióticos mais antigos, os regimes de altas doses de carbapenêmicos foram associados a um melhor resultado e, principalmente, quando os mesmos foram associados a outras classes de antimicrobianos (Gutiérrez-Gutiérrez et al., 2017; Bassetti et al., 2018; Bassetti & Peghin, 2020). Neste cenário, alguns estudos apoiam o uso de carbapenêmicos para o tratamento de infecções por KPC-KP, porém, mediante a algumas restrições fundamentais, como MIC baixo de carbapenêmicos nas cepas de *K. pneumoniae* (≤ 16 mg / l), exposição PK/PD ótima e, principalmente, através da associação com outro fármaco antimicrobiano (Tumbarello et al., 2012; 2015; Gutiérrez-Gutiérrez et al., 2017).

Entretanto, ainda ocorre a incerteza sobre a utilidade de incluir carbapenêmicos de 3ª geração, como o meropenem em regimes de combinação, quando a MIC de meropenem de cepas KPC-KP é > 16 mg/l, devido a capacidade de produção de carbapenemases (Tumbarello et al., 2015). Caso o meropenem seja administrado em um processo de infusão contínua com elevadas doses, sua eficácia será otimizada por meio de um ajuste rápido da dose no regime terapêutico; com isso, faz-se necessário o monitoramento terapêutico em tempo real (Pea et al., 2017; Bassetti & Peghin, 2020). Através desse acompanhamento, o resultado clínico e a eficácia terapêutica podem melhorar significativamente no tratamento de infecções causadas por KPC-KP, com o meropenem aumentando seu MIC de > 16 mg/l até ≤ 64 mg/l (Pea et al., 2017; Bassetti & Peghin, 2020).

Por sua vez, pacientes com quadros infecciosos por KPC-KP que utilizaram o regime terapêutico duplo de carbapenêmicos (ertapenem e meropenem / doripenem), apresentaram uma melhora clínica quando a terapia foi associada a um inibidor da síntese proteica, como a vancomicina (Bassetti et al., 2018; Bassetti & Peghin, 2020). Porém, esse regime só é uma possível estratégia terapêutica em infecções por *K. pneumoniae* com resistência às colistinas e polimixinas, e/ou apresentando uma MIC alta de carbapenem (MIC de meropenem $> 8-64$ mg/ml) (Bassetti & Peghin, 2020). No entanto, deve-se avaliar a função renal do paciente antes de iniciar o tratamento, pois elevadas doses de carbapenêmicos por um longo período podem ocasionar lesões no parênquima renal (Tumbarello et al., 2015; Bassetti et al., 2016).

3.4.2 Colistinas e polimixinas

Atualmente, com o surgimento de bactérias multirresistentes, foi necessário que alguns antibióticos mais antigos, como polimixina, colistina (polimixina E) e polimixina B, fossem resgatados para uso (Czekster, 2017). Com isso, estes reassumiram um papel importante na terapia antimicrobiana de infecções por KPC-KP, consideradas muitas vezes como intratáveis (Tsuji et al., 2019). A colistina, por exemplo, é considerada um agente *in vivo* e *in vitro*, altamente ativo contra essas infecções (Tsuji et al., 2019; Bassetti & Peghin, 2020). No entanto, desde sua reintrodução nas escolhas terapêuticas clínicas, uma confusão significativa permanece devido à existência de várias convenções diferentes para estabelecer as doses necessárias, apresentando formulações diferentes, contendo informações desatualizadas do produto e incertezas sobre os testes de susceptibilidade (Tsuji et al., 2019). Dessa forma, estes fatores levaram a falta de clareza sobre como utilizar e dosar de forma otimizada a colistina e polimixina B (Tsuji et al., 2019).

Contudo, as diretrizes de consenso internacional para o uso ideal das polimixinas foram publicadas recentemente. Essas diretrizes de tratamento fornecem as primeiras recomendações de consenso para o uso clínico da colistina e polimixina B, considerando o seu potencial nefrotóxico em pacientes que apresentam infecções por KPC-KP (Tsuji, Pogue, et al., 2019). Entretanto, uma recente pesquisa global revelou que as polimixinas estão disponíveis na maioria dos países do mundo, embora grande parte faça uso da colistina enquanto alguns utilizam a polimixina B (Bassetti & Peghin, 2020).

