



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Giovana Grando

**Perfil de sensibilidade e mecanismos de resistência aos beta-lactâmicos em
*Klebsiella pneumoniae***

FLORIANÓPOLIS

2025

Giovana Grando

Perfil de sensibilidade e mecanismos de resistência aos beta-lactâmicos em
Klebsiella pneumoniae

Trabalho de Conclusão do Curso submetido ao curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Jussara Kasuko Palmeiro.

FLORIANÓPOLIS

2025

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.
Dados inseridos pelo próprio autor.

Grando, Giovana

Perfil de sensibilidade e mecanismos de resistência aos
beta-lactâmicos em *Klebsiella pneumoniae* / Giovana Grando ;
orientadora, Jussara Kasuko Palmeiro, 2025.

61 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2025.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Resistência aos antimicrobianos. 3.
Enterobacterales. 4. Beta-lactâmicos. 5. Beta-lactamases.
I. Palmeiro, Jussara Kasuko. II. Universidade Federal de
Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Giovana Grando

**Perfil de sensibilidade e mecanismos de resistência aos beta-lactâmicos em
*Klebsiella pneumoniae***

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel e aprovado em sua forma final pelo Curso de graduação em Farmácia.

Centro de Ciências da Saúde, 01 de julho de 2025.



Coordenação do Curso

Banca examinadora



Prof^a. Dr^a. Jussara Kasuko Palmeiro
Orientadora



Prof^a. Dr^a. Ana Carolina Rabello de Moraes
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof^a. Dr^a. Iara Fabrícia Kretzer
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2025.

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente a todos os meus professores, tanto das escolas em que estudei quanto da UFSC, por terem sido fundamentais na minha formação como pessoa e como futura profissional. Em especial, gostaria de agradecer à professora Iara, à professora Cleonice e à professora Ana Carolina por aceitarem compor a banca avaliadora e por toda a admiração que tenho por seus trabalhos. Deixo um agradecimento à professora Jussara, pela orientação e apoio na realização deste trabalho. Sou infinitamente grata à educação de qualidade que recebi dos professores da UFSC, e às oportunidades que a universidade me proporcionou ao longo dos últimos anos.

Agradeço aos meus pais pelo apoio e parceria em cada etapa da minha vida. Obrigada, mãe, por ser a primeira mulher da família a se formar, e por me mostrar a importância de estudar e seguir com coragem o caminho que se deseja. Obrigada, pai, por me ensinar que a vida não é estática, e sempre haverá espaço para mudar de rota. Amo vocês. Obrigada por todas as pizzas, trilhas, shows, viagens e por me fazerem rir diariamente. Por falar em risadas, também quero agradecer à minha amiga de longa data Malú, pelas “crisis de riso más intensas de 2025”, pelos cafés e pelos brechós, deixando meu semestre infinitamente mais leve e divertido.

Agradeço à equipe do LACEN/SC, que dedicou parte do tempo em meio à jornada de trabalho intensa para me oferecer suporte e tantos aprendizados durante o estágio final. Seu trabalho foi essencial para essa trajetória, e sou profundamente grata por isso. Também agradeço aos meus colegas de faculdade que compartilharam comigo risadas, sofrimentos, trabalhos em grupo, estágios e outros momentos ao longo do curso. Obrigada a todos que, de algum modo, fizeram parte da minha trajetória no curso, tanto nos dias leves quanto nos momentos mais desafiadores.

E, por fim (mas não menos importante), agradeço às minhas gatinhas, Ágata e Sukita. Mesmo sem saberem ler, estiveram ao meu lado em diversos momentos enquanto eu escrevia este trabalho, então merecem meu agradecimento mais do que ninguém.

"Drug resistance follows the drug like a faithful shadow"

(Paul Ehrlich, [s.d.])¹

¹ *"A resistência aos medicamentos acompanha o medicamento como uma sombra fiel." (Paul Ehrlich, [s.d.])*

RESUMO

Klebsiella pneumoniae é um patógeno oportunista frequentemente associado a infecções hospitalares e comunitárias, como infecções do trato urinário, infecções em feridas cirúrgicas, pneumonia, meningite e sepse. Esse microrganismo está incluído no grupo de prioridade crítica da Lista de Patógenos Bacterianos Prioritários da OMS, de 2024, em especial devido à resistência aos carbapenêmicos e às cefalosporinas de terceira geração. *Klebsiella pneumoniae* pode apresentar diversos mecanismos de resistência aos beta-lactâmicos, que comprometem a eficácia terapêutica desse grupo de antimicrobianos, tornando-se um risco crescente à saúde pública no mundo todo, dado o aumento significativo de isolados multirresistentes, extensivamente e até pan-resistentes. Diante disso, novas alternativas terapêuticas vêm sendo estudadas, incluindo combinações de beta-lactâmicos com inibidores de beta-lactamases e novos agentes como cefiderocol. Este trabalho tem como objetivo elaborar uma revisão narrativa sobre os mecanismos de resistência mais prevalentes de *Klebsiella pneumoniae* aos beta-lactâmicos, clássicos e novos, realizando uma análise relacionando a presença do mecanismo de resistência com o perfil de sensibilidade. Para isso, foram pesquisados artigos nas bases de dados PubMed®, ScienceDirect® e Cochrane Library®, utilizando descritores específicos do DeCS/MeSH. Os resultados apontam que a resistência mediada por beta-lactamases, especialmente ESBL e carbapenemases como KPC e MBL, é um dos principais desafios na antibioticoterapia contra *Klebsiella pneumoniae*. Além disso, as alterações em porinas como OmpK35 e OmpK36, a hiperexpressão da bomba de efluxo do tipo AcrAB-TolC e as mutações nos sistemas de captação de ferro representam mecanismos que também contribuem significativamente para a resistência aos beta-lactâmicos. Dessa forma, a análise do perfil de sensibilidade apresentado neste trabalho estabelece a relação entre os principais mecanismos de resistência em *Klebsiella pneumoniae* e o comprometimento da eficácia dos beta-lactâmicos clássicos e novos, podendo contribuir na prática laboratorial quanto à interpretação do teste de sensibilidade aos antimicrobianos que tem sido cada vez mais desafiadora.

Palavras-chave: *Enterobacterales*; resistência aos antimicrobianos; beta-lactâmicos; beta-lactamases.

ABSTRACT

Klebsiella pneumoniae is an opportunistic pathogen frequently associated with hospital and community infections, such as urinary tract infections, surgical wound infections, pneumonia, meningitis, and septicemia. This microorganism is included in the critical priority group of the WHO Priority Bacterial Pathogens List (2024), particularly due to its resistance to carbapenems and third-generation cephalosporins. *Klebsiella pneumoniae* can exhibit various resistance mechanisms to beta-lactams, compromising their therapeutic efficacy and posing an increasing risk to global public health due to the significant rise in multidrug-resistant, extensively drug-resistant and even pan-resistant isolates. In response to these resistance mechanisms, new therapeutic alternatives are being studied, including combinations of beta-lactams with beta-lactamase inhibitors and novel agents such as cefiderocol. This study aims to conduct a narrative review of the most prevalent resistance mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* to classical and novel beta-lactam antimicrobials, analyzing the correlation between the presence of resistance mechanisms and the susceptibility profile. To achieve this, articles were retrieved from the PubMed[®], ScienceDirect[®], and Cochrane Library[®] databases using specific DeCS/MeSH descriptors. The results indicate that beta-lactamase-mediated resistance, particularly ESBLs and carbapenemases such as KPC and MBLs, represents one of the main challenges in antibiotic therapy against *Klebsiella pneumoniae*. Additionally, the alterations in porins OmpK35 and OmpK36, the overexpression of the AcrAB-TolC efflux pump and mutations in iron uptake systems are mechanisms that also significantly contribute to beta-lactam resistance. Thus, the susceptibility profile analysis presented in this study establishes the link between the main resistance mechanisms in *Klebsiella pneumoniae* and the compromised efficacy of both classical and novel beta-lactams, potentially contributing to laboratory practice by supporting the interpretation of antimicrobial susceptibility testing, which has become increasingly challenging.

Keywords: *Enterobacteriales*; antimicrobial resistance; beta-lactams; beta-lactamases.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Pontuações totais de 3GCR <i>Klebsiella pneumoniae</i> e CR <i>Klebsiella pneumoniae</i> na Lista de Patógenos Prioritários da OMS de 2024.....	19
Figura 2 - Atributos de <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente às cefalosporinas de terceira geração segundo a Lista de Patógenos Prioritários da OMS (2024).....	20
Figura 3 - Atributos de <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente aos carbapenêmicos segundo a Lista de Patógenos Prioritários da OMS (2024).....	20
Figura 4 - Estimativas das porcentagens de isolados de <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistentes às cefalosporinas de 3ª geração por país, em 2019.....	21
Figura 5 - Estimativas das porcentagens de isolados de <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistentes a carbapenêmicos por país, em 2019.....	21
Figura 6 - Representação esquemática dos fatores de virulência de <i>Klebsiella pneumoniae</i> ...	23
Figura 7 - Estrutura do anel beta-lactâmico e variações estruturais associadas aos principais grupos de antimicrobianos beta-lactâmicos.....	26
Figura 8 - Exemplos de estruturas químicas das principais classes de beta lactâmicos.....	26
Figura 9 - Estruturas químicas dos inibidores de beta-lactamases.....	27
Figura 10 - Mecanismos de transferência de elementos genéticos móveis.....	30
Figura 11 - Mecanismos que conferem resistência aos beta-lactâmicos em <i>Klebsiella pneumoniae</i>	31
Figura 12 - Estrutura das porinas OmpK35 e OmpK36 de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	34
Figura 13 - Estrutura da bomba de efluxo AcrAB-TolC.....	36
Figura 14 - Mecanismo de ação do cefiderocol.....	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Antimicrobianos beta-lactâmicos contra <i>Klebsiella pneumoniae</i> e seus principais mecanismos de resistência.....	32
Quadro 2 - Principais beta-lactamases em <i>Klebsiella pneumoniae</i>	38
Quadro 3 - Atividade esperada de BLIs frente às principais beta-lactamases em <i>Klebsiella pneumoniae</i>	48
Quadro 4 - Espectro antimicrobiano esperado para beta-lactâmicos clássicos e novos, incluindo BL/BLIs, frente aos principais mecanismos de resistência em <i>Klebsiella pneumoniae</i> quando presentes isoladamente.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3GCR	Resistente às cefalosporinas de terceira geração
ACT	Cefalosporinase tipo AmpC
AmpC	Beta-lactamase de classe C
ARG	Gene de resistência aos antimicrobianos
BL/BLI	Beta-lactâmico com inibidor de beta-lactamases
BLI	Inibidor de beta-lactamases
BrCAST	Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos
CarbA	Carbapenemase de classe A
CarbB	Carbapenemase de classe B
CIM	Concentração inibitória mínima
CMY	Cefamicinase tipo AmpC
CR	Resistente aos carbapenêmicos
CTX-M	Beta-lactamase que hidrolisa cefotaxima
D-Ala-D-Ala	D-Alanil-D-Alanina
DBO	Diazabicycloctanos
DHA	Beta-lactamase tipo AmpC DHA
ESBL	Beta-lactamase de espectro estendido
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Enterobacter</i> spp.
EUCAST	Comitê Europeu de Testes de Sensibilidade Antimicrobiana
FOX	Beta-lactamase tipo AmpC FOX
GES	Guiana beta-lactamase de espectro estendido
Hv-CRKP	<i>Klebsiella pneumoniae</i> hipervirulenta resistente a carbapenêmicos
HvKP	<i>Klebsiella pneumoniae</i> hipervirulenta
IM	Membrana interna
IMP	Imipenemase
ITU	Infecção do trato urinário
KPC	<i>Klebsiella Pneumoniae</i> Carbapenemase
LPS	Lipopolissacarídeo
MBL	Metalo-beta-lactamase
MDR	Multirresistentes
MGE	Elemento genético móvel

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MOX	Beta-lactamase tipo AmpC MOX
NDM	Metalo-beta-lactamase de Nova Deli
OM	Membrana externa
Omp	Proteínas de membrana externa
OMS / WHO	Organização Mundial da Saúde / <i>World Health Organization</i>
OMV	Vesículas da membrana externa
OXA	Oxacilinase
pAmpC	AmpC plasmidial
PBP	Proteína ligadora de penicilina
PDR	Pan-resistência
PER	Beta-lactamase de espectro estendido resistente de <i>Pseudomonas</i>
PG	Peptidoglicano
RND	Divisão celular de nodulação de resistência
SFO	<i>Serratia fonticola</i> beta-lactamase
SHV	Beta-lactamase sulfidril variável
TEM	Temoneira beta-lactamase
TLA	<i>Tlhuicas Indians</i> beta-lactamase
TLR4	Receptor Toll-Like 4
VEB	Beta-lactamase de espectro estendido vietnamita
VIM	Metalo-beta-lactamase codificada por integron de Verona
XDR	Extensivamente resistente

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 JUSTIFICATIVA.....	14
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 OBJETIVO GERAL.....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3 METODOLOGIA.....	18
4 REVISÃO NARRATIVA.....	19
4.1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> : RELEVÂNCIA CLÍNICA, EPIDEMIOLOGIA, ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E FATORES DE VIRULÊNCIA.....	19
4.2 TERAPIA COM USO DE BETA-LACTÂMICOS CONTRA <i>Klebsiella pneumoniae</i>	25
4.3 PRINCIPAIS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AOS BETA-LACTÂMICOS EM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	28
4.3.1 Alterações em porinas.....	33
4.3.2 Hiperexpressão de bombas de efluxo.....	35
4.3.3 Produção de beta-lactamases.....	38
4.3.3.1 Classe A.....	39
4.3.3.2 Classe B.....	42
4.3.3.3 Classe C.....	44
4.3.3.4 Classe D.....	45
4.3.4 Mutações que afetam o transporte de ferro.....	46
4.3.5 Atividade dos beta-lactâmicos e dos inibidores de beta-lactamases frente aos principais mecanismos de resistência em <i>Klebsiella pneumoniae</i>.....	47
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52
REFERÊNCIAS.....	54

1 INTRODUÇÃO

A resistência aos antimicrobianos representa uma ameaça grave à saúde pública, tanto em infecções bacterianas adquiridas em ambientes hospitalares, quanto aquelas adquiridas na comunidade (WHO, 2012; WHO, 2023). Ao longo das últimas décadas, esse problema tem se intensificado progressivamente, a ponto de infecções anteriormente consideradas banais se tornarem uma ameaça à vida. Foi estimado que aproximadamente 4,95 milhões de mortes estavam associadas à resistência bacteriana aos antimicrobianos em 2019 (Murray *et al.*, 2022 *apud* WHO, 2023). Esse cenário tem provocado consequências significativas para a saúde coletiva e para a economia, refletidas nas taxas de morbidade e mortalidade, no aumento dos custos com diagnóstico e tratamento, e na redução da produtividade de indivíduos em idade economicamente ativa (WHO, 2012; WHO, 2023).

A resistência crescente aos antimicrobianos afeta países de todas as regiões e níveis de renda, mesmo assim, suas consequências são intensificadas pela pobreza e desigualdade, já que os países de média e baixa renda são os mais afetados (WHO, 2023). Ainda, com as infecções se tornando mais difíceis de tratar, os riscos associados a procedimentos médicos, como cirurgias, aumentam significativamente (WHO, 2023). Dessa forma, outra consequência é o ônus psicossocial, envolvendo dor, impactos emocionais e comprometimento da qualidade de vida, que são aspectos difíceis de mensurar, principalmente diante da incerteza quanto à eficácia terapêutica (WHO, 2012; WHO, 2023).

Klebsiella pneumoniae, da ordem *Enterobacterales*, é um patógeno oportunista frequentemente associado ao ambiente hospitalar, afetando principalmente indivíduos imunocomprometidos (Podschun; Ullmann, 1998). Apesar de fazer parte da microbiota normal do trato gastrointestinal e respiratório, essa bactéria pode causar uma variedade de infecções, como infecções do trato urinário (ITUs), infecções em feridas cirúrgicas, pneumonia, meningite e sepse (Podschun; Ullmann, 1998). Além de ser uma das espécies mais clinicamente relevantes em ambiente hospitalar, *K. pneumoniae* tem se tornado um risco crescente à saúde pública no mundo todo devido ao aumento significativo da multirresistência (MDR), caracterizada pela resistência a três ou mais classes de antimicrobianos (Effah *et al.*, 2020; Magiorakos *et al.*, 2012). Ainda, essa espécie pode apresentar perfis mais preocupantes, como a resistência extensiva (XDR), definida pela resistência a quase todas as classes de agentes antimicrobianos aprovados, e a pan-resistência (PDR), que

corresponde à resistência a todos os antimicrobianos disponíveis (Effah *et al.*, 2020; Magiorakos *et al.*, 2012).

Estima-se que as infecções por *K. pneumoniae* associadas à resistência aos antimicrobianos foram responsáveis por mais de 600.000 mortes no mundo em 2019 (Murray *et al.*, 2022). Ainda, essa espécie pertence ao grupo de patógenos de acrônimo ESKAPE, que reúne as principais bactérias causadores de infecções nosocomiais em nível global, tornando esse microrganismo uma questão de grande relevância em ambientes hospitalares (Santajit; Indrawattana, 2016). Consoante a isso, a bactéria está categorizada no grupo de prioridade crítica da Lista de Patógenos Bacterianos Prioritários da OMS, de 2024, em especial devido à resistência aos carbapenêmicos e às cefalosporinas de terceira geração (WHO, 2024).

Essa lista foi elaborada a partir de um processo sistemático de priorização por Análise de Decisão Multicritério, considerando os seguintes critérios: mortalidade, incidência global, impacto de saúde não-fatal, tendência de resistência, transmissibilidade, possibilidade de prevenção em ambientes de saúde e na comunidade, tratabilidade e existência de opções terapêuticas em desenvolvimento (pipeline) (WHO, 2024). Nesse contexto, *K. pneumoniae* está presente duas vezes no grupo de prioridade crítica da lista, ocupando a primeira posição quando avaliada pelo perfil de resistência aos carbapenêmicos e a sexta posição com o perfil de resistência às cefalosporinas de terceira geração (WHO, 2024).

Assim, infecções causadas por *K. pneumoniae* representam um grande desafio, tendo em vista o crescente número de cepas epidêmicas de alta resistência pelo mundo (Navon-Venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017). Diante disso, as opções de tratamento com penicilinas, monobactâmicos, cefalosporinas e carbapenêmicos podem ser restringidas, já que os genes responsáveis pela produção de enzimas beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) e de carbapenemases são extensivamente propagados por meio de plasmídeos e transposons (Navon-Venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017). Essa ampla disseminação da resistência tem impacto significativo no tempo de hospitalização, na morbidade, na mortalidade e nos custos dos sistemas de saúde em todo o mundo (Navon-Venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017).

1.1 JUSTIFICATIVA

A resistência aos antimicrobianos é um problema global crescente de saúde pública. O número total de mortes atribuídas à resistência aos antimicrobianos aumentou de 1,06 milhão por ano em 1990 para 1,14 milhão em 2021, segundo estimativa publicada na revista

científica *The Lancet* (Ceci, 2025; Naghavi *et al.*, 2024). Além disso, o artigo apresentou projeções que apontam que, até 2050, as mortes causadas por bactérias resistentes seguirão em crescimento em todas as regiões do mundo, e esse avanço ocorrerá em uma velocidade mais acelerada do que a observada nas últimas décadas (Ceci, 2025; Naghavi *et al.*, 2024). O cenário previsto para 2050 indica que as mortes anuais por infecções bacterianas resistentes a antimicrobianos devem chegar a 1,91 milhão, caso não sejam implementadas medidas de contenção (Naghavi *et al.*, 2024). Ainda, o artigo evidencia a urgência de priorizar o desenvolvimento de novos antimicrobianos direcionados a bactérias Gram-negativas, especialmente frente aos números expressivos da resistência bacteriana aos beta-lactâmicos carbapenêmicos (Naghavi *et al.*, 2024).

Estima-se que, em 2019, mais de 50.000 mortes globais foram atribuídas à resistência de *K. pneumoniae* às cefalosporinas de terceira geração, enquanto aproximadamente 55.700 mortes foram atribuídas à resistência aos carbapenêmicos (Murray *et al.*, 2022). No Brasil, estima-se que entre 40 e 50% dos isolados de *K. pneumoniae* são resistentes às cefalosporinas de terceira geração, enquanto 20 a 30% apresentam resistência aos carbapenêmicos (Murray *et al.*, 2022). Além disso, uma meta-análise conduzida por Beig *et al.* (2024) evidenciou porcentagem expressivas de resistência em isolados de *K. pneumoniae*, com 65,8% para cefotaxima, 57,1% para ceftazidima, 51,3% para cefepime e aproximadamente 50% para os carbapenêmicos meropenem e imipenem (Beig *et al.*, 2024). Diante desse cenário preocupante, compreender o perfil de sensibilidade de *K. pneumoniae* aos antimicrobianos beta-lactâmicos mais empregados tem grande utilidade, tanto para otimizar a prática clínica, quanto para fortalecer a vigilância epidemiológica.

A resistência aos antimicrobianos pode levar à necessidade de mudar as práticas de prescrição, com o uso de medicamentos mais novos e mais caros, alguns dos quais apresentam maior risco de efeitos adversos (WHO, 2012; WHO, 2023). Tendo em vista o aumento progressivo de isolados resistentes e a incerteza sobre a eficácia do tratamento, a elaboração de protocolos terapêuticos eficazes torna-se um desafio para diversas infecções bacterianas (WHO, 2012). Consequentemente, o uso de fármacos de segunda e terceira linha eleva os custos do tratamento e, no caso de *K. pneumoniae*, essas dificuldades se intensificam, principalmente devido à resistência aos antimicrobianos beta-lactâmicos. Isso reforça a necessidade de vigilância contínua e atualização dos esquemas terapêuticos disponíveis (WHO, 2012; WHO, 2023).

Diante desse cenário, é essencial os profissionais da saúde envolvidos na terapia antimicrobiana aprofundarem o conhecimento sobre os mecanismos de resistência e seu fenótipo, sendo *K. pneumoniae* um dos patógenos mais versáteis. Dessa maneira, o conhecimento na interpretação do perfil de sensibilidade por meio do teste de sensibilidade aos antimicrobianos pode promover o uso racional de antimicrobianos, permitindo a seleção da terapia mais adequada para, assim, otimizar a eficácia da antibioticoterapia. Ainda, as informações sobre os perfis de sensibilidade auxiliam na identificação e monitoramento de isolados multirresistentes, o que é importante para elaboração de protocolos de terapia empírica e para a prevenção e o controle de infecções em ambientes hospitalares.

Sendo assim, a definição dos perfis de sensibilidade frente aos agentes antimicrobianos beta-lactâmicos é importante para estabelecer uma base que auxilie na coordenação de informações importantes na vigilância epidemiológica, permitindo uma preparação para enfrentar futuros desafios relacionados à resistência aos antimicrobianos em *K. pneumoniae*. Além disso, esse trabalho pretende auxiliar na prática laboratorial quanto à interpretação do teste de sensibilidade aos antimicrobianos, que tem sido cada vez mais desafiadora, por meio da apresentação de informações esquematizadas sobre os perfis de sensibilidade da bactéria a diferentes antimicrobianos beta-lactâmicos, clássicos e novos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa sobre os mecanismos de resistência aos beta-lactâmicos em *Klebsiella pneumoniae*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Abordar os aspectos microbiológicos e fatores de virulência de *Klebsiella pneumoniae*, além de revisar as principais classes de antimicrobianos beta-lactâmicos utilizados no tratamento das infecções causadas por essa bactéria.
- Discorrer sobre os principais mecanismos de resistência em *Klebsiella pneumoniae* frente aos beta-lactâmicos clássicos e novos.
- Fornecer uma atualização sobre o perfil de sensibilidade associado aos principais mecanismos de resistência em *Klebsiella pneumoniae* aos beta-lactâmicos clássicos e novos.

3 METODOLOGIA

Este trabalho tratou-se de uma revisão narrativa para elencar os diferentes mecanismos de resistência aos principais antimicrobianos beta-lactâmicos em *Klebsiella pneumoniae* e como esses mecanismos são reconhecidos no teste de sensibilidade aos antimicrobianos.

A busca por artigos científicos foi realizada nas bases de dados PubMed®, ScienceDirect® e Cochrane Library®. Os seguintes descritores DeCS/MeSH foram utilizados nas ferramentas de busca avançada: "*Klebsiella pneumoniae*", "*beta-lactam resistance*", "*drug resistance, microbial*", "*beta-lactamases*" e "*bacterial outer membrane proteins*", conforme os vocabulários controlados disponíveis na plataforma DeCS/MeSH – Descritores em Ciências da Saúde (BIREME / OPAS / OMS, 2025).

Adicionalmente, foram empregados descritores para encontrar informações sobre resistência a classes específicas de beta-lactâmicos, como "*penicillins*", "*monobactams*", "*cephalosporins*", "*carbapenems*" e "*beta-lactamase inhibitors*", além de descritores com os nomes dos antimicrobianos de interesse, como, por exemplo, "*ceftriaxone*", "*cefiderocol*" e "*imipenem*". Para aprofundar a investigação dos mecanismos de resistência, também foram incluídos termos livres como "*OXA*", "*KPC*", "*MBL*", "*ESBL*" e "*Omp*", que, por não estarem padronizados como descritores nos vocabulários DeCS/MeSH (BIREME / OPAS / OMS, 2025), foram empregados de forma independente. Com o objetivo de melhorar a precisão das buscas, foram aplicados operadores booleanos "AND", "OR" e "NOT".

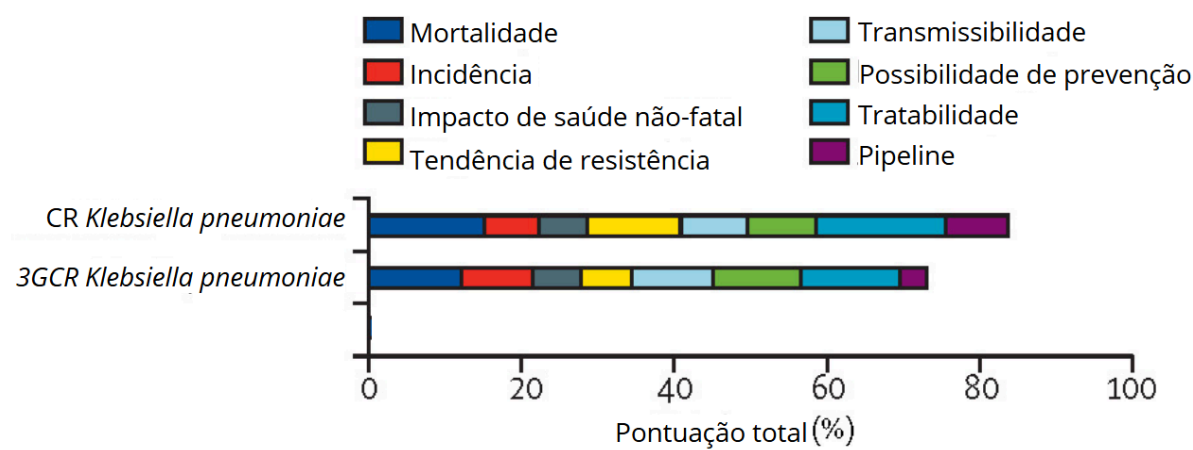
A seleção dos artigos científicos priorizou aqueles publicados entre 2018 e 2024, em inglês ou português, que apresentaram dados pertinentes sobre resistência aos beta-lactâmicos. Os artigos selecionados foram organizados e gerenciados por meio da plataforma Mendeley®. As informações extraídas foram agrupadas e analisadas de acordo com os mecanismos de resistência identificados e os antimicrobianos envolvidos.

4 REVISÃO NARRATIVA

4.1 *Klebsiella pneumoniae*: RELEVÂNCIA CLÍNICA, EPIDEMIOLOGIA, ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E FATORES DE VIRULÊNCIA

A classificação de *K. pneumoniae* como um patógeno de prioridade crítica pela OMS, em especial devido a resistência às cefalosporinas de terceira geração e aos carbapenêmicos, reflete a elevada ameaça que esses microrganismos representam à saúde pública (WHO, 2024). De acordo com a Lista de Patógenos Prioritários de 2024, a pontuação atribuída a esses perfis resistentes é elevada em múltiplos critérios, como taxa de mortalidade, incidência, potencial de transmissão e limitação de opções terapêuticas (Figuras 1, 2 e 3) (Sati *et al.*, 2025; WHO, 2024). Tais atributos e pontuações ressaltam o impacto clínico de infecções por *K. pneumoniae*, principalmente em ambientes hospitalares, onde são responsáveis por infecções de difícil tratamento (WHO, 2024).

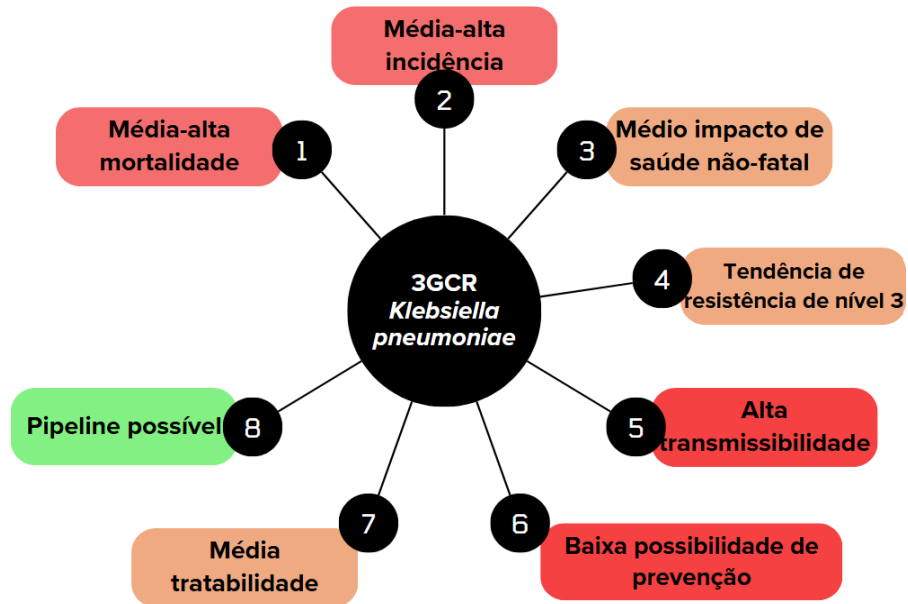
Figura 1 - Pontuações totais de 3GCR *Klebsiella pneumoniae* e CR *Klebsiella pneumoniae* na Lista de Patógenos Prioritários da OMS de 2024



Fonte: adaptado de Sati *et al.* (2025)

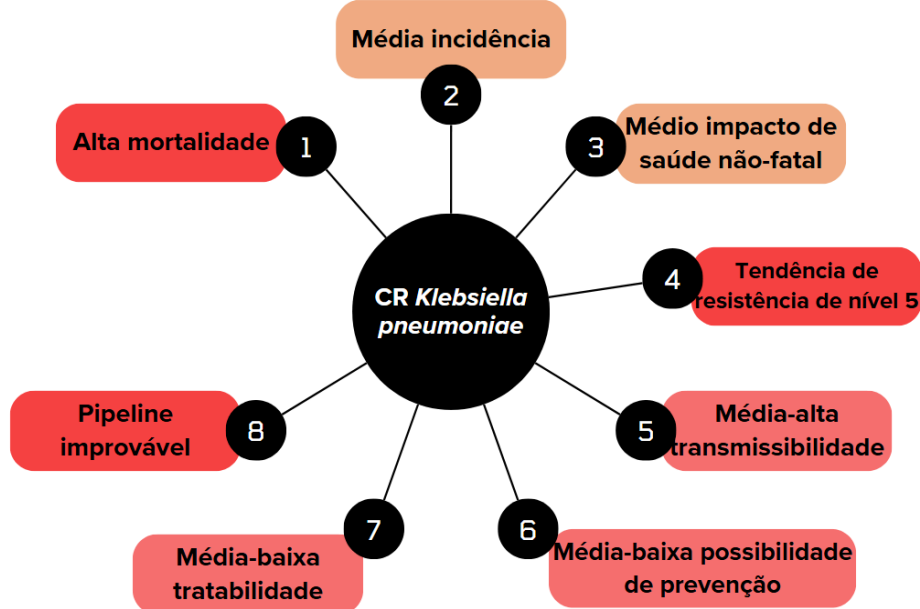
Legenda: 3GCR - resistente às cefalosporinas de terceira geração; CR - resistente aos carbapenêmicos. O eixo X representa a pontuação total (0–100%) de *Klebsiella pneumoniae* resistente a beta-lactâmicos, sendo que percentuais mais altos indicam uma classificação superior do patógeno na Lista de Patógenos Prioritários da OMS de 2024, com base em seu perfil de resistência e impacto na saúde pública.

Figura 2 - Atributos de *Klebsiella pneumoniae* resistente às cefalosporinas de terceira geração segundo a Lista de Patógenos Prioritários da OMS (2024)



Fonte: elaborado pela autora (2025), com base em WHO (2024)
 Legenda: 3GCR - resistente às cefalosporinas de terceira geração.

Figura 3 - Atributos de *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos segundo a Lista de Patógenos Prioritários da OMS (2024)

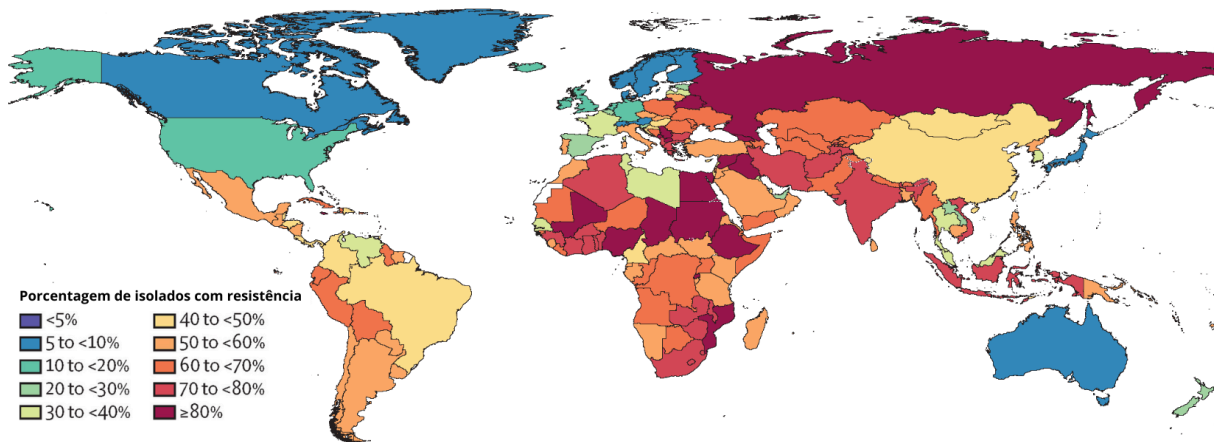


Fonte: elaborado pela autora (2025), com base em WHO (2024)
 Legenda: CR - resistente aos carbapenêmicos.

Em termos epidemiológicos, dados globais de 2019 indicam uma ampla distribuição de resistência em diferentes países. A Figura 4 demonstra que as estimativas de porcentagem de isolados de *K. pneumoniae* resistentes às cefalosporinas de terceira geração ultrapassam

50% em várias regiões da América Latina, África, Ásia e Europa Oriental (Murray *et al.*, 2022). Já a Figura 5 revela a presença de isolados com resistência a carbapenêmicos em percentuais superiores a 20% no Brasil, enquanto em países como Índia e Rússia o percentual ultrapassa 60% (Murray *et al.*, 2022). Esses dados sinalizam a disseminação preocupante de isolados multirresistentes em regiões que enfrentam alta demanda e sobrecarga nos serviços de saúde, além de acesso mais limitado a novas terapias (Murray *et al.*, 2022).

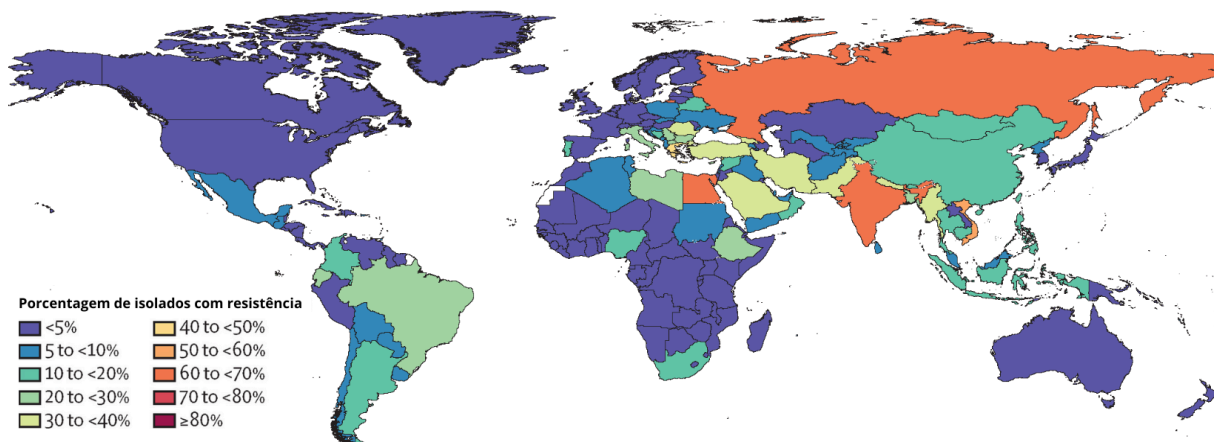
Figura 4 - Estimativas das porcentagens de isolados de *Klebsiella pneumoniae* resistentes às cefalosporinas de 3ª geração por país, em 2019



Fonte: Murray *et al.* (2022)

Legenda: para a elaboração deste mapa, foi utilizada modelagem estatística preditiva para estimar as porcentagens de isolados com resistência antimicrobiana para todos os locais, incluindo aqueles sem dados disponíveis, sendo as cores representativas dessas estimativas.

Figura 5 - Estimativas das porcentagens de isolados de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenêmicos por país, em 2019



Fonte: Murray *et al.* (2022)

Legenda: para a elaboração deste mapa, foi utilizada modelagem estatística preditiva para estimar as porcentagens de isolados com resistência antimicrobiana para todos os locais, incluindo aqueles sem dados disponíveis, sendo as cores representativas dessas estimativas.

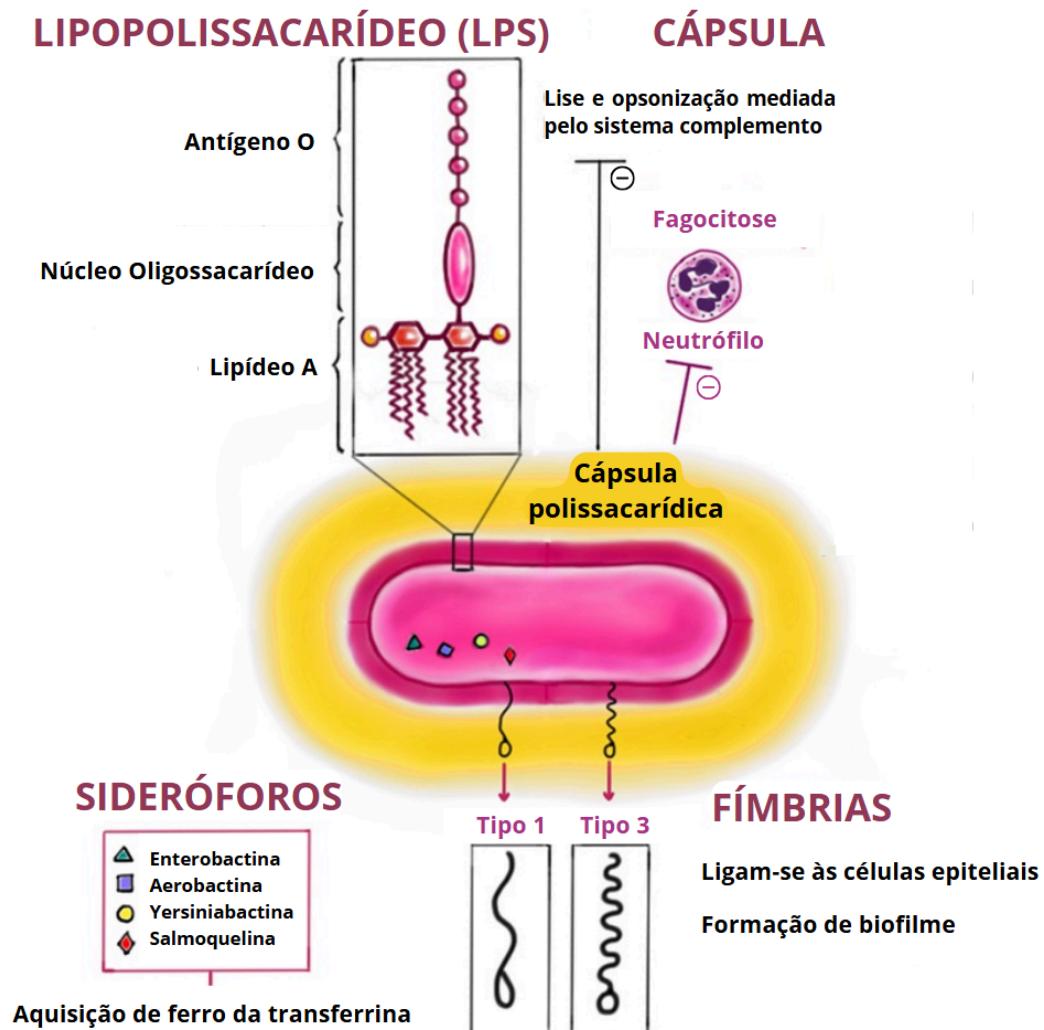
Considerando a elevada relevância clínica e epidemiológica de *K. pneumoniae*, é importante conhecer seus aspectos estