REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DO COMPLEXO DE ESPÉCIES *Klebsiella pneumoniae* CONTRA OS CARBAPENÊMICOS

Rafael Paulino Alves[1]; Catarina Akiko Miyamoto[2]*

[1] Graduando em Farmácia, Faculdades Integradas de Três Lagoas – AEMS; [2] Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University; docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS
* autor correspondente: catarinanyny@gmail.com

RESUMO
A bactéria *Klebsiella pneumoniae*, inserida na família Enterobacteriaceae, engloba outros patógenos, como *Escherichia coli*, diversas espécies de *Yersinia*, *Salmonellae* e *Shigella*, entre outras. Tradicionalmente, as cepas de *Klebsiella* têm sido categorizadas como patógenos oportunistas, pois desencadeiam infecções em indivíduos hospitalizados ou com comprometimento imunológico. Estes casos costumam ser abordados terapeuticamente com β-lactâmicos e outros antimicrobianos eficazes contra a família Enterobacteriaceae. No entanto, têm surgido linhagens de *Klebsiella* altamente resistentes a antimicrobianos e hipervirulentas. O gênero *Klebsiella* abrange várias espécies que pertencem ao complexo de espécies *K. pneumoniae* (KpSC, do inglês *Klebsiella pneumoniae species complex*) e diversas outras que compartilham em média apenas 90% de identidade de nucleotídeos do KpSC. Estas são espécies intimamente relacionadas que apresentam 95-96% de identidade de nucleotídeos entre os genes cromossômicos centrais em relação à *K. pneumoniae* estrito senso, porém não compartilham o mesmo conjunto de genes de resistência antimicrobiana e de virulência. A resistência aos carbapenêmicos é impulsionada principalmente pelas carbapenemases encontradas em elementos genéticos móveis. Estes possibilitam a disseminação dos genes de resistência entre bactérias da mesma espécie ou de espécies diferentes. As carbapenemases são enzimas com o maior espectro e potencial de degradação de β-lactâmicos. Recebem esse nome por conferir resistência aos antibióticos carbapenêmicos, embora tenham a capacidade de hidrolisar praticamente todos os β-lactâmicos. Quatro classes distintas de carbapenemases (A, B, C e D) têm sido descritas, conforme os motivos específicos de sequência. As classes A, C e D apresentam serina no sítio ativo, enquanto a B é uma metalo-enzima de zinco.

PALAVRAS-CHAVES: complexo espécies *K. pneumoniae*; carbapenemases; multirresistência; genoma periférico.

1 INTRODUÇÃO

A Klebsiella pneumoniae foi isolada e identificada, pela primeira vez por Carl Friedlander (1882), a partir de espécimes pulmonares provenientes de pacientes falecidos devido à pneumonia (FRIEDLAENDER, 1882 apud MARTIN;

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

BACHMAN, 2018).

As cepas de *Klebsiella* estão ubiquamente presente na natureza com dois habitats comuns, a natureza (superfície da água, esgoto, solo e plantas) e mucosas de mamíferos, tais como humanos, equinos e suínos. Em humanos, são agentes etiológicos de infecções dos sistemas respiratório e urinário, além de septicemia (PODSCHUN; ULLMANN, 1998). São primariamente implicadas como agentes etiológicos principais em infecções nosocomiais nos Estados Unidos da América (EUA) (MAGILL et al., 2014;).

Tradicionalmente, as cepas de *Klebsiella* têm sido categorizadas como patógenos oportunistas, uma vez que tipicamente desencadeiam infecções em indivíduos submetidos à internação hospitalar ou que apresentam comprometimento do sistema imunológico (MAGILL et al., 2014). Estes casos costumam ser abordados terapeuticamente com β-lactâmicos e outros antimicrobianos eficazes contra a família Enterobacteriaceae (MANDELL, 2000). No entanto, têm surgido globalmente, linhagens de *Klebsiella* altamente resistentes a antimicrobianos e hipervirulentas (HOLT et al., 2015). Avanços recentes nas técnicas moleculares evidenciam que uma parte dos isolados clínicos previamente categorizados como *K. pneumoniae* corresponde, de fato, a outras espécies do gênero *Klebsiella* (LONG et al., 2017; BERRY et al., 2015; MAATALLAH et al., 2014; BRISSE et al., 2004; BRISSE; VERHOEF, 2001).

O sistema urinário se destaca como o local mais frequente de infecção provocada por *Klebsiella pneumoniae*, que normalmente apresenta associação com (i) diabetes mellitus, análoga a outras afecções (PODSCHUN; ULLMANN, 1998; LYE et al., 1992) e (ii) presença de cateteres, provavelmente potencializado pela habilidade de formação de biofilmes e capacidade de adesão a cateteres (SCHROLL et al., 2010).