Ao analisar a PK/PD dessas drogas, é possível observar a existência de várias diferenças clínicas farmacológicas entre a colistina e a polimixina B administradas de forma intravenosa (IV) (Whertheim et al., 2013; Bassetti & Peghin, 2020). A polimixina B é o agente mais usado para uso sistêmico de rotina em infecções invasivas, uma vez que a polimixina B possui melhores características farmacocinéticas em humanos, sendo metabolizada de maneira mais eficiente, assim como potencial reduzido de nefrotoxicidade (Whertheim et al., 2013). Em contraste, a colistina (polimixina E) é a polimixina preferencial para o tratamento de infecções do trato urinário inferior, devido à depuração renal do pró-fármaco colistimetato de sódio, que então se converte em colistina ativa no trato urinário (Whertheim et al., 2013).

No entanto, como algumas cepas de *K. pneumoniae* vem apresentado resistência às polimixinas e colistinas, há grande preocupação sobre a limitação de escolhas terapêuticas (Pezes et al., 2019). Essa preocupação tem sido associada principalmente ao uso das polimixinas e colistinas sem o ajuste de dose adequada, pois os medicamentos têm sido administrados abaixo do necessário, acarretando no desenvolvimento de resistência às drogas (Whertheim et al., 2013; Perez et al., 2019; Bassetti & Peghin, 2020). Diante disso, a utilidade da colistina ainda é limitada devido ao seu alto potencial de neurotoxicidade e nefrotoxicidade (Perez et al., 2019; Tsuji et al., 2019). Assim, é necessário que seja realizado o manejo adequado mediante a administração endovenosa, uma vez que ao administrar elevadas doses efeitos tóxicos da polimixina B e colistina (Polimixina E) podem ocorrer (Perez et al., 2019; Tsuji et al., 2019).

3.4.3 Tigeciclina

Atualmente, a tigeciclina tem apresentado eficácia surpreendente em estudos com KPC-KP *in vitro* e *in vivo*, porém é preciso atentar-se às baixas concentrações séricas obtidas pelas dosagens usuais (Bassetti & Peghin, 2020).

Durante o período de 2010 a 2013, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA realizou um estudo, no qual o uso de tigeciclina foi proposto como escolha terapêutica para infecções de foco pulmonar e ITU por KPC-KP resistente à polimixina e colistina, quando se observava alto índice de mortalidade de pacientes (Bassetti et al., 2015; Bassetti et al., 2016). Entanto, foi observado que o uso da tigeciclina como monoterapia não era suficiente para controlar infecções sistêmicas graves (Bassetti et al., 2015). Com isso, optou-se pelo uso da tigeciclina somente em pacientes com quadros infecciosos de foco intra-abdominais (peritonite) por KPC-KP (Bassetti et al., 2015).

Por outro lado, no caso da terapia combinada de tigeciclina com outra classe de antimicrobiano em regimes de altas doses, realizando o ajuste de dose diária, foram obtidos resultados mais satisfatórios do que somente com o uso da monoterapia e regimes de ajuste de dose padrão, respectivamente, nos casos de tratamento de enterobactérias resistentes a carbapenem (CRE), como é o caso da KPC-KP (Bassetti et al., 2015; Bassetti & Peghin, 2020). De forma geral, devido à falta de escolha terapêutica, o uso da tigeciclina tem apresentado um risco-benefício positivo (Bassetti et al., 2015).

Assim, a partir da proposição do uso de doses aumentadas de tigeciclina (até 100 mg/dia), esta droga pode ser considerada como escolha de tratamento para combater quadros de choque séptico por KPC-KP. Porém, em quadros de pneumonia associada à ventilação mecânica e oxigenação por membrana extracorpórea, deve-se avaliar primeiramente os valores de MIC. Caso o MIC seja maior ou igual a 1 mg/l, o tratamento poderá ser seguido, caso contrário, é necessário que seja suspenso imediatamente (Bassetti et al., 2015; Xie et al., 2017). Além disso, estudos anteriores demonstraram que os efeitos adversos gastrointestinais são os mais comuns da tigeciclina, os quais devem ser monitorados cuidadosamente (Bassetti et al., 2015).

3.4.4 Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos são uma escolha terapêutica relevante no combate às infecções por KPC-KP. As cepas de *K. pneumoniae* têm mostrado alta suscetibilidade *in vitro* aos antibióticos desta classe, contudo, a grande maioria das cepas de

KPC-KP tem mostrado resistência, sendo susceptível somente à gentamicina e amicacina (Daikos et al., 2014; Tumbarello et al., 2015). A escolha do aminoglicosídeo que será utilizado tem sido dependente dos resultados do TSA. Assim, o tratamento com a gentamicina e amicacina pode ser mais adequado como regime terapêutico, sendo necessário que a terapia de ambos os fármacos seja feita de forma combinada, sendo administrado 15 mg/kg de Gentamicina e 5 mg/kg de amicacina, associados com: colistina 9.000.000 UI/dia, Tigeciclina 200mg/dia, Imipeném e Doripeném 1g, de 8 em 8 horas/dia, Meropeném 2g de 8 em 8 horas/dia nas infecções por KPC-KP (Tumbarello et al., 2012; Daikos et al., 2014; Tumbarello et al., 2015).

De toda forma, em casos de infecções de foco geniturinário, a monoterapia com aminoglicosídeos provavelmente poderia ser uma opção de tratamento mais adequada, devido ao seu alto potencial bactericida em infecções por Enterobactérias (Daikos et al., 2014). Contudo, o uso de aminoglicosídeos está associado a um grande risco de nefrotoxicidade e a terapia combinada com colistina deve ser evitada devido ao alto risco deste efeito, podendo ocasionar danos no parênquima renal a longo prazo e dependência à hemodiálise (Daikos et al., 2014; Bassetti & Peghin, 2020).

3.5 Perspectivas terapêuticas

3.5.1 Ceftazidima-avibactam

Dentro das mais recentes descobertas de agentes farmacológicos eficientes nesse cenário, um exemplo é a ceftazidima-avibactam. Estas drogas são uma combinação recentemente aprovada no ano de 2015 pela FDA nos EUA e, no Brasil, pela ANVISA em 2018 (Schirmer et al., 2020; Anvisa, 2021). A ceftazidima é uma cefalosporina antipseudomonal de terceira geração bem conhecida pela sua nova combinação, sendo associada com o avibactam, um inibidor de β -lactamase, tendo atividade contra as carbapenemases de classe A, C e algumas carbapenemases de classe D, que são produzidas por cepas de KPC-KP (Shields et al., 2017; Schirmer et al., 2020).

O uso da ceftazidima/avibactam está sendo feito para quadros nosocomiais de pneumonia, pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) e quadros de infecção do trato urinário (ITU), porém, em quadros de infecção intra-abdominal (IAI) é necessário que seja associado o uso de metronidazol (Schirmer et al., 2020). Além disso, é aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (AEM) para infecções causadas por bactérias Gram-negativas multirresistentes (MDRGNB) em adultos com opção de tratamento limitada (Shields et al., 2017).

A atividade contra as enterobactérias multirresistentes é apoiada pelos resultados favoráveis de estudos, como o de Schirmer et al., 2020 e Shields et al., 2017. Observou-se que entre os pacientes com bacteremia KPC-KP, as taxas de sucesso clínico em 30 dias foram significativamente maiores entre aqueles que receberam o tratamento com ceftazidima-avibactam em comparação com outros que receberam carbapenêmicos associado com aminoglicosídeos (MIC = 0,04), ou colistina (MIC = 0,009) e outros regimes terapêuticos (MIC = 0,004) (Shields et al., 2017).

O uso da ceftazidima-avibactam tem se mostrado uma alternativa razoável à colistina no tratamento de KPC-KP e com menor risco de lesões no parênquima renal devido a sua baixa nefrotoxicidade (Tumbarello et al., 2019). Além disso, em um estudo retrospectivo foram analisados aproximadamente 138 casos de infecções causadas por KPC-KP, para os quais foram utilizados a ceftazidima-avibactam como tratamento, sendo demonstrada sua eficácia com resultados positivos após um tratamento de primeira linha (Tumbarello et al., 2019).

Contudo, o uso de ceftazidima-avibactam foi associado ao surgimento de cepas com características multirresistentes conferidas por mutações no gene *blaKPC*, ocorrendo mais comumente entre pacientes infectados com a KPC-3, que apresentaram quadros de pneumonia associadas a ventilação mecânica e quadros de lesões no parênquima renal, os quais tiveram a necessidade de serem submetidos a hemodiálise (Tumbarello et al., 2019). Deste modo, a otimização dos efeitos PK/PD, com o uso de infusão medicamentosa de forma estendida e o uso da terapia combinada pode ser considerada uma

opção com um potencial relevante para evitar o surgimento de novas cepas de KPC-KP com multirresistência (Tumbarello et al., 2019).

3.5.2 Meropenem-vaborbactam

Nos dias atuais, o meropenem-vaborbactam está sendo proposto como nova escolha terapêutica. Trata-se da combinação do carbapenêmico meropeném, com outro β -lactâmico, o vaborbactam, mostrando atividade contra as carbapenemases de classe A e inibindo a produção de carbapenemases de classe C, em cepas de KPC-KP (Bassetti & Peghin, 2020). O Meropenem-vaborbactam foi recentemente licenciado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para ITU complicada, evoluída para pielonefrite, infecções intra-abdominais complicadas (CIAI), quadros de pneumonia nosocomiais, pneumonia associada ao ventilador (PAVM) e infecções devido a organismos aeróbios Gram-negativos em adultos (Bassetti & Peghin, 2020).

Com o intuito de demonstrar sua eficácia no tratamento de infecções por KPC-KP, foi realizado um ensaio clínico randomizado, no qual o uso de monoterapia com meropenem-vaborbactam para infecções por enterobactérias produtoras de carbapenemases foi associado a aumento na eficácia da cura clínica, diminuição da mortalidade e redução significativa da nefrotoxicidade em comparação com as melhores terapias convencionais disponíveis (polimixinas, carbapenêmicos, aminoglicosídeos, tigeciclina e fosfomicina) (Bassetti & Peghin, 2020). No entanto, nas cepas KPC-KP foi descrito mecanismos envolvendo mutações de porinas e aumento no número de cópias do gene *blaKPC*, sem alterações na secreção da enzima KPC, o que pode ser prevenida pela droga nas concentrações alcançadas com a dosagem ideal da combinação (Bassetti & Peghin, 2020). Portanto, o uso de concentrações ideais de meropenem-vaborbactam é essencial para minimizar o surgimento de resistência nos locais de infecção, sendo assim, torna-se uma estratégia essencial para a utilidade clínica desse medicamento a longo prazo (Bassetti & Peghin, 2020).

Contudo, atualmente foi observado em alguns estudos que utilizaram a seleção de cepas de KPC-KP com mutações que apresentaram perfis de sensibilidade reduzida mediante a administração do meropenem-vaborbactam como escolha terapêutica. Através disso tem sido observado que em alguns resultados torna-se possível observar um perfil de multirresistência (Bassetti & Peghin, 2020).

4. Considerações Finais

Após a análise do compilado de artigos, dissertações e estudos de caso referentes às infecções por *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase, observou-se que as cepas bacterianas, em sua grande maioria, apresentam um maquinário enzimático eficiente que proporciona a capacidade de inativar moléculas antimicrobianas, garantindo a sobrevivência bacteriana e persistência da infecção (Martin & Bachman, 2018). Neste cenário, depara-se com significativa escassez terapêutica, suscitando a necessidade de utilização de drogas em regime combinado, o qual, a longo prazo, pode desenvolver complicações especialmente para e em pacientes com quadros graves (Tumbarello et al., 2015; Czekster, 2017).

Entre as propostas para o tratamento, encontra-se o retorno de drogas há muito tempo abandonadas, como a polimixina B e o colimetato de sódio. Contudo, nesses casos, é necessário que sejam avaliadas as concentrações de creatinina e a função do parênquima renal, pois se tratam de medicamentos com elevado potencial nefrotóxico, podendo o paciente alcançar estado de dependência de hemodiálise (Bassetti & Peghin, 2020).

Segundo os estudos de Tumbarello et al., (2015) e Bassetti e Peghin, (2020), é notório que uso da monoterapia com a polimixina e a colistina tem gerado um impacto positivo no combate às infecções por KPC-KP. Porém, com a utilização da terapia combinada é possível observar uma eficácia ainda maior no combate das infecções pelo patógeno, sendo necessário que

diferentes classes de antimicrobianos sejam associadas para a promoção de um tratamento satisfatório (Bassetti & Peghin, 2020).

Na verdade, devido à grande dificuldade de realizar a escolha de um medicamento para tratamento rápido e eficaz em pacientes com KPC-KP (Cheng et al., 2016), faz-se necessário que o diagnóstico laboratorial também seja célere e preciso, pois através do TSA é possível avaliar qual a medida terapêutica mais adequada, a dosagem necessária para a manutenção e os níveis de MIC's que permitam a realização do controle terapêutico (Lu et al., 2020).

Atualmente, com o surgimento de novas drogas em associação, como a ceftazidima-avibactam e o meropeném-vaborbactam, ganhou-se um excelente prognóstico para esses pacientes com infecções por KPC-KP (Bassetti & Peghin, 2020). Por se tratarem de drogas novas, a grande maioria das cepas de *klebsiella pneumoniae* ainda não possui resistência contra os mesmos, constituindo medicamentos de elevada eficácia. Dessa forma, o uso dessas drogas como escolha terapêutica tem sido fundamental para o tratamento, elevando significativamente as chances de cura em até 55% nas infecções por KPC-KP (Tumbarello et al., 2019; Bassetti & Peghin, 2020). Principalmente em UTI's, em geral com pacientes com quadros de pneumonia por KPC-KP decorrentes dos ventiladores mecânicos, as drogas tornam-se fundamentais no combate à infecção, pois possuem a capacidade de inibir a síntese das carbapenemases de classe A, C e D (Tumbarello et al., 2019).

Desta maneira, tornou-se possível observar a necessidade da aplicação de novos fármacos e estratégias terapêuticas em infecções por KPC-KP. Frente às drogas e estratégias clássicas, atualmente, o surgimento de novas moléculas e regimes terapêuticos tem trazido vantagens aos pacientes, refletida principalmente em uma melhor evolução clínica. Isso se deve à baixa nefrotoxicidade dos novos fármacos, além da apresentação de mecanismo de ação bem mais satisfatório frente à crescente resistência da bactéria, reduzindo assim os índices de morbidade e mortalidade em infecções por KPC-KP. Entretanto, dentre o panorama atual vale ressaltar que novos estudos são necessários a fim de formular o estabelecimento e aplicação de outras propostas terapêuticas eficientes, para um melhor controle e manejo de tais infecções.

Como adendo, é preciso atentar que dentro das UTIs, o uso de fármacos não é o único fator para combater as infecções por KPC-KP, sendo indispensáveis medidas rigorosas de precauções de contato, como o uso obrigatório de luvas, máscaras e demais itens de proteção individual (Seibert et al., 2014). Além disso, o uso do álcool glicerinado, junto da lavagem adequada das mãos é um fator primordial para evitar transmissão e consequente disseminação do patógeno dentro de ambientes hospitalares (Seibert et al., 2014). Logo, todos os pacientes infectados ou colonizados por KPC-KP devem ser mantidos em isolamento, em uma unidade específica, sendo necessário que no início sejam mantidos em quartos privativos com funcionários exclusivos para a realização dos cuidados. Assim, reduzem-se as chances de contaminação cruzada, através dos profissionais de saúde ou de materiais e equipamentos de uso contínuo, como termômetros, esfigmomanômetros e estetoscópios, impactando de forma direta na disseminação do agente infeccioso.

Por fim, perspectivas futuras como, o desenvolvimento de pesquisas para produção de novos fármacos eficazes contra KPC-KP é muito importante, principalmente no que se diz respeito à resistência bacteriana. Nesse cenário, o reposicionamento de fármacos também pode ser uma grande ferramenta, ou seja, na busca de fármacos já existentes com atividade significativa enquanto novos estudos são realizados. Ademais, o delineamento de novos esquemas terapêuticos, incluindo a análise das doses administradas e associação de outros fármacos são aspectos de grande relevância, dada a possibilidade de novas abordagens serem realizadas, assim como a chance de maior eficácia na terapêutica destas infecções.

Referências

Abrantes, J. A. & Nogueira, J. M. R. (2017). The use of phenotypic tests for the research of carbapenemases in enterobacteria: a tool for clinical orientation. *Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – ENSP/Fiocruz*. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. 10.21877/2448-3877.201700607.

Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde. 2021. Disponível em: <https://bit.ly/3d78Ton>. Acessado em 16/12/2021.

- Bassetti, M., Giacobbe, D. R., Giamarellou, H., Viscoli, C., Daikos, G. L., Dimopoulos, G., De Rosa, F. G., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Rossolini, G. M., Righi, E., Karaïskos, I., Tumbarello, M., Nicolau, D. P., Viale, P. L. & Poulakou, G. (2018). Critically Ill Patients Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID). Hellenic Society of Chemotherapy (HSC) and Società Italiana di Terapia Antinfettiva (SITA). Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect*, 24(2), 133-144. 10.1016/j.cmi.2017.08.030.
- Bassetti, M., Giacobbe, D. R., Patel, N., Tillotson, G. & Massey, J. (2019). Efficacy and Safety of Meropenem-Vaborbactam Versus Best Available Therapy for the Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Patients Without Prior Antimicrobial Failure: A Post Hoc Analysis. *Adv Ther*, 36(7), 1771-1777. 10.1007/s12325-019-00981-y.
- Bassetti, M., McGovern, P. C., Wenish, C., Meyer, R. D., Yan, J. L. & Wible, M., Rottinghaus, S. T., Quintana, A. (2015). Clinical response and mortality in tigecycline complicated intra-abdominal infection and complicated skin and soft-tissue infection trials. *Int J Antimicrob Agents*, 46(3), 346-50. 10.1016/j.ijantimicag.2015.05.012.
- Bassetti, M., Peghin, M. & Pecori, D. (2016). The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis*, 29(6), 583-594. 10.1097/QCO.0000000000000314.
- Bassetti, M. & Peghin, M. (2020). How to manage KPC infections. *Ther Adv Infect Dis*, 14(7), 2049936120912049. 10.1177/2049936120912049.
- Bertoncheli, C. M. & Hörner, R. (2008). Uma revisão sobre metalo- β -lactamases. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas [online]*, 44(4), 577-599. 10.1590/S1516-93322008000400005.
- Cabral, A. B. (2011). Caracterização genética de isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a antibióticos β -lactâmicos de última geração provenientes de Recife-PE. *Dissertação (especialização)*. Universidade Federal de Pernambuco. Pós- graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde.
- Cheng, W. L., Hsueh, P. R., Lee, C. C., Li, C. W., Li, M. J., et al. (2016). Bacteremic pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Appropriateness of empirical treatment matters. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 49(2), 208-215. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2014.05.003>.
- Czekster, A. L. (2017). Avaliação do perfil de sensibilidade e caracterização molecular de isolados de *Klebsiella pneumoniae* produtores de KPC isoladas de corrente sanguínea em quatro hospitais de Porto Alegre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre. *Dissertação de Mestrado*. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/174721>. Acesso em: 16/12/2021.
- Daikos, G. L., Tsaousi, S., Tzouveleki, L. S., Anyfantis, I., Psychogiou, M., Argyropoulou, A., Stefanou, I., Sypsa, V., Miriagou, V., Nepka, M., Georgiadou, S., Markogiannakis, A., Goukos, D. & Skoutelis, A. (2014). Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*, 58(4), 2322-8. 10.1128/AAC.02166-13.
- Galetti, R. (2010). Estudo de *Pseudomonas aeruginosa* produtoras de metalo-beta-lactamase e de genes envolvidos na resistência aos carbapenêmicos. *Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP*. <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60135/tde-06102010-154221/publico/Dissertacao1.pdf>.
- Guimarães, D. O., Momesso, L. S. & Tallarico, M. (2010). Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova [online]*, 33(3), 667-679. 10.1590/S0100-40422010000300035. Acessado em: 16/12/2021.
- Gutiérrez-Gutiérrez, B., Salamanca, E., De Cueto, M., et al. (2017). Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 17(7), 726-734. 10.1016/S1473-3099(17)30228-1.
- Jeon, J. H., Lee, J. H., Lee, J. J., Park, K. S., Karim, A. M., Lee, C. R., Jeong, B. C. & Lee, S. H. (2015). Structural Basis for Carbapenem-Hydrolyzing Mechanisms of Carbapenemases Conferring Antibiotic Resistance. *Int. J. Mol. Sci*, 16, 9654-9692. <https://doi.org/10.3390/ijms16059654>.
- Koneman, E. W., Allen, S. D., et al. (2001). Diagnóstico microbiológico texto e atlas colorido. *Editora Médica e Científica*, 1465. 5ª edição. Rio de Janeiro.
- Lee, C. R., Lee, J. H., Park, K. S., Kim, Y. B., Jeong, B. C. & Lee, S. H. (2016). Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Front Microbiol*, 7, 895. 10.3389/fmicb.2016.00895. Acessado em: 11/05/2022.
- Lee, C. R., Lee, J. H., Park, K. S., Jeon, J. H., Kim, Y. B., Jeong, B. C. & Lee, S. H. (2017). Antimicrobial Resistance of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Hypervirulence-Associated Determinants, and Resistance Mechanisms. *Front Cell Infect Microbiol*, 21(7), 483. 10.3389/fcimb.2017.00483.
- Li, J., Wang, W., Wang, G., Gu, G., Wu, X., Wang, Y., Huang, M. & Li, J. (2018). Risk factors and clinical outcomes of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* induced bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 37(4), 679-689. 10.1007/s10096-017-3160-z.
- Li, W., Sun, G., Yu, Y., Li, N., Chen, M., Jin, R., Jiao, Y. & Wu, H. (2014). Increasing occurrence of antimicrobial-resistant hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* isolates in China. *Clin Infect Dis*, 58(2), 225-32. 10.1093/cid/cit675.
- Lu, B., Zhou, H., Zhang, X., Qu, M., Huang, Y. & Wang, Q. (2017). Molecular characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolates from stool specimens of outpatients in sentinel hospitals Beijing, China, 2010-2015. *Gut Pathog*, 30(9), 39. 10.1186/s13099-017-0188-7.
- Martin, R. M. & Bachman, M. A. (2018). Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*, 22(8), 4. 10.3389/fcimb.2018.00004.
- Mitchell, J. M., Clasman, J. R., June, C. M., Kaitany, K. C., LaFleur, J. R., Taracila, M. A., Klinger, N. V., Bonomo, R. A., Wymore, T., Szarecka, A., Powers, R. A., & Leonard, D. A. (2015). Structural basis of activity against aztreonam and extended spectrum cephalosporins for two carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamases from *Acinetobacter baumannii*. *Biochemistry*, 54(10), 1976-1987. <https://doi.org/10.1021/bi501547k>.

- Munoz-Price, L. S., Poirel, L., Bonomo, R. A., Schwaber, M. J., et al. (2013). Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*, *13*(9), 785-96. [10.1016/S1473-3099\(13\)70190-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70190-7).
- Paczosa, M. K. & Meccas, J. (2016). *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev*, *80*(3), 629-61. [10.1128/MMBR.00078-15](https://doi.org/10.1128/MMBR.00078-15).
- Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A. & Bonomo, R. A. (2011). Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *55*(11), 4943-4960. [10.1128/aac.00296-11](https://doi.org/10.1128/aac.00296-11).
- Pea, F., Siega, P. D., Cojutti, P., Sartor, A., Crapis, M. & Bassetti, M. S. (2016). Might real-time pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of high-dose continuous-infusion meropenem improve clinical cure in infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*? [10.1016/j.ijantimicag.2016.10.018](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.10.018). Acessado em: 09/05/2022.
- Pereira, P. S., Borghi, M., de Araújo, C. F., Aires, C. A., Oliveira, J. C., Asensi, M. D., & Carvalho-Assef, A. P. (2015). Clonal Dissemination of OXA-370-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Rio de Janeiro, Brazil. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *59*(8), 4453-4456. <https://doi.org/10.1128/AAC.04243-14>.
- Perez, F., El Chakhtoura, N. G., Yasmin, M. & Bonomo, R. A. (2019). Polymyxins: To Combine or Not to Combine? [10.3390/antibiotics8020038](https://doi.org/10.3390/antibiotics8020038).
- Podschun, R. & Ullmann, U. (1998). *Klebsiella spp.* as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*, *11*(4), 589-603. [10.1128/CMR.11.4.589](https://doi.org/10.1128/CMR.11.4.589).
- Reyes, J., Aguilar, A. C. & Caicedo, A. (2019). Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Microbiology Key Points for Clinical Practice. *Int J Gen Med*, *28*(12), 437-446. [10.2147/IJGM.S214305](https://doi.org/10.2147/IJGM.S214305).
- Ribeiro, S. M., de la Fuente-Núñez, C., Baquir, B., Faria-Junior, C., Franco, O. L., & Hancock, R. E. (2015). Antibiofilm peptides increase the susceptibility of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to β -lactam antibiotics. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *59*(7), 3906-3912. <https://doi.org/10.1128/AAC.00092-15>.
- Schirmer, A. A., Beccaria, C. S. & Coser, H. S. (2020). Carbapenemase Producing Enterobacteria (KPC): alternatives for current pharmacotherapy. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*, *33*(3), 62-69. Disponível em: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>. Acessado em: 16/12/2021.
- Seibert, G., Hörner, R., Meneghetti, B., Righi, R. A., Forno, N. L. F. & Salla, A. (2014). Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em um hospital escola. São Paulo. *Einstein*, *12*(3), 282-286. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082014ao3131>.
- Shields, R. K., Nguyen, M. H., Chen, L., Press, E. G., Potoski, B. A., et al. (2017). Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*, *61*(8), e00883-17. [10.1128/AAC.00883-17](https://doi.org/10.1128/AAC.00883-17).
- Silva, J. E. B. da, Souza, J. B. de, Macêdo, D. C. dos S., Barros, M. C. de S. A., Campos, L. A. de A., Costa Júnior, S. D. da., Ferraz Carvalho, R. de S., & Cavalcanti, I. M. F. (2022). Use of aminoglycosides as a therapeutic strategy to fight infections caused by Enterobacteriaceae that produce extended-spectrum β -lactamases. *Research, Society and Development*, *11*(2), e57711225680. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i2.25680>.
- Tortora, G. J., Funke, B. R. & Case, C. L. (2005). *Microbiology: an introduction*. 8^o edition.
- Tsuji, B. T., Pogue, J. M., Zavascki, A. P., Mical Paul, A. P., Daikos, G. L., et al. (2019). International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). [10.1002/phar.2209](https://doi.org/10.1002/phar.2209).
- Tumbarello, M., Trecarichi, E. M., Corona, A. De Rosa, F. G., et al. (2019). Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis*, *68*(3), 355-364. [10.1093/cid/ciy492](https://doi.org/10.1093/cid/ciy492).
- Tumbarello, M., Trecarichi, E. M., De Rosa, F. G., Giannella, M., et al. (2015). Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*, *70*(7), 2133-43. [10.1093/jac/dkv086](https://doi.org/10.1093/jac/dkv086).
- Tumbarello, M., Viale, P., Viscoli, C., et al. (2012). Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis*, *55*(7), 943-50. [10.1093/cid/cis588](https://doi.org/10.1093/cid/cis588).
- Wertheim H., Van Nguyen, K., Hara, G. L., Gelband, H., Laxminarayan, R., Mouton, R. & Cars, O. (2013). Global survey of polymyxin use: A call for international guidelines. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, *1*(3), 131-134. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2013.03.012>.
- Xie, J., Roberts, J. A., Alobaid, A. S., Roger, C., et al. (2017). Population Pharmacokinetics of Tigecycline in Critically Ill Patients with Severe Infections. *Antimicrob Agents Chemother*, *61*(8), e00345-17. [10.1128/AAC.00345-17](https://doi.org/10.1128/AAC.00345-17).
- Yigit, H., Queenan, A. M., Anderson, G. J., Domenech-Sanchez, A., et al. (2001). Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*, *45*(4), 1151-61. [10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001](https://doi.org/10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001). Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother*, *52*(2), 809.
- Zanol, F. C., Picoli, S. U., & Morsch, F. (2010). Detecção fenotípica de metalobetalactamase em isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* de hospitais de Caxias do Sul. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial [online]*, *46*(4), 309-314. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442010000400008>. Acessado 16/12/2021.