



CENTRO UNIVERSITÁRIO DOS GUARARAPES

ÂNIMA EDUCAÇÃO

ESCOLA DE SAÚDE E BEM-ESTAR

CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

SUELEN DE LIMA SANTANA

VITOR NÓBREGA BARBOSA FERREIRA

**O IMPACTO DA ENZIMA *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*-CARBAPENEMASE (KPC)
NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR ENTEROBACTÉRIAS: UMA REVISÃO
DE LITERATURA**

Jaboatão dos Guararapes

2022

SUELEN DE LIMA SANTANA
VITOR NÓBREGA BARBOSA FERREIRA

**O IMPACTO DA ENZIMA *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*-CARBAPENEMASE (KPC)
NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR ENTEROBACTÉRIAS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Biomedicina, Centro Universitário dos
Guararapes, Ânima educação, como requisito
parcial para a obtenção do título de bacharelado
em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr.^a Lilian Rodrigues Alves

Jaboatão dos Guararapes
2022

SUELEN DE LIMA SANTANA
VITOR NÓBREGA BARBOSA FERREIRA

**O IMPACTO DA ENZIMA *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*-CABAPENEMASE (KPC)
NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR ENTEROBACTÉRIAS**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do título de Bacharel e aprovado em sua forma final pelo Curso de Biomedicina do Centro Universitário dos Guararapes, Ânima Educação.

Jaboatão dos Guararapes, 16, Dezembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a Lilian Rodrigues Alves

Prof^a Lilian Rodrigues Alves, Dr^a. Centro Universitário dos Guararapes

Prof^a. M.^a Maxwellinne Gonçalves Pedra-Fixe

Prof^a Maxwellinne Gonçalves Pedra-Fixe, M.^a.
Centro Universitário dos Guararapes

Prof. Matheus Ferreira do Nascimento.

Prof. Matheus Ferreira do Nascimento, Centro Universitário dos Guararapes

RESUMO

A família Enterobacteriaceae é constituída por patógenos comuns aos seres humanos, sendo encontrados como colonizadores do trato gastrointestinal humano, mas que podem causar uma série de doenças. As infecções causadas por essas bactérias têm sido associadas a significativas taxas de morbidade e mortalidade, e as opções de tratamento são limitadas. A resistência antimicrobiana em bactérias de importância clínica constitui uma das ameaças mais iminentes à saúde pública, em especial à parcela de pacientes que são mais suscetíveis. Entre as bactérias que possuem importância epidemiológica que apresentam um aumento descontrolado em seu perfil de resistência, se destacam as enterobactérias que produzem carbapenemases mediadas pelo gene *blaKPC*. A enzima *Klebsiella pneumoniae*-carbapenemase (KPC) faz parte da classe A, que é a de maior variedade dentre as classes de carbapenemases e é responsável por causar a hidrólise de antibióticos carbapenêmicos, que são pertencentes ao grupo dos beta-lactâmicos. As bactérias produtoras da enzima KPC são responsáveis por infecções com alta taxa de mortalidade e morbidade, tornando poucas as opções para o tratamento disponíveis. O aumento de casos da enzima KPC representa risco para a economia, e isso faz com que seja necessário a criação de novos protocolos e a produção de novos antimicrobianos, para que se possa lidar com os custos do tratamento no futuro. Diante do exposto, o objetivo dessa revisão de literatura é proporcionar um maior conhecimento e entendimento sobre as consequências e desafios no tratamento de pessoas infectadas com espécies de bactérias produtoras da enzima KPC.

Palavras-Chave: Enterobacteriaceae, *Klebsiella pneumoniae*, Resistência bacteriana.

ABSTRACT

The Enterobacteriaceae family consists of pathogens common to humans, being found as colonizers of the human gastrointestinal tract, but which can cause a number of diseases. Infections caused by these bacteria have been associated with significant morbidity and mortality rates, and treatment options are limited. Antimicrobial resistance in bacteria of clinical importance is one of the most imminent threats to public health, especially to the proportion of patients who are most susceptible. Among the bacteria of epidemiological importance that show an uncontrolled increase in their resistance profile, enterobacteria that produce carbapenemases mediated by the *blaKPC* gene stand out. The enzyme *Klebsiella pneumoniae*-carbapenemase (KPC) belongs to class A, which is the most varied among the classes of carbapenemases and is responsible for causing the hydrolysis of carbapenem antibiotics, which belong to the beta-lactam group. The bacteria that produce the KPC enzyme are responsible for infections with a high rate of mortality and morbidity, and there are few treatment options available. The increase in cases of the KPC enzyme poses a risk to the economy, and this makes it necessary to create new protocols and the production of new antimicrobials in order to deal with the costs of treatment in the future. Given the above, the objective of this literature review is to provide greater knowledge and understanding of the consequences and challenges in the treatment of people infected with species of bacteria that produce the KPC enzyme.

Keywords: Enterobacteriaceae. *Klebsiella pneumoniae*. Bacterial resistance.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

KPC - *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase
IMI - β -lactamase Hidrolizante de Imipenem
NMC - Enzima Carbapenemase não metal
SME - Enzima *Serratia marcescens*
ICARE - *Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology*
MHT - Teste de Hodge Modificado
PCR - *Polymerase Chain Reaction*
CIM - Método de Inibição de Carbapenemase
CIM - Concentração Inibitória Mínima
BGN - Bacilos Gram-negativos
BGNNF - Bacilos Gram-negativos Não Fermentadores
BLI - Inibidor de β -lactamase
OMS - Organização Mundial da Saúde
KPC-Kp - *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC
ITU - Infecção do Trato Urinário
CRE - Enterobactérias Resistentes a Carbapenem
MDR - *Multidrug-resistant*
CPE - *Enterobacteriaceae* produtora de Carbapenemase
GES - Espectro estendido da Guiana
CR-hvKP - *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta resistente aos carbapenêmicos
ESBLs - β -lactamases de espectro estendido
LCR – Líquido cefalorraquidiano
SNC – Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	9
2.1 OBJETIVO GERAL.....	9
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
3 REVISÃO DA LITERATURA	10
3.1 FAMÍLIA ENTEROBACTERIACEAE	10
3.2 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA	11
3.3 ENZIMA <i>KLEBSIELLA-PNEUMONIAE</i> CARBAPENEMASE (KPC).....	12
3.4 TRATAMENTO DE INFECÇÕES CAUSADAS POR ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE KPC	13
3.5 IMPACTO DA ENZIMA KPC NA TERAPIA COM ANTIBIÓTICOS	15
4 METODOLOGIA.....	17
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana em bactérias de importância clínica constitui uma das ameaças mais iminentes à saúde pública, em especial aos pacientes que são mais suscetíveis. A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a resistência antimicrobiana (RAM) como “uma ameaça global à segurança da saúde que requer ações em todos os setores governamentais e na sociedade como um todo” (VAN DUIN; DOI, 2017).

A família Enterobacteriaceae é constituída por patógenos comuns aos seres humanos, sendo encontrados como colonizadores do trato gastrointestinal humano, mas que podem causar uma série de doenças, como infecções urinárias, pneumonia, infecções da corrente sanguínea, de pele, infecções em ambientes comunitários e hospitalares. As infecções causadas por essas bactérias têm sido associadas a significativas taxas de morbidade e mortalidade, tornando as opções de tratamento limitadas. (BARAN; AKSU, 2016).

Entre as bactérias que possuem importância epidemiológica e que apresentam um aumento descontrolado em seu perfil de resistência, se destacam as Enterobactérias que produzem carbapenemases mediadas pelo gene *blaKPC*. Devido a alta taxa de mutagenicidade, essas bactérias se espalham de forma rápida e, por serem capazes de diminuir as opções de tratamento para os pacientes infectados, estes microrganismos estão associados a uma alta taxa de mortalidade (ALVIM; COUTO; GAZZINELLI, 2019).

A enzima *Klebsiella pneumoniae*-carbapenemase (KPC) faz parte da classe A, que é a de maior variedade dentre as classes de carbapenemases e é responsável por causar a hidrólise de antibióticos carbapenêmicos, que são pertencentes ao grupo dos beta-lactâmicos. Essa enzima foi relatada pela primeira vez nos Estados Unidos, no ano de 1996 na espécie *Klebsiella pneumoniae*. Posteriormente, esse mecanismo de resistência se distribuiu entre outros países e outros membros da família Enterobacteriaceae, como *E. coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, entre outros (VERA-LEIVA *et al.*, 2017). As bactérias produtoras da enzima KPC são responsáveis por infecções com alta taxa de mortalidade e morbidade, são poucas as opções para o tratamento disponíveis (PORRECA; SULLIVAN; GALLAGHER, 2018).

A resistência mediada pela enzima KPC vem do gene *blaKPC*, que está localizado no plasmídeo bacteriano, fazendo com que seja disseminado facilmente entre diferentes espécies. Para diminuir os casos de infecções e a taxa de mortalidade é preciso identificar precocemente os doentes, com o uso de testes como o Teste de Hodge Modificado (MHT) (PAULA *et al.*, 2020). O aumento de casos da enzima KPC representa risco para a economia, e isso faz com

que seja necessário a criação de novos protocolos e a produção de novos antimicrobianos para que se possa lidar com os custos do tratamento no futuro (DOS SANTOS; SECOLI., 2019).

Diante do exposto o objetivo dessa revisão de literatura é proporcionar um maior conhecimento e entendimento sobre as consequências e desafios no tratamento de pessoas infectadas com espécies de Enterobactérias produtoras da enzima KPC.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar, com base em pesquisa bibliográfica, o impacto na saúde causado pelo desenvolvimento de infecções por enterobactérias que sintetizam a enzima *Klebsiella pneumoniae*-carbapenemase (KPC), o prognóstico dos pacientes e as opções terapêuticas disponíveis nesses casos.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever as principais espécies de Enterobactérias que produzem a enzima KPC.
- Relatar quais antimicrobianos perderam a eficácia e quais estão sendo usados no tratamento de pacientes infectados.
- Relatar a consequência para a saúde do aumento do número de casos relacionados com a enzima KPC.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Família Enterobacteriaceae

A família Enterobacteriaceae contém mais de 60 gêneros e mais de 250 espécies, tornando-se um dos grupos de bactérias com maior diversidade taxonômica atualmente descritos. Os organismos dentro desta classificação incluem linhagens de alta importância médica, incluindo bactérias patogênicas capazes de causar diversos processos infecciosos. O tratamento de doenças causadas por essas bactérias é dificultado pela crescente prevalência de beta-lactamases de espectro estendido dentro do grupo e o surgimento de cepas produtoras de carbapenemases (MCLEAN *et al.*, 2019).

As bactérias que fazem parte dessa família são frequentemente isoladas de culturas clínicas, incluindo *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp. Do ponto de vista da resistência antimicrobiana, as enterobactérias são especialmente importantes, pois são uma causa frequente de infecções associadas à comunidade e associadas à saúde (VAN DUIN; DOI, 2017). A resistência antimicrobiana nessas bactérias têm impacto potencialmente significativo no uso de antibióticos e nos resultados dos pacientes (RODRÍGUEZ-BAÑO *et al.*, 2018).

Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (CRE) é um problema grave de saúde pública em todo o mundo. Esses organismos multirresistentes apresentam resistência à maioria dos antibióticos disponíveis atualmente, e estão associados a uma taxa de mortalidade considerável (ZHANG *et al.*, 2018). Em 2017, foi publicada uma lista pela Organização Mundial da Saúde de bactérias resistentes a antibióticos, nas quais as enterobactérias resistentes a carbapenêmicos estavam listadas no grupo de prioridade crítica para uma necessidade de desenvolver novos antibióticos (SUAY-GARCÍA; PÉREZ-GRACIA, 2019).

O recente aumento nas taxas de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos entre as espécies de enterobactérias associadas à saúde, em particular *Klebsiella pneumoniae*, é, portanto, um grande motivo de preocupação. Este aumento nas CRE é principalmente impulsionado pelo surgimento e disseminação de carbapenemases, um grupo específico de β -lactamases que são capazes de hidrolisar carbapenêmicos. A maioria das cepas que produzem carbapenemases são resistentes aos carbapenêmicos, e aquelas que não o são demonstraram suscetibilidade reduzida a esses agentes (IOVLEVA; DOI, 2017).

3.2 Mecanismos de Resistência Antimicrobiana

A resistência bacteriana se dá quando uma bactéria causadora de infecção sobrevive depois de ter sido evidenciada a um antibiótico, que normalmente inibiria seu crescimento ou a mataria. Isso ocorre devido ao uso indiscriminado de antimicrobianos, que é cada vez mais frequente, levando a um problema de saúde pública a nível mundial. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), se a resistência bacteriana continuar aumentando, as infecções causadas por bactérias resistentes serão a principal causa de óbito no mundo, frente a outras condições como o câncer e doenças cardiovasculares (SUAY-GARCÍA; PÉREZ-GRACIA, 2019).

A resistência mediada por enzimas que inativam os antibióticos do grupo dos β -lactâmicos é o mais predominante entre os mecanismos que ocorrem na família Enterobacteriaceae (e outras bactérias Gram-negativas). Existem ainda outros que são menos frequentes, como o da modificação de porinas e superexpressão da bomba de efluxo. Existem quatro classes de enzimas beta-lactamases: A, B, C e D. Onde são incluídas as enzimas AmpC, ESBLs, além das carbapenemases, como a KPC (DE ANGELIS *et al.*, 2020).

As carbapenemases são enzimas hidrolisantes que normalmente são encontradas dentro do espaço periplasmático das bactérias. As bombas de efluxo, agem extrusando os carbapenêmicos da célula bacteriana. Já a mutação ou perda da porina priva a bactéria dos carreadores que possibilitam a entrada do antibiótico pela membrana externa (DURANTE-MANGONI; ANDINI; ZAMPINO, 2019).

De acordo com a classificação de Ambler, as enzimas carbapenemases são agrupadas em três classes, a classe A, B e D. As enzimas da classe A são as de maior distribuição e, juntamente com as da classe D, têm um resíduo de serina em seu sítio ativo, correspondendo a serina-beta-lactamases. Já as enzimas da classe B possuem um ou dois íons de zinco como cofator enzimático, sendo chamadas de metalo-beta-lactamases. As carbapenemases pertencentes a classe A são: IMI (β -lactamase hidrolisante de imipenem), NMC (enzima carbapenemase não metalo), SME (enzima *Serratia marcescens*), GES (espectro estendido da Guiana) e a KPC (*Klebsiella pneumoniae*-carbapenemase). Todas têm a capacidade de hidrolisar antibióticos carbapenêmicos, cefalosporinas, penicilinas e aztreonam (VERA-LEIVA *et al.*, 2017).

A resistência aos antibióticos β -lactâmicos é adquirida principalmente por genes que expressam as enzimas β -lactamases. Os genes são transferidos entre as bactérias pela aquisição de plasmídeos, que podem guardar vários genes de resistência. Dentro dos plasmídeos, esses

genes são constantemente transportados por transposons, que podem transferir determinantes entre os plasmídeos ou carregá-los para fora e para dentro do cromossomo bacteriano (BUSH; BRADFORD, 2020).

3.3 Enzima *Klebsiella-Pneumoniae* Carbapenemase (KPC)

A primeira detecção de uma bactéria produtora da enzima KPC ocorreu nos Estados Unidos. O Projeto *Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology* (ICARE) foi responsável pela notificação, o que mostra a importância desse monitoramento. Após esse primeiro caso, vários outros casos foram acontecendo e se disseminaram para outros países, como por exemplo: países na América do Sul e Central, posteriormente se espalhando pelo resto do mundo. Alguns fatores de risco para a infecção com bactérias portadoras da KPC são comorbidades, presença de cateteres e drenos, além do uso prévio de antibióticos (VAN DUIN; DOI, 2017).

O fato de ocorrer uma distribuição global do gene *blaKPC* tem sido explicado por alguns fatores, como viagens internacionais, transferência horizontal de genes e transmissão de paciente para paciente. Os genes estão em plasmídeos que se diferenciam de estrutura e tamanho. A enzima KPC está relacionada com clones de alto risco, com grande capacidade de colonização e disseminação. O gene codificador dessa enzima está localizado no transposon Tn 4401, proveniente do Tn 3, ou em elementos genéticos similares ao Tn 4401, que é levado especialmente nos plasmídeos, apesar de também ter sido descrito no cromossomo (VERA-LEIVA *et al.*, 2017).

A enzima KPC é a mais conhecida dentre as enzimas pertencentes às serina carbapenemases. E mesmo sendo descrita primordialmente na *K. Pneumoniae*, nos dias atuais é encontrada em muitas outras Enterobactérias, como *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* e etc (HANSEN, 2021). Ela possui um sítio ativo grande que faz com que possa alojar variados antibióticos do grupo dos betalactâmicos, incluindo monobactâmicos, cefalosporinas e carbapenêmicos. Bactérias que produzem essa enzima além de serem resistentes à maioria dos betalactâmicos, também são resistentes a múltiplas drogas, o que dificulta na terapia (BUSH; BRADFORD, 2020).

Existem variados métodos para identificação da KPC, como por exemplo o Teste de Hodge Modificado (MHT) pode identificar a formação de enzimas carbapenemases em isolados de enterobactérias. Esse teste possui sensibilidade considerável, é de baixo custo e tem uma fácil execução, bem como praticável para a maioria dos laboratórios, porém apresenta baixa

especificidade (GHASEMNEJAD; DOUDI; AMIRMOZAFARI, 2018). Existe também o método de disco difusão, e até mesmo a PCR para pesquisa do gene *blaKPC*. Esse gene está presente no plasmídeo bacteriano, o que favorece sua passagem para outras enterobactérias, essa característica faz esse tipo de resistência seja a de maior prevalência entre as resistências a medicamentos (SIVA *et al.*, 2019).

Os genes das carbapenemases podem ser detectados geneticamente, por PCR multiplex em tempo real com primers para o gene *blaKPC*, além de outros genes pertencentes a outras classes como o *blaVIM*. Pode ser feita também a detecção fenotípica por testes rápidos como o Carba NP, Blue-Carba que utilizam colônias bacterianas cultivadas. O Método de Inibição de Carbapenemase (CIM), também é uma opção e também é feito com cultivo de colônias bacterianas. Esses métodos precisam ter alta sensibilidade e especificidade em um período de tempo curto e o resultado deve aparecer de forma rápida (PANCOTTO *et al.*, 2018).

3.4 Tratamento de Infecções causadas por Enterobactérias Produtoras de KPC

Os carbapenêmicos eram comumente usados em infecções graves por bactérias gram-negativas, especialmente para espécies produtoras de β -lactamases, que tinham resistência à maioria dos β -lactâmicos. Porém, com a produção de enzimas hidrolisadoras, incluindo a KPC, desenvolveram resistência a essa classe de antibióticos. Esses fármacos são divididos em três grupos: o grupo 1, como exemplo, temos o Ertapenem e Panipenem, com ação restringida contra bacilos Gram-negativos não fermentadores (BGNF). Do grupo 2 como o Imipenem, Doripenem e Meropenem com ação contra bacilos gram-negativos (BGN) e os do grupo 3, como o PE-601 que não é licenciado e tem amplo espectro de ação (KOPOTSA; OSEI SEKYERE; MBELLE, 2019).

Em contrapartida, houve o desenvolvimento de novas combinações entre fármacos, como por exemplo, a combinação entre um forte Inibidor de β -lactamase (BLI) e um antibiótico β -lactâmico, nesse caso, carbapenêmicos são elas: Meropenem-Vaborbactam, Imipenem/Cilastatina/Relebactam e Meropenem-Nacubactam. Essa última ainda está em desenvolvimento clínico. No ano de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) adicionou a combinação de Meropenem-Vaborbactam na lista de medicamentos fundamentais para o combate a patógenos resistentes. Os três inibidores β -lactamase agem de forma parecida contra enzimas β -lactamases, atingindo a KPC e, nenhum dos três BLIs apresentam uma estrutura β -lactâmica. Todos os três BLIs tem um espectro de ação parecido sobre enzimas β -lactamases, englobando a KPC (BOUZA, 2021).

A combinação Aztreonam-Avibactam é outra opção terapêutica. O acréscimo do Avibactam oferece atividade aditiva contra classe A e D das carbapenemases. Porém, ainda não se tem dados *in vivo* para se utilizar essa combinação em pacientes. Contudo, se tem resultados *in vitro* animadores. A Plazomicina é uma droga derivada da sisomicina, que está em estudo, é um aminoglicosídeo e possui potente atividade *in vitro* sobre bactérias multirresistentes, abrangendo as que produzem a enzima KPC. E se apresentar resultados promissores desses estudos poderá ser incluída no tratamento contra Enterobactérias produtoras de KPC. Eravaciclina também é uma nova opção no tratamento pois também tem atividade contra produtores de KPC. Essa droga é similar à Tetraciclina, e vai agir para impedir mecanismos primários de resistência contra a mesma. Todavia, se necessitam de mais ensaios clínicos para seu uso ser completamente aprovado (PLAZAK; TAMMA; HEIL, 2018).

A associação entre Ceftazidima-Avibactam foi utilizada em um estudo de coorte retrospectivo. Esse estudo foi realizado em um hospital universitário na Espanha, e ocorreu em pacientes acometidos por infecções de *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC (KPC-Kp). As infecções predominantes foram: intra-abdominal, trato urinário, pneumonia, pele e tecidos moles. Como resultado do estudo, a combinação CAZ-AVI representou uma importante opção para infecções causadas por KPC-Kp (CASTÓN *et al.*, 2020).

Outra opção terapêutica para o manejo de infecções causadas por KPC é o Cefiderocol, que é uma cefalosporina siderófora parenteral que se encontra em fase II de desenvolvimento clínico e possui uma atividade potente contra enterobactérias resistentes a carbapenêmicos. E atua fazendo a inibição da síntese de parede celular bacteriana. Possui atividade contra bacilos gram-negativos igual e regularmente mais elevada a ceftazidima-avibactam e meropenem, tendo estabilidade contra β -lactamases de classe A, C e D de Ambler (ZHANEL *et al.*, 2019). Essa droga possui atividade *in vitro* maior sobre uma grande gama de bactérias gram-negativas, englobando cepas de enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos em confrontação com os antibióticos carbapenêmicos (ITO *et al.*, 2017).

Mais uma possível opção para tratamento de isolados é a Temocilina, que diferentemente de outros fármacos, foi desenvolvida há bastante tempo. É um derivado da Ticarcilina que atualmente está sendo utilizado contra Enterobactérias e possui atividade contra a enzima KPC. Tem sido proposto que esta droga pode ser usada em infecções do trato urinário (ITU) causadas por bactérias produtoras de KPC, de acordo com dados que mostram atividade contra esses isolados (TSAKRIS *et al.*, 2020). Esse antibiótico está liberado na Europa, Reino Unido, Bélgica, Alemanha e França. Existem estudos do mesmo sendo usado para combater bacteremias, infecções do trato urinário, infecções do trato respiratório inferior, infecções

abdominais, infecções do sistema nervoso central, entre outras. No entanto, mais dados são necessários para colocar esse fármaco como uma opção no lugar dos carbapenêmicos (LUPIA *et al.*, 2022).

3.5 Impacto da Enzima KPC na Terapia com Antibióticos

A emergência de Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (CRE) tem sido considerada um dos maiores problemas de saúde global que requerem ações imediatas e apropriadas. Mesmo assim, a disseminação global dessas bactérias está acelerando. As infecções por Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos possuem alto impacto na mortalidade, o que torna essas bactérias um problema ainda mais urgente. Portanto, o estabelecimento de tratamento antimicrobiano adequado e robusto é fortemente necessário (OTA; KAKU; YANAGIHARA, 2020). Os fatores de risco para infecções por Enterobactérias Resistentes a Carbapenêmicos têm sido amplamente investigados e servem como possíveis impulsionadores de uma terapia antimicrobiana adequada, visando melhorar a cura da infecção e reduzir a mortalidade (CANCELLI *et al.*, 2018).

Os carbapenêmicos são o último recurso para o tratamento de infecções bacterianas graves causadas por bactérias Gram-negativas Multirresistentes (MDR) pertencentes à família Enterobacteriaceae. Eles foram particularmente recomendados para o tratamento de infecções causadas por β -lactamases de Espectro Estendido (ESBLs), o que inevitavelmente levou ao aumento do consumo em muitos países. A consequência desse grande aumento no uso resultou em problemas de resistência em todo o mundo. Infelizmente, esse cenário está ameaçado pela disseminação avassaladora de Enterobactérias Resistentes a Carbapenêmicos (MOGHNIA; ROTIMI; AL-SWEIH, 2021). Por esse motivo, surtos nosocomiais de Enterobactérias Resistentes a Carbapenêmicos são frequentes em todo o mundo, levando a internações prolongadas e maiores taxas de mortalidade. Como essas múltiplas cepas resistentes podem adquirir resistência a quase todas as classes de antibióticos disponíveis na clínica, a seleção do tratamento antimicrobiano apropriado tornou-se difícil (NI *et al.*, 2016).

A resistência aos carbapenêmicos devido à produção de carbapenemase deixa médicos e pacientes com poucas opções de tratamento. Com poucas exceções, essas carbapenemases tornam as penicilinas, incluindo combinações de β -lactamase como Piperacilina-Tazobactam e cefalosporinas (incluindo cefepima) inativas, eliminando efetivamente todos os β -lactâmicos da consideração terapêutica, pelo menos no contexto da terapia autônoma (DOI; PATERSON, 2015). Estudos mostram que pacientes infectados com microrganismos resistentes aos

carbapenêmicos têm maior probabilidade de mortalidade do que aqueles infectados com microrganismos suscetíveis, possivelmente devido a antibióticos com atividade ineficaz ou inatividade contra essas bactérias (KHARAZMKIA et al., 2022).

Até o momento, o melhor manejo clínico das infecções por CRE não foi estabelecido, pois nunca foram realizados ensaios clínicos para estabelecer as melhores estratégias de tratamento. As CRE têm sido historicamente suscetíveis a Polimixinas, Tigeciclina ou Aminoglicosídeos (principalmente Gentamicina), e esses antibióticos são considerados as drogas de escolha para infecções causadas por essas bactérias. No entanto, recentemente foi relatada resistência a esses antibióticos, com taxas superiores a 35% em alguns casos (TRECARCHI; TUMBARELLO, 2017). Para evitar um aumento adicional de infecções por CRE em pacientes, melhorando as estratégias de prevenção de infecções, é importante resumir o conhecimento atual sobre Enterobactérias Resistentes a Carbapenêmicos em ambientes hospitalares (VAN LOON; VOOR IN 'T HOLT; VOS, 2018).

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura a respeito da resistência bacteriana causada pela enzima KPC em Enterobactérias. Para pesquisa dos artigos foram usados os seguintes descritores: Enterobacteriaceae, *Klebsiella pneumoniae*, Resistência bacteriana e *Klebsiella pneumoniae*-carbapenemase, em bases de dados eletrônicas como: PubMed, SciElo, LILACS, Science Direct e Google acadêmico. Foi realizada a seleção de 85 artigos originais, entre eles, publicações nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, publicados no período de 2015 a 2022. Posteriormente, fizemos a leitura dos seus resumos e, estando adequados, foram lidos integralmente. Ao fim, 48 artigos foram selecionados para presente revisão. E como critério de exclusão, artigos que estavam fora do período estabelecido, que abordavam diferentes mecanismos de resistência bacteriana ou outros tipos de betalactamases foram descartados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 48 artigos utilizados nesta revisão, ao todo, 14 foram usados no tópico resultados e discussão. Destes 14 estudos, 8 deles encontram-se na tabela de resultados e, posteriormente, foram mostrados novamente na discussão com a adição de mais 6 trabalhos, onde apenas um havia sido usado em um tópico anterior deste trabalho.

Título	Autores	Objetivo do Estudo	Principais Achados
Epidemiologia molecular de <i>Enterobacteriaceae</i> produtoras de KPC-2(não <i>Klebsiella pneumoniae</i>) isoladas do Brasil.	Tavares et al., (2015)	Examinar a epidemiologia molecular e o contexto do gene blaKPC em isolados de 9 espécies diferentes de <i>Enterobacteriaceae</i> em 9 estados do Brasil de 2009 à 2011.	O gene blaKPC foi detectado em 83 dos 387 isolados, representando 9 espécies de Enterobactérias. As principais foram <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> e <i>Escherichia coli</i> . Todos tinham a variante KPC-2. Os isolados foram não suscetíveis a pelo menos um dos carbapenêmicos testados, e dois isolados foram resistentes a todos antibióticos usados, exceto Tigeciclina (um não suscetível) e polimixina B. O transposon Tn4401 é descrito como sendo a origem do gene blaKPC aquisição e divulgação.

Detecção fenotípica e molecular do gene <i>blaKPC</i> em isolados clínicos de pacientes internados em hospitais de São Luís, MA, Brasil	Ribeiro et al., (2016)	O objetivo deste estudo foi caracterizar fenotipicamente e genotipicamente a suscetibilidade antibiótica aos carbapenêmicos de 297 isolados recuperados de amostras clínicas obtidas de pacientes internados em 16 hospitais de São Luís (Maranhão, Brasil).	As espécies mais isoladas foram <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>K. pneumoniae</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Os ensaios de suscetibilidade mostraram que a polimixina B foi ativa contra 89,3% dos isolados bacterianos. A <i>Acinetobacter spp.</i> e <i>K. pneumoniae</i> foram suscetíveis a amicacina e tigeciclina, e <i>Pseudomonas spp.</i> foram sensíveis à gentamicina e amicacina.
Caracterização e impacto clínico de infecção da corrente sanguínea causada por <i>Enterobacteriaceae</i> produtora de carbapenemase em sete países da América Latina.	Villegas et al., (2016)	Apresentar as características de pacientes com infecção da corrente sanguínea por <i>Enterobacteriaceae</i> produtoras de carbapenemases (CPE) em hospitais da América Latina e mostrar o impacto clínico na mortalidade e antibioticoterapia.	Foram 255 isolados no geral. Desses, apenas 53 eram de CPE e 44 abrigavam o gene <i>blaKPC</i> . Dentre os principais microrganismos encontrados no estudo se destacaram <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter spp</i> e <i>Serratia marcescens</i> . No grupo das CPE houve resistência ao ertapenem, imipenem e meropenem. Em contrapartida, os fármacos mais ativos foram colistina, tigeciclina e amicacina.
Fatores de risco e sobrevida de pacientes infectados com <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a	Cienfuegos-Gallet et al., (2019)	Avaliar os fatores de risco para resistência aos carbapenêmicos, estimar a associação entre	Dos 338 pacientes inscritos 49 foram infectados com CRKP (<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente

carbapenem em um cenário endêmico de KPC: um estudo de caso controle e coorte.		resistência aos carbapenêmicos e mortalidade por todas as causas em 30 dias, além de examinar se a mortalidade é mediada por terapia inadequada.	a carbapenêmicos). Os genes de carbapenemases detectados em CRKP foram KPC-3 e KPC-2. Os resultados destacaram o papel da duração da terapia prévia com meropenem e cefepime no surgimento de resistência aos carbapenem, bem como o papel do uso prévio de ciprofloxacina e catéteres urinários são importantes fatores de risco para infecção por CRKP em um cenário endêmico de KPC. Neste estudo, uma maior mortalidade por todas as causas em 30 dias foi encontrada em pacientes infectados com CRKP do que naqueles infectados com CSKP (<i>Klebsiella pneumoniae</i> suscetível a carbapenêmicos).
Meningite por <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KPC) produtora de carbapenemase por otite média crônica	Anwar et al., (2020)	Descrição de um caso incomum de meningite originada de otite média crônica causada por <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase e posterior resolução com antimicrobianos intravenosos de longa duração.	O paciente foi tratado com sucesso com antibióticos intravenosos de longa duração em terapia combinada.
Infecção da corrente sanguínea causada por KPC-Kp resistente a Ceftazimima-Avibactam: epidemiologia e caracterização	Gaibani et al., (2020)	Avaliar a incidência de resistência à Ceftazidima-Avibactam em cepas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> produtoras de KPC (KPC-Kp)	Para o estudo foram isoladas 120 cepas de CPE com diferentes tipos de carbapenemases. Dessas, 87,5% eram produtores de KPC.

genômica.		isoladas de pacientes com infecção da corrente sanguínea e caracterizar os mecanismos de resistência.	Dos 105 isolados de KPC-Kp 102 eram suscetíveis ao CAZ/AVI e três eram resistentes. Foi obtido o resultado que a resistência foi associada à deficiência de porina OmpK35-OmpK37 associada a uma variante OmpK36 em dois de três CAZ/AVI KPC-Kp resistentes. Duas cepas resistentes apresentaram também resistência a meropenem/vaborbactam, também com deficiência de porina.
Tratamento bem sucedido de infecção da corrente sanguínea por KPC-Kp resistente a Imipenem-Relebactam em um paciente hematológico	Gaibani et al., (2022)	Relato de um tratamento em um paciente hematológico infectado com uma <i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de KPC (KPC-Kp) resistente a Imipenem-Relebactam e Meropenem-Vaborbactam, porém, suscetível a Ceftazidima-Avibactam.	Evidencia o surgimento de resistência cruzada ao IMI-REL e MER-VAB em uma KPC-Kp de um paciente neutropênico. Os dados mostraram que uma terapia combinada de CAZ-AVI juntamente com gentamicina erradicou a infecção pela cepa com resistência cruzada. De acordo com estudos anteriores, os resultados confirmaram que a resistência a IMI-REL foi associada a um aumento do número de cópias <i>bla</i> KPC em uma cepa de deficiência de porina OmpK35 que abriga mutações de porina OmpK36.

Infecção pós-neurocirúrgica por <i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de KPC tratada com Meropenem-Vaborbactam: relato de caso	Choi et al., (2022)	Relato de um caso de infecção pós-neurocirúrgica e bacteremia causada por <i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de KPC tratada com Meropenem-Vaborbactam. .	A monoterapia com MEV foi associada à melhora microbiológica para infecção pós-neurocirúrgica e bacteremia causada por <i>K. pneumoniae</i> produtora de KPC .
---	---------------------	---	--

Uma combinação usada como opção terapêutica para tratamento de infecções com KPC a Ceftazidima-Avibactam foi utilizada no estudo proposto por CASTÓN *et al.*, (2020) como sendo uma boa opção para infecções KPC-Kp. Já no trabalho de GAIBANI *et al.*, (2020) mostra o achado de cepas resistentes a Ceftazidima-Avibactam em um país endêmico de KPC-Kp, e chamou a atenção para duas cepas das três resistentes também serem resistentes à combinação de Meropenem-Vaborbactam. A resistência estava relacionada à deficiência de porinas. Outro trabalho reforça a existência de resistência ao Ceftazidima-Avibactam e também ao Cefiderocol. HOBSON *et al.*, (2021) relata uma cepa resistente tanto a combinação Ceftazidima-Avibactam tanto ao Cefiderocol, que é uma droga com boa atividade contra produtores de KPC. Existe uma semelhança estrutural entre essas duas drogas que explica a resistência cruzada. O estudo mostra essa resistência presente em um isolado de KPC-31.

De acordo com o estudo de VILLEGAS *et al.*, (2016) que obteve 44 isolados com o gene *blaKPC*, os medicamentos mais ativos foram Colistina, Tigeciclina e Amicacina. O esquema de terapia combinada mais comum foi de Carbapenem + Colistina e Polimixina B. Já em um estudo de ZHANG *et al.*, (2021) foi descrita uma cepa CR-hvKP (*Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta resistente aos carbapenêmicos) produtora de KPC-2 que era resistente à Colistina. Onde o paciente foi tratado com Tigeciclina antes do desenvolvimento dessa resistência e, com resultados obtidos após estudo ficou comprovado que a pressão antibiótica da terapia com Tigeciclina levou ao desenvolvimento da resistência à Colistina por variados mecanismos e isso representa um problema sério para o manejo dessas infecções.

Outro caso de resistência cruzada foi relatado por GAIBANI *et al.*, (2022) onde foi encontrada envolvendo duas combinações de um inibidor de betalactamase e um antibiótico betalactâmico Imipenem-Relebactam e o Meropenem-Vaborbactam. Para erradicar essa infecção que estava presente em um paciente hematológico foi usada uma terapia com Ceftazidima-Avibactam juntamente com Gentamicina. Porém, posteriormente o paciente foi colonizado por cepas KPC-Kp sensíveis ao Imipenem-Relebactam e ao Meropenem-Vaborbactam. Um outro estudo de 2022 do mesmo autor informa o achado de resistência ao Imipenem-Relebactam, Meropenem-Vaborbactam e também a Ceftazidima-Avibactam. A resistência ao Meropenem-Vaborbactam foi associada a alguns mecanismos como a permeabilidade prejudicada por causa de mutações de porina com superexposição de β -lactamase e maior produção de bomba de efluxo. Já a resistência do Imipenem-Relebactam que apesar de ser mais comum em isolados com carbapenemases das classes B e D, foi encontrada

também em um isolado de KPC-3. E no caso do ceftazidima-avibactam a não suscetibilidade foi encontrada com maior frequência também em produtores de KPC-3.

Um estudo de caso-controle feito por CIENFUEGOS-GALLET *et al.*, (2019) que analisou pacientes de um hospital terciário obteve como principais fatores de risco para infecção por *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos o uso prévio de meropenem, ciprofloxacina, uso de cateter urinário, cateter venoso central e ventilação mecânica. Os genes de carbapenemases detectados em CRKP (*Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemase) foram KPC-3 e KPC-2. Em outro estudo de WANG *et al.*, (2020) foram identificados isolados de CRKP que abrigavam o gene KPC. Alguns fatores de risco foram relatados como: uso prévio de antibióticos no último mês, incluindo o uso de β -lactâmicos com inibidores de β -lactamase, cefalosporinas e fluoroquinolonas, permanência na UTI e uso de cateter uretral.

Em um relato de caso, CHOI *et al.*, (2022) mostrou que a monoterapia realizada com Meropenem-Vaborbactam foi associada à uma melhora em um quadro de infecção pós-neurocirurgia por *Klebsiella pneumoniae*-carbapenemase. A leucocitose que atingiu o pico um dia antes do início do Meropenem-Vaborbactam se resolveu nas 48 horas seguintes. O Meropenem-Vaborbactam foi administrado de forma intravenosa 2g a cada 12 horas por 3 horas. Posteriormente, o tratamento foi mudado para Ceftazidima-Avibactam, resultando em 12 dias de Ceftazidima-Avibactam durante a internação e um total de 37 dias com o agente ativo. Outra pesquisa com o intuito de explorar o desempenho de Meropenem-Vaborbactam mostrou que 37 adultos hospitalizados receberam Meropenem-Vaborbactam para infecção por KPC-Kp. Todas as infecções foram adquiridas no hospital, quase 90% foram infecções da corrente sanguínea ou do trato respiratório inferior e 70% foram diagnosticadas em UTI. Todos os 37 isolados foram resistentes a Penicilinas, Cefalosporinas de espectro estendido, Ciprofloxacina e Meropenem, e 22 foram resistentes a Ceftazidima-Avibactam. Todos apresentaram suscetibilidade *in vitro* ao Meropenem-Vaborbactam. A duração média do tratamento foi de 13,5 dias. O estudo também mostra que em mais de 60% dos casos, o regime Meropenem-Vaborbactam incluiu pelo menos 48h de tratamento com um ou mais outros agentes antibacterianos ativos. A cura clínica foi observada em 28 dos 37 casos, e 25 dessas curas foram confirmadas microbiologicamente TUMBARELLO *et al.*, (2022).

Neste outro relato de caso ANWAR *et al.*, (2020), foi descrito um quadro de meningite decorrente de uma infecção ascendente de uma possível otite média crônica, que foi tratada com Ceftazidima-Avibactam e obtiveram ótimos resultados clínicos. Inicialmente, o tratamento foi realizado com Vancomicina e Cefepima. Quando foi observado o crescimento de bastonetes gram-negativos a Cefepima foi trocada por Meropenem. Quando as hemoculturas iniciais de

LCR resultaram em *Klebsiella Pneumoniae*-carbapenemase, a antibioticoterapia foi alterada para Polimixina e Ceftazidima-Avibactam que continuaram após a alta hospitalar. No estudo de YASMIN *et al.*, (2020), foi apresentado um caso semelhante de meningite pós-neurocirurgia onde o uso de Ceftazidima-Avibactam e Amicacina foi apoiado e trouxe resultados clínicos positivos. O paciente foi tratado inicialmente de forma empírica com Meropenem e Vancomicina. Quando as culturas coletadas identificaram o crescimento de *Klebsiella pneumoniae*-carbapenemase, a terapia foi alterada para Meropenem-Vaborbactam. Após 10 dias de terapia com Meropenem-Vaborbactam, foi substituída por Ceftazidima-Avibactam e a Amicacina foi administrada por via intratecal. O Ceftazidima-Avibactam foi administrado em 2,5g durante 2 horas a cada 8 horas. Todas as culturas de acompanhamento foram negativas e houve melhora clínica gradual. A PCR e o sequenciamento de genoma completo mostraram que o isolado portava o gene *blaKPC-3*. A experiência clínica com Ceftazidima-Avibactam no tratamento de infecções do sistema nervoso central é pouco relatada, tornando um composto com farmacocinética no SNC indefinida.

Em um estudo de TAVARES *et al.*, (2015) realizado no Brasil com a finalidade de avaliar a epidemiologia molecular do gene *blaKPC*, foram coletadas 387 amostras isoladas de pacientes clínicos e todos os isolados não eram pertencentes à espécie *Klebsiella* e não suscetível aos carbapenêmicos testados no estudo. O gene *blaKPC* foi encontrado em 83 das 387 amostras isoladas, representando 9 espécies de Enterobacteriaceae. E todos os isolados tinham a variante KPC-2. As espécies em específico eram *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Pantoea agglomerans*, *Providencia stuartii*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens* e *Morganella morganii*. Como esperado, houve altas taxas de resistência à maioria dos antimicrobianos testados, sendo a Gentamicina e a Amicacina os antimicrobianos com as menores taxas de resistência. Aproximadamente 47% dos isolados não foram suscetíveis a Tigeciclina. Em relação a polimixinas B, 16,5% de resistência foi aparente, excluindo espécies intrinsecamente resistentes. Outra pesquisa também realizada no Brasil constatou que o gene *blaKPC* foi detectado em *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *E. cloacae*, *Raoultella planticola*, *R. ornithinolytica* e *Pantoea* sp. Um teste de suscetibilidade foi realizado em 297 cepas bacterianas. O teste de suscetibilidade e as concentrações inibitórias mínimas (CIM) das espécies bacterianas indicaram que os membros da família Enterobacteriaceae apresentam CIMs elevadas para a maioria dos antibióticos testados, exceto Polimixina. Para o Meropenem e Imipenem, uma CIM de >32 µg/ml foi detectada para todas as cepas de *K. pneumoniae*. Além disso, foram observados baixos percentuais de resistência à Amicacina para a maioria das cepas.

Isolados de *K. pneumoniae* foram suscetíveis a Amicacina e Tigeciclina. Foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre o gene *blaKPC* e as espécies bacterianas. O gene *blaKPC* foi detectado em 100 dos 297 isolados avaliados no estudo, incluindo espécies de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* e *Acinetobacter* RIBEIRO *et al.*, (2016).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os achados nos artigos analisados ao decorrer deste trabalho, é possível compreender a importância do monitoramento de casos de pacientes com infecções por bactérias produtoras da enzima KPC, que se tornaram resistentes a variadas terapias antimicrobianas. Foi possível também analisar os fatores de risco para o acometimento de cepas com a enzima KPC, e discorrer sobre o atual tratamento que vem sendo utilizado nesses casos. Entretanto, algumas drogas ainda encontram-se em testes iniciais antes de poderem serem utilizadas, já algumas que vinham representando uma terapia eficaz acabaram se tornando ineficazes. Com isso, sabemos da importância de novas pesquisas serem realizadas com o intuito de estabelecer um protocolo padrão para o tratamento de Enterobactérias que produzem a enzima KPC e monitorar outras espécies de bactérias que carregam o gene *blaKPC*. Portanto, concluímos que o impacto da enzima *Klebsiella pneumoniae*-carbapenemase em infecções causadas por Enterobactérias, é que essa família representa um grande risco para a saúde devido a sua grande capacidade de resistência e dificuldade do manejo clínico nos pacientes infectados, pois muitas vezes o tratamento não ocorre de forma efetiva.

REFERÊNCIAS

- ALVIM, A. L. S.; COUTO, B. R. G. M.; GAZZINELLI, A. Perfil epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por Enterobactérias produtoras de Carbapenemase. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 53, 4 jul. 2019.
- ANWAR, S. et al. Carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC) meningitis from chronic otitis media. **IDCases**, v. 22, p. e00963, 1 jan. 2020.
- BARAN, I.; AKSU, N. Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a tertiary-level reference hospital in Turkey. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 15, p. 20, 6 abr. 2016.
- BOUZA, E. The role of new carbapenem combinations in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. Suppl 4, p. iv38–iv45, 21 nov. 2021.
- BUSH, K.; BRADFORD, P. A. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 2, p. e00047-19, 18 mar. 2020.
- CANCELLI, F. et al. Role of Double-Carbapenem Regimen in the Treatment of Infections due to Carbapenemase Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Single-Center, Observational Study. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 2785696, 18 nov. 2018.
- CASTÓN, J. J. et al. Ceftazidime-avibactam in the treatment of infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: factors associated with clinical efficacy in a single-center cohort. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 3, p. 106075, 1 set. 2020.
- CHOI, S. et al. A Post-Neurosurgical Infection due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Treated with Meropenem-Vaborbactam: A Case Report. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 122, p. 1041–1043, 1 set. 2022.
- CIENFUEGOS-GALLET, A. V. et al. Risk factors and survival of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a KPC endemic setting: a case-control and cohort study. **BMC infectious diseases**, v. 19, n. 1, p. 830, 7 out. 2019.
- DE ANGELIS, G. et al. Molecular Mechanisms, Epidemiology, and Clinical Importance of β -Lactam Resistance in Enterobacteriaceae. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 14, p. 5090, 18 jul. 2020.
- DOI, Y.; PATERSON, D. L. Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 36, n. 1, p. 74–84, fev. 2015.

DOS SANTOS, W. M.; SECOLI, S. R. Economic burden of inpatients infected with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase. **Einstein**, v. 17, n. 4, p. eGS4444, [s.d.].

DURANTE-MANGONI, E.; ANDINI, R.; ZAMPINO, R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 8, p. 943–950, 1 ago. 2019.

GAIBANI, P. et al. Bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* resistant to ceftazidime/avibactam: epidemiology and genomic characterization. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 26, n. 4, p. 516.e1-516.e4, abr. 2020. I'm

GAIBANI, P. et al. Successful Treatment of Bloodstream Infection due to a KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Resistant to Imipenem/Relebactam in a Hematological Patient. **Microorganisms**, v. 10, n. 4, p. 778, 5 abr. 2022.

GHASEMNEJAD, A.; DOUDI, M.; AMIRMOZAFARI, N. Evaluation of Modified Hodge Test as a Non-molecular Assay for Accurate Detection of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. **Polish Journal of Microbiology**, v. 67, n. 3, p. 291–295, set. 2018.

HANSEN, G. T. Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance Among Enterobacterales and Other Gram-Negative Bacteria. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 10, n. 1, p. 75–92, mar. 2021.

HOBSON, C. A. et al. Cross-resistance to cefiderocol and ceftazidime-avibactam in KPC β -lactamase mutants and the inoculum effect. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 27, n. 8, p. 1172.e7-1172.e10, ago. 2021.

IOVLEVA, A.; DOI, Y. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. **Clinics in laboratory medicine**, v. 37, n. 2, p. 303–315, jun. 2017.

ITO, A. et al. In Vitro Antibacterial Properties of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 1, p. e01454-17, 21 dez. 2017.

KHARAZMKIA, A. et al. Prevalence of KPC-producing bacteria in negative gram of clinical samples obtained from patients. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 77, p. 103690, 1 maio 2022.

KOPOTSA, K.; OSEI SEKYERE, J.; MBELLE, N. M. Plasmid evolution in carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a review. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1457, n. 1, p. 61–91, 2019.

LUPIA, T. et al. Temocillin: Applications in Antimicrobial Stewardship as a Potential Carbapenem-Sparing Antibiotic. **Antibiotics**, v. 11, n. 4, p. 493, abr. 2022.

MCLEAN, K. et al. Improved Species-Level Clinical Identification of Enterobacteriaceae through Broad-Range dnaJ PCR and Sequencing. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 57, n. 11, p. e00986-19, nov. 2019.

MOGHNIA, O. H.; ROTIMI, V. O.; AL-SWEIH, N. A. Monitoring antibiotic resistance profiles of faecal isolates of Enterobacteriaceae and the prevalence of carbapenem-resistant isolates among food handlers in Kuwait. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 25, p. 370–376, 1 jun. 2021.

NI, W. et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. **Medicine**, v. 95, n. 11, p. e3126, 18 mar. 2016.

OTA, K.; KAKU, N.; YANAGIHARA, K. Efficacy of meropenem and amikacin combination therapy against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* mouse model of pneumonia. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 26, n. 12, p. 1237–1243, 1 dez. 2020.

PANCOTTO, L. R. et al. Performance of rapid tests for carbapenemase detection among Brazilian Enterobacteriaceae isolates. **Brazilian Journal of Microbiology: [publication of the Brazilian Society for Microbiology]**, v. 49, n. 4, p. 914–918, dez. 2018.

PAULA, A. J. F. DE et al. Ocorrência de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) e implicações na evolução do paciente. **Journal of Infection Control**, v. 9, n. 1, p. 43–46, 19 abr. 2020.

PLAZAK, M. E.; TAMMA, P. D.; HEIL, E. L. The antibiotic arms race: current and emerging therapy for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) - producing bacteria. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 19, n. 18, p. 2019–2031, 12 dez. 2018.

PORRECA, A. M.; SULLIVAN, K. V.; GALLAGHER, J. C. The Epidemiology, Evolution, and Treatment of KPC-Producing Organisms. **Current Infectious Disease Reports**, v. 20, n. 6, p. 13, 5 maio 2018.

RIBEIRO, P. C. S. et al. Phenotypic and molecular detection of the bla KPC gene in clinical isolates from inpatients at hospitals in São Luis, MA, Brazil. **BMC infectious diseases**, v. 16, n. 1, p. 737, 7 dez. 2016.

RODRÍGUEZ-BAÑO, J. et al. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 31, n. 2, p. e00079-17, abr. 2018.

SIVA, E. L. DA et al. KLEBSIELLA PNEUMONIAE CARBAPENAMASE (KPC): BACTÉRIA MULTIRRESISTENTE A ANTIBIÓTICOS. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, 10 abr. 2019.

SUAY-GARCÍA, B.; PÉREZ-GRACIA, M. T. Present and Future of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections. **Antibiotics (Basel, Switzerland)**, v. 8, n. 3, p. E122, 19 ago. 2019.

TAVARES, C. P. et al. Molecular epidemiology of KPC-2-producing Enterobacteriaceae (non-Klebsiella pneumoniae) isolated from Brazil. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 82, n. 4, p. 326–330, ago. 2015.

TRECARICHI, E. M.; TUMBARELLO, M. Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. **Virulence**, v. 8, n. 4, p. 470–484, 19 maio 2017.

TSAKRIS, A. et al. Activity of temocillin against KPC-producing Enterobacteriaceae clinical isolates. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 1, p. 105843, 1 jan. 2020.

TUMBARELLO, M. et al. Compassionate use of meropenem/vaborbactam for infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae: a multicentre study. **JAC-antimicrobial resistance**, v. 4, n. 1, p. dlac022, mar. 2022.

VAN DUIN, D.; DOI, Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. **Virulence**, v. 8, n. 4, p. 460–469, 19 maio 2017.

VAN LOON, K.; VOOR IN 'T HOLT, A. F.; VOS, M. C. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 1, p. e01730-17, jan. 2018.

VERA-LEIVA, A. et al. KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemase, main carbapenemase in Enterobacteriaceae. **Revista chilena de infectología**, v. 34, n. 5, p. 476–484, out. 2017.

VILLEGAS, M. V. et al. Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Seven Latin American Countries. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, p. e0154092, 22 abr. 2016.

WANG, C. et al. Use of Monte Carlo simulation to optimize antibiotic selection for bloodstream infections caused by Enterobacteriaceae in Shandong Province, China. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 97, n. 2, p. 115039, 1 jun. 2020.

YASMIN, M. et al. Using Therapeutic Drug Monitoring to Treat KPC-Producing Klebsiella pneumoniae Central Nervous System Infection With Ceftazidime/Avibactam. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 9, p. ofaa349, 1 set. 2020.

- ZHANEL, G. G. et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. **Drugs**, v. 79, n. 3, p. 271–289, fev. 2019.
- ZHANG, Y. et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Report from the China CRE Network. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 2, p. e01882-17, fev. 2018.
- ZHANG, Y. et al. Emergence of Colistin Resistance in Carbapenem-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Under the Pressure of Tigecycline. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 756580, 1 dez. 2021.