As cepas de *Klebsiella* são a segunda maior causa de infecções da corrente sanguínea originadas por bactérias Gram-negativas, situando-se unicamente abaixo da *Escherichia coli* (MAGILL et al., 2014; PODSCHUN; ULLMANN, 1998). A letalidade por essa infecção oscila em torno de 20-30%, enquanto a mortalidade populacional é estimada em 1,3 por 100.000 indivíduos (MAGILL et al., 2014).

A terceira causa mais comum de pneumonia hospitalar nos EUA é por cepas de *Klebsiella*, que se manifesta após um período de pelo menos 48 horas desde a admissão do paciente (MAGILL et al., 2014). Constituem a causa principal (~ 83%) da pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs) (KALANURIA et al., 2014; SELINA et al., 2014; RICHARDS et al., 2000).

As cepas de *Klebsiella* desempenham também papel significativo (~ 13%) nas infecções de feridas e nos locais cirúrgicos (MAGILL et al., 2014; PODSCHUN; ULMANN, 1998).

O objetivo deste trabalho é descrever os mecanismos do surgimento de cepas de *Klebsiella* altamente resistentes a antimicrobianos.

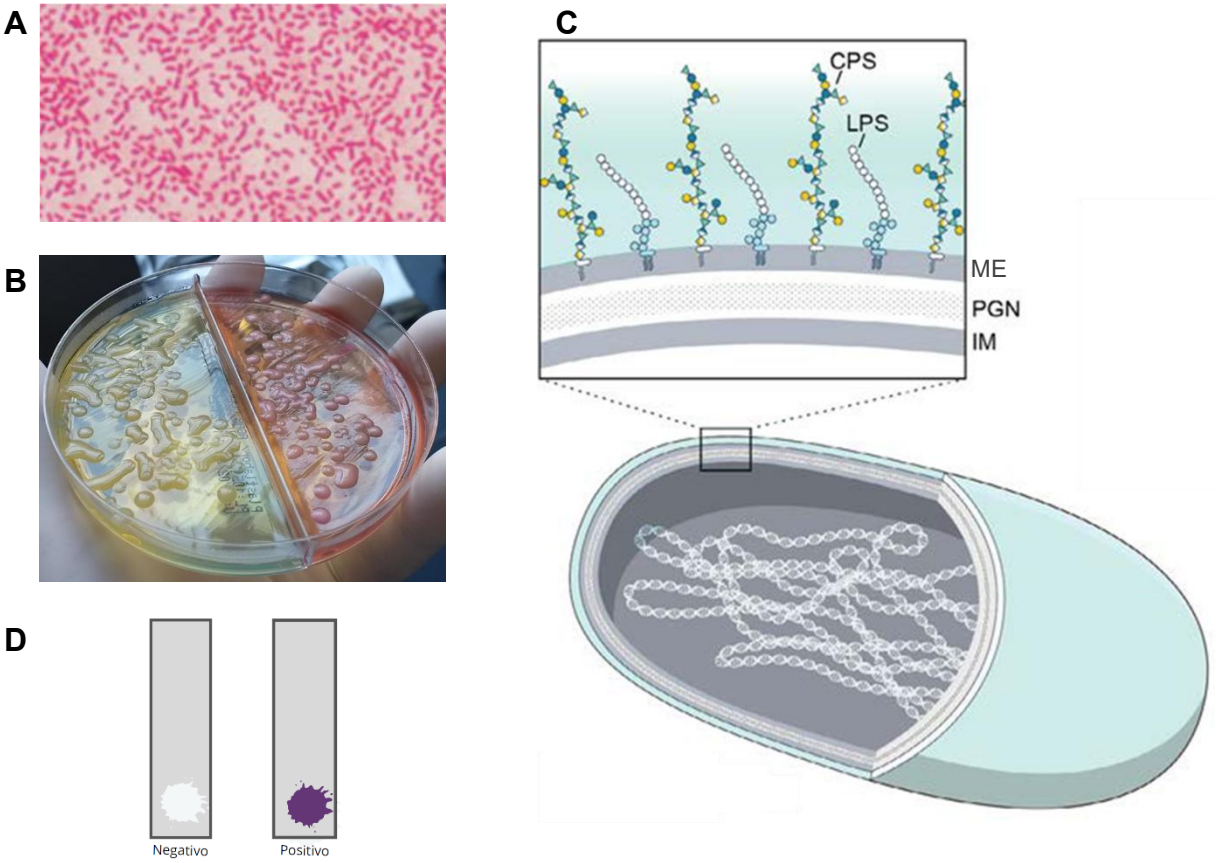
A metodologia utilizada foi de pesquisa bibliográfica em plataformas especializadas, como PubMed e Google Acadêmico. Inicialmente, utilizaram-se as palavras-chave *Klebsiella*, resistência a antimicrobianos *Klebsiella*, genoma central *Klebsiella*, genoma acessório *Klebsiella*, transferência de genes, entre outras. Priorizaram-se artigos recentes (2014-2024), porém não se descartaram os mais antigos de relevância.

2 *Klebsiella pneumoniae*

A bactéria *Klebsiella pneumoniae* está inserida na família Enterobacteriaceae (bastonete, de coloração Gram-negativa, Figura 1A) que engloba outros

patógenos, como *Escherichia coli*, diversas espécies de *Yersinia*, *Salmonellae* e *Shigella*. Em meio ágar, exibe fenótipo mucoide (Figura 1B), atribuído à presença da cápsula polissacarídica (Figura 1C) aderida à membrana externa bacteriana (coloração Gram-negativa). Apresenta as características bioquímicas de fermentação positiva da lactose (Figura 1B; PODSCHUN; ULMANN, 1998) e negativa da enzima oxidase (Figura 1D; BRISSE; GRIMONT; GRIMONT, 2006 apud DONG et al., 2022).

Figura 1. Características morfológicas e bioquímicas da Klebsiella pneumoniae. A. Bastonetes de coloração Gram-negativa. B. Aspecto mucoide e fermentação positiva da lactose nos meios de Cled (esquerda) e McConkey (direita). C. Representação esquemática da *K. pneumoniae* e ênfase à parede celular com a membrana interna (IM), camada intermediária de polipeptideoglicanos (PGN) e membrana externa (ME). Aderida à esta, encontram-se os lipopolissacarídeos (LPS) e a camada polissacarídica (CPS).



Fonte: A. Extraído de Kulkarni et al., 2019. B. Elaborado pelos autores. C. Adaptado de Opoku-Temeng, Kobayashi e DeLeo, 2019. D. Extraído de Santos, Arthur e Ribeiro, 2021.

Em uma espécie bacteriana, é comum encontrar um conjunto de genes que se mantêm praticamente inalterados, conhecido como genoma central, entre todos os membros. Os genes que variam entre diferentes isolados são conhecidos como genoma acessório; dentre os quais incluem-se os codificados no cromossomo e os presentes em plasmídeos (HOLT et al., 2015).

Genes acessórios são adquiridos por transferência horizontal de genes entre espécies bacterianas, como evidenciadas pela presença de ilhas genômicas e elementos genéticos móveis em muitos isolados. Os genes codificados em ilhas genômicas auxiliam os isolados a se adaptarem a locais específicos de infecção ou colonização (ZHANG et al., 2011; CHEN et al., 2010).

Elementos do genoma acessório são identificados ou previstos com diversas ferramentas computacionais, incluindo cálculos do conteúdo de GC (guanina-citosina) e análises genômicas comparativas (ZHANG et al., 2014; OU et al., 2007).

Atualmente, estima-se que o genoma central da *K. pneumoniae*, definido como presente em mais de 95% dos isolados, seja composto por cerca de 2.000 genes (HOLT et al., 2015). Normalmente, os genomas completos de *K. pneumoniae* apresentam 5.000-6.000 genes, isso implica que a maior parte do genoma é acessório. Este é composto por genes que desempenham papéis em processos específicos, como fixação de nitrogênio (FOUTS et al., 2008), além de fatores de virulência específicos e genes que codificam enzimas responsáveis por diferentes mecanismos de resistência a antibióticos (BI et al., 2015).

Uma pesquisa com 328 isolados de *Klebsiella sp* identifica quase 30.000 sequências únicas de codificação de proteínas e as classifica como o atual "pangenoma" conhecido de *Klebsiella* (HOLT et al., 2015).

2.1 Taxonomia

O gênero *Klebsiella* pertence à família Enterobacteriaceae que apresenta uma vasta variedade de gêneros bioquimicamente diferentes, como a *Escherichia coli* (organismo modelo) e outros diversos patógenos humanos como a *Salmonella*, *Yersinia*, *Serratia*, *Enterobacter*, entre outros. O gênero *Klebsiella* abrange várias espécies que pertencem ao complexo de espécies *K. pneumoniae* (KpSC, do inglês *Klebsiella pneumoniae species complex*) e diversas outras (*K. indica, K. terrigena, K. spallanzanii, K. huaxiensis, K. oxytoca, K. grimontii, K. pasteurii e K. michiganensis*) que compartilham em média, 90% de identidade de nucleotídeos do KpSC (WYRES; LAM, HOLT, 2020).

As bactérias do KpSC se referem às espécies intimamente relacionadas que apresentam, em média, 95-96% de identidade de nucleotídeos entre os genes cromossômicos centrais em relação à *K. pneumoniae* estrito senso, porém não compartilham o mesmo conjunto de genes de resistência antimicrobiana (AMR, do inglês *antimicrobial resistance*) e de virulência. Têm sido identificados sete espécies e subespécies pertencentes às KpSCs, dentre os quais incluem-se *K. pneumoniae* (Kp1), *K. quasipneumoniae* subsp. *quasipneumo-niae* (Kp2), *K. varicola* subsp. *varicola* (Kp3), *K. quasipneumoniae* subsp. *Similipneumoniae* (Kp4), *K. varicola* subsp. *tropica* (Kp5), *K. quasivariicola* (Kp6) e *K. africana* (Kp7) (WYRES; LAM; HOLT, 2020).

A *K. pneumoniae* é considerada como um dos organismos ESKAPE (espécie *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Psedomonas aeruginosa* e *Enterobacter*). É altamente predominante em coleções clínicas com estimativa de isolamento de aproximadamente 85% (WYRES; LAM; HOLT, 2020) e apresentam alta virulência e grande resistência a antimicrobianos (NAVON-VENEZIA; KONDRATYEVA, CARATTOLI, 2017).

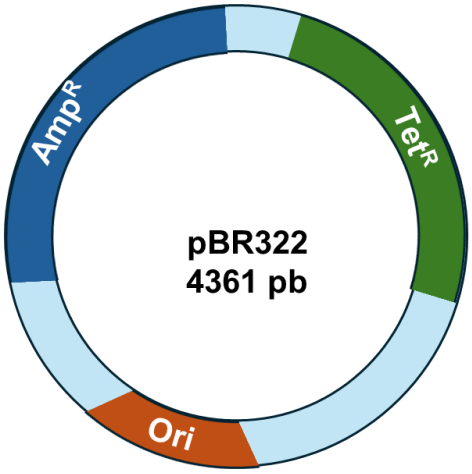
2.2 Mecanismos de resistências aos antibióticos por plasmídeos

A resistência aos carbapenêmicos é impulsionada principalmente pelas enzimas carbapenemases encontradas em elementos genéticos móveis (EGMs), como integrons, sequências de inserção, transposons e plasmídeos. Os EGMs possibilitam a disseminação dos genes de resistência entre bactérias da mesma espécie ou de espécies diferentes (KAPOTSA; SEKYERE; MBELLE, 2019).

Plasmídeos são moléculas de DNA dupla-fita circulares extracromossômicas (2.000-500.000 pares de base (pb)) (Figura 2) encontradas em muitas espécies bacterianas e em algumas espécies de eucariotos. Podem se replicar

independentemente ou junto com a célula hospedeira e são transmitidos às células-filhas. Os plasmídeos naturais têm papel simbiótico, pois podem oferecer vantagens seletivas, como a capacidade de degradar determinados substratos e conferir resistência a antibióticos ou a metais pesados, ou seja, realizam funções não existentes na célula hospedeira. Logo, são essenciais para a adaptação e sobrevivência bacteriana em ambientes desfavoráveis devido às suas características extracromossômicas e autorreplicativas (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015;).

Figura 2. Representação esquemática do plasmídeo pBR322. Dentre as principais características estruturais de pBR322 incluem-se (i) DNA dupla-fita circular; (ii) origem própria de replicação (ori) e (iii) genes que conferem resistência aos antibióticos ampicilina (Amp^R) e tetraciclina (Tet^R).



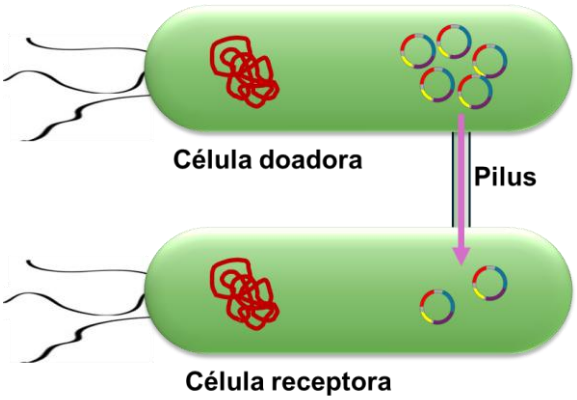
Fonte: Elaborado pelos autores.

Os plasmídeos são categorizados com base em sua incompatibilidade (Inc), determinada pelos fatores de replicação expressos conforme as sequências de suas origens de replicação. Plasmídeos do mesmo grupo Inc não coexistem dentro da mesma célula (KAPOTSA; SEKYERE; MBELLE, 2019).

A célula hospedeira pode incorporar o DNA dupla-fita plasmidial em dois momentos, durante a divisão celular e o processo de conjugação bacteriana. A replicação plasmidial ocorre com a utilização da maquinaria da replicação do DNA cromossomal. Alguns plasmídeos apresentam baixo número de cópias (1-10, ou menos) enquanto outros, alto (10-100), controlado pela taxa de iniciação da síntese de DNA (TRABULSI, ALTERTHUM; 2015).

Os plasmídeos facilitam a aquisição e disseminação de genes de resistência aos antimicrobianos pelo processo de conjugação realizado por plasmídeos móveis/conjugativos (KAPOTSA; SEKYERE; MBELLE, 2019; HALARY et al., 2010). O processo de conjugação corresponde à transferência plasmidial de uma célula para outra, semelhante ao cruzamento; a que apresenta o fator sexual (também conhecida como célula doadora) transfere uma cópia desse fator para a célula receptora (Figura 3). Esta transferência ocorre de forma limitada (KAPOTSA; SEKYERE; MBELLE, 2019; PDERSEN et al., 2018; PARTRIDGE et al., 2018; LUTGRING; LIMBAGO, 2016; TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

Figura 3. Representação esquemática do processo da conjugação bacteriana.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Os plasmídeos podem ser eliminados ou removidos da célula após exposição a diferentes condições de estresse, como variações de temperatura, presença de certos corantes ou falta de nutrientes específicos (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

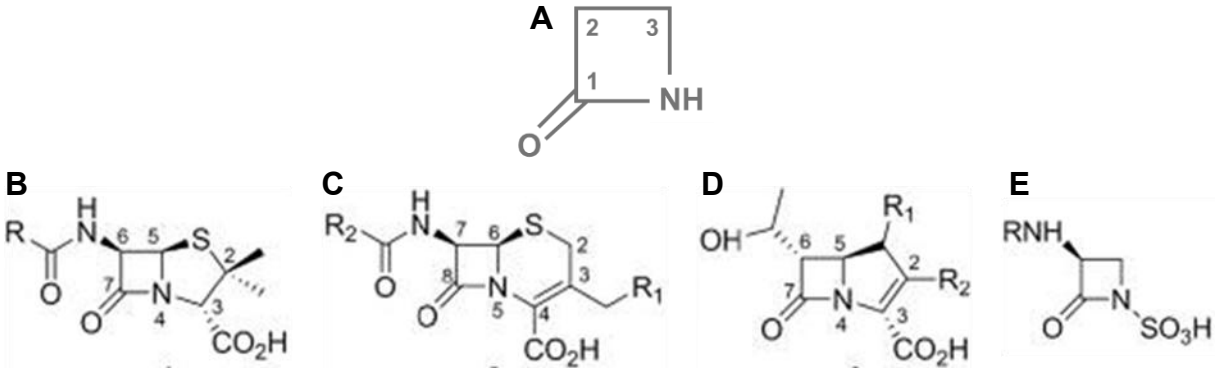
3 CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DOS ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS

A descoberta da penicilina por Alexander Fleming (1929) é amplamente reconhecida como um marco na história da medicina, e sua introdução na clínica médica (década de 1940) revoluciona o tratamento das infecções bacterianas. Apesar do enorme progresso no campo da quimioterapia antimicrobiana desde o trabalho de Fleming, os β-lactâmicos continuam a serem os pilares do arsenal antibacteriano. O fato de continuarem a ser a classe de antibióticos mais prescritos e a mais importante em termos de vendas atesta seu papel central contínuo no tratamento de infecções bacterianas (FLEMING, 1929 apud TOOKE et al., 2019; KLEIN et al., 2018).

Os β-lactâmicos, assim como outras classes de antimicrobianos, passam por desenvolvimento contínuo desde sua introdução original, com o objetivo de aprimorar suas propriedades farmacológicas (potência, espectro de atividade, perfis farmacocinéticos), de segurança (diminuição dos efeitos adversos) e para combater o surgimento de resistência (NEU, 1986).

Atualmente, quatro classes principais de β-lactâmicos estão em uso clínico (Figura 4), três tipos de estrutura bicíclica, cujo anel β-lactâmico, de quatro membros (Figura 4A), se encontra conjugado com outros anéis (penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos (Figuras 4B-D)) e um de sistema monocíclico (monobactâmicos) (Figura 4E). Nas penicilinas, o anel β-lactâmico (Figura 4A) se encontra conjugado a um anel tiazolidina, de cinco membros (Figura 4B); nas cefalosporinas, a conjugação é com a dihidrotiazina, de seis membros (Figura 4C) e nos carbapenêmicos, com a pirrolina, de cinco membros (Figura 4D).

Figura 4. Estruturas químicas dos β-lactâmicos. A. Anel β-lactâmico. B. Penicilinas. C. Cefalosporinas. D. Carbapenêmicos. E. Monobactâmicos.



Fonte: A. Elaborado pelos autores. B-E. Adaptado de Tooke et al., 2019.

Embora cada classe tenha sido originalmente identificada como um produto natural (penicilina (1929), cefalosporinas (1954), carbapenêmicos (1976) e os monobactâmicos (1981), todas têm passado por extensos programas de modificação para criar uma variedade de derivados semissintéticos mais eficazes e com maior margem de segurança (BROTZU, 1948 apud TOOKE et al., 2019; IMADA, 1981; SYKES, 1981; BROWN, 1976; NEWTON; ABRAHAM, 1954;).

3.1 Carbapenêmicos

Os carbapenêmicos são antibióticos β-lactâmicos de amplo espectro desenvolvidos para tratar doenças infecciosas. Assim como outros antibióticos β-lactâmicos, inibem a síntese da parede bacteriana ao se ligarem e inativarem as proteínas ligadoras de penicilinas

(PBPs). Esses antibióticos atuam na etapa extra citoplasmática da síntese da parede bacteriana, bloqueando a transpeptidação, que é a ligação covalente das cadeias lineares de fragmentos precursores do peptidoglicano (Figura 1C) catalisada pelas transpeptidases, também denominadas de PBPs. O antibiótico β-lactâmico é um análogo estereoquímico do sítio ativo das PBPs e impede o funcionamento dessas enzimas, desestrutura a camada de peptidoglicano da célula bacteriana e leva à lise celular (SAMPAIO, 2007).

Nas Enterobactérias, existem diversas proteínas ligadoras de penicilina com atividade transpeptidase (PBP1a, PBP1b, PBP2, PBP3), e duas com atividades d-alanina carboxipeptidase (PBP4 e PBP5). O efeito do antibiótico sobre a bactéria varia de acordo com as afinidades do antimicrobiano pelas diferentes PBPs. Os antibióticos carbapenêmicos inibem as atividades transpeptidases (PBP1a, PBP1b e PBP2) e a d-alanina carboxipeptidases (PBP4 e PBP5) e leva à formação de um esferoplasto com subsequente plasmólise e morte bacteriana. Os antibióticos carbapenêmicos diferem dos demais β-lactâmicos pela sua baixa afinidade à PBP3, responsável pelo crescimento filamentoso septado das bactérias (RODLOFF; GOLDSTEIN; TORRES, 2006).

Os antibióticos carbapenêmicos comumente utilizados incluem o imipenem, meropenem, ertapenem e, mais recentemente, o doripenem (ZHANEL et al., 2007). São indicados para diversas infecções, como a intra-abdominal e a do trato-urinário complicadas, de pele e tecidos moles, além de pneumonia adquirida na comunidade e nosocomial. Meropenem é aprovado pelo órgão governamental norte-americano *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de outras doenças além das mencionadas, como meningites bacterianas em crianças maiores de três meses e para terapia de febre neutropênica. Em contraste, o ertapenem apresenta espectro de ação mais restrito do que o do imipenem e o meropenem, com eficácia limitada contra bacilos Gram-negativos não fermentadores, especialmente *Pseudomona aeruginosa*, fato que restringe seu uso no tratamento de infecções adquiridas na comunidade (MOHR, 2008). Por último, o doripenem combina os espectros de ação do imipenem e do meropenem e apresenta atividade mais potente contra *Pseudomonas aeruginosa* (ZHANEL et al., 2007).

Os antibióticos carbapenêmicos são considerados a terapia de escolha devido a sua estabilidade, amplo espectro de ação e boa tolerabilidade pelos pacientes; os efeitos adversos mais comuns são complicações no local da infusão e toxicidade gastrointestinal (NICOLAU, 2008). Entretanto, os índices de resistência têm aumentado de forma proporcional ao seu uso, como resposta adaptativa das bactérias e, muitas vezes, como consequência do seu uso indiscriminado (NETO; NICODEMO; VASCONCELLOS, 2007).

4 ENZIMAS CARBAPENEMASES

As carbapenemases são enzimas com o maior espectro e potencial de degradação de β-lactâmicos. Elas recebem esse nome por conferir resistência aos antibióticos carbapenêmicos, embora tenham a capacidade de hidrolisar praticamente todos os β-lactâmicos (KAPOTSA; SEYERE; MBELLE, 2019; ANDRADE; DARINI, 2017; GNIADEK; CARROLL; SIMMER, 2016; QUEENAN; BUSH, 2007). Embora, no passado, os genes que codificam essas enzimas tenham sido identificados apenas em cromossomos, atualmente, tem-se verificado a presença dos mesmos em plasmídeos (BLAIR et al., 2015; TZOUVELEKIS et al., 2012).

As carbapenemases apresentam quatro classes distintas (A, B, C e D), conforme os motivos de sequência

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

específicos. Além disso, essas classes são distinguíveis por diferenças fundamentais no mecanismo hidrolítico. Outra divisão importante ocorre entre as três classes (A, C e D) de enzimas serina de sítio ativo (β-lactamases de serina; SBLs) e a classe B, que inclui um grupo heterogêneo de metalo-enzimas de zinco (metalo-β-lactamases, ou MBLs) (MASSOVA; MOBASHERY, 1998).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência aos carbapenêmicos representa uma ameaça significativa à saúde pública devido à capacidade dessas bactérias de evadir os tratamentos convencionais e de se disseminar rapidamente em ambientes hospitalares.

O estudo detalha a ação das carbapenemases, enzimas que degradam os carbapenêmicos, divididas em quatro classes principais (A, B, C e D). Cada classe de carbapenemase exibe diferentes mecanismos de ação e níveis de eficiência na hidrolise dos antibióticos, o que complica ainda mais o tratamento das infecções. A crescente prevalência de carbapenemases mediadas por plasmídeos é particularmente alarmante, pois facilita a disseminação horizontal dessas resistências entre diferentes espécies bacterianas.

Os achados evidenciam a necessidade urgente de desenvolver novas estratégias terapêuticas e de aprimorar as práticas de controle de infecções para limitar a propagação de *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos. Além disso, a vigilância contínua e o uso criterioso dos antibióticos são essenciais para mitigar o impacto dessa resistência.

Por fim, este estudo reforça a importância de uma abordagem multidisciplinar que inclua pesquisa básica, desenvolvimento de novos fármacos e políticas de saúde pública mais rigorosas para enfrentar os desafios impostos pelas bactérias multirresistentes. O avanço na compreensão dos mecanismos de resistência pode abrir caminho para a descoberta de novas intervenções terapêuticas que possam efetivamente combater essas ameaças emergentes.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, L. N.; DARINI, A. L. C. Bacilos gram-negativos produtores de beta-lactamases: que bla bla bla é esse?.Journal of Infection Control, v. 6, n. 1, p. 16-25, 2017.

BERRY, G. J.; LOEFFELHOLZ, M. J.; WILLIAMS-BOUYER, N. An investigation into laboratory misidentification of a bloodstream Klebsiella variicola infection. Journal of clinical microbiology, v. 53, n. 8, p. 2793, 2015.

BI, D. et al. Mapping the resistance-associated mobilome of a carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae strain reveals insights into factors shaping these regions and facilitates generation of a 'resistance-disarmed'model organism. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 70, n. 10, p. 2770-2774, 2015.

BLAIR, J. M. A. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nature reviews microbiology, v. 13, n. 1, p. 42-51, 2015.

BRISSE, S. et al. Development of a rapid identification method for Klebsiella pneumoniae phylogenetic groups and analysis of 420 clinical isolates. Clinical microbiology and infection, v. 10, n. 10, p. 942-945, 2004.

BRISSE, S; VERHOEF, J. Phylogenetic diversity of Klebsiella pneumoniae and Klebsiella oxytoca clinical isolates revealed by randomly amplified polymorphic DNA, gyrA and parC genes sequencing and automated ribotyping. International journal of systematic and evolutionary microbiology, v. 51, n. 3, p. 915-924, 2001.

BROTZU, GIUSEPPE. Ricerche su di un nuovo antibiotico. Lavori dell'Istituto d'Igiene di Cagliari, p. 1-11, 1948.

BROWN, A. G. et al. Naturally-occurring β-lactamase inhibitors with antibacterial activity.The Journal of antibiotics, v. 29, n. 6, p. 668-669, 1976.

CHEN, N. et al. The pheV phenylalanine tRNA gene in Klebsiella pneumoniae clinical isolates is an integration hotspot for possible niche-adaptation genomic islands. Current microbiology, v. 60, p. 210-216, 2010.

DONG, N. et al. Klebsiella species: Taxonomy, hypervirulence and multidrug resistance. EBioMedicine, v. 79, 2022.

FLEMING, A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. British journal of experimental pathology, v. 10, n. 3, p. 226, 1929.

FOUTS, D. E. et al. Complete genome sequence of the N2-fixing broad host range endophyte Klebsiella pneumoniae 342 and virulence predictions verified in mice. PLoS genetics, v. 4, n. 7, e1000141, 2008.

GNIADEK, T. J.; CARROLL, K. C.; SIMNER, P. J. Carbapenem-resistant non-glucose-fermenting gram-negative bacilli: the missing piece to the puzzle. Journal of clinical microbiology, v. 54, n. 7, p. 1700-1710, 2016.

HALARY, S. et al. Network analyses structure genetic diversity in independente genetic worlds. Proceedings of the National Academy os Sciences, v. 107, n. 1, p. 127-132, 2010.

HOLT, K. E. et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in Klebsiella pneumoniae, an urgent threat to public health. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 112, n. 27, p. E3574-E3581, 2015.

IMADA, A. et al. Sulfazecin and isosulfazecin, novel β-lactam antibiotics of bacterial origin. Nature, v. 289, n. 5798, p. 590-591, 1981.

KALANURIA, A. A.; ZAI, Wendy; MIRSKI, Marek. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. Critical care, v. 18, p. 1-8, 2014.

KAPOTSA, K.; SEKYERE, J. O.; MBELLE, N. M. Plasmid evolution in carbapenemases producing Enterobacteriaceae: a review. Annals of the New York Academy os Sciences, v. 1457, n. 1, p. 61-91, 2019.

KLEIN, E. Y. et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 115, n. 15, p. E3463-E3470, 2018.

LONG, S. W. et al. Whole-genome sequencing of human clinical Klebsiella pneumoniae isolates reveals misidentification and misunderstandings of Klebsiella pneumoniae, Klebsiella variicola, and Klebsiella quasipneumoniae. mSphere, v. 2, n. 4, e00290–17, 2017.

LUTGRING, J. D.; LIMBAGO, B. M. The problem of carbapenemases-producing-carbapenem-resistent-enterobacteriaceae detection. Journal of Clinical Microbiology, v. 54, n. 3, p. 529, 2016.

LYE, W. C. et al. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus. Journal of Infection, v. 24, n. 2, p. 169-174, 1992.

MAATALLAH, M. et al. Klebsiella variicola is a frequent cause of bloodstream infection in the Stockholm area, and

associated with higher mortality compared to K. pneumoniae. PloS one, v. 9, n. 11, p. e113539, 2014.

MAGILL, S. S. et al. Multistate point-prevalence survey of health care–associated infections. New England Journal of Medicine, v. 370, n. 13, p. 1198-1208, 2014.

MANDELL; SMILACK, J. D. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, vols 1 & 2. JAMA-Journal of the American Medical Association-International Edition, v. 284, n. 10, p. 1303, 2000.

MARTIN, R. M.; BACHMAN, M. A. Colonization, infection, and the accessory genome of Klebsiella pneumoniae.Frontiers in cellular and infection microbiology, v. 8, p. 4, 2018.

MASSOVA, I.; MOBASHERY, S. Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding proteins and β-lactamases. Antimicrobial agents and chemotherapy, v. 42, n. 1, p. 1-17, 1998.

MOHR III, J. F. Update on the efficacy and tolerability of meropenem in the treatment of serious bacterial infections. Clinical infectious diseases, v. 47, Supplement 1, p. S41-S51, 2008.

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

NETO, V. A.; NICODEMO, A. C.; VASCONCELLOS, H. Antibióticos na prática Médica. 6ª Edicion. Editorial Sarver, SP Brasil, 2007.

NEU, H. C. β-Lactam antibiotics: structural relationships affecting in vitro activity and pharmacologic properties. Reviews of infectious diseases, v. 8, n. Supplement_3, p. S237-S259, 1986.

NEWTON, G. G. F.; ABRAHAM, E. P. Degradation, structure and some derivatives of cephalosporin. N. Biochemical Journal, v. 58, n. 1, p. 103, 1954.

NICOLAU, D. P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. Clinical Infectious Diseases, v. 47, n. Supplement_1, p. S32-S40, 2008.

OU, Hong-Yu et al. MobilomeFINDER: web-based tools for in silico and experimental discovery of bacterial genomic islands. Nucleic acids research, v. 35, n. suppl_2, p. W97-W104, 2007.

PARTRIDGE, S. R. et al. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. Clinical Microbiology Reviews, v. 31, n 4, 2018. doi: 10.3389/fmicb.2021.773284.

PDERSEN, T. et al. Spread of plasmid-encoded NDM-1 and GES-5 carbapenamases among extensively drug-resistant and pandrug-resistant clinical Enterobacteriaceae in durban, South Africa. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 62, n. 5, 2018. doi: 10.1128/AAC.02178-17.

PODSCHUN, R.; ULLMANN, U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clinical microbiology reviews, v. 11, n. 4, p. 589-603, 1998.

RICHARDS, M. J. et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. Infection Control & Hospital Epidemiology, v. 21, n. 8, p. 510-515, 2000.

RODLOFF, A. C.; GOLDSTEIN, E. J. C.; TORRES, A. Two decades of imipenem therapy. Journal of Antimicrobial

Chemotherapy, v. 58, n. 5, p. 916-929, 2006.

SAMPAIO, J. L. M. Mecanismos de Ação dos Antibióticos. In: Neto, A.; Nicodemo, V.; Lopes, A. C.; Vasconcelos, H. Antibióticos na Prática Médica, v. 6, p. 17-25, 2007.

SCHROLL, C. et al. Role of type 1 and type 3 fimbriae in Klebsiella pneumoniae biofilm formation. BMC microbiology, v. 10, p. 1-10, 2010.

SELINA, F. et al. Organisms associated with ventilator associated pneumonia (VAP) in intensive care units (ICU). Journal of the Bangladesh Society of Anaesthesiologists, v. 22, n. 2, p. 72-77, 2014.

SYKES, R. B. et al. Monocyclic β-lactam antibiotics produced by bacteria. Nature, v. 291, n. 5815, p. 489-491, 1981.

TRABULSI, R. L.; ALTERTHUM, F. Microbiologia. 6ª ed. SÃO PAULO: Atheneu, 2015.

TOOKE, C. L. et al. β-Lactamases and β-Lactamase Inhibitors in the 21st Century. Journal of molecular biology, v. 431, n. 18, p. 3472-3500, 2019.

TZOUVELEKIS, L. S. et al. Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. Clinical microbiology reviews, v. 25, n. 4, p. 682-707, 2012.

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

ZHANEL, G. G. et al. Comparative review of the carbapenems. Drugs, v. 67, p. 1027-1052, 2007.

ZHANG, J. et al. Expansion of the known Klebsiella pneumoniae species gene pool by characterization of novel alien DNA islands integrated into tmRNA gene sites. Journal of microbiological methods, v. 84, n. 2, p. 283-289, 2011.

ZHANG, R. et al. Identification of horizontally-transferred genomic islands and genome segmentation points by using the GC profile method. Current genomics, v. 15, n. 2, p. 113-121, 2014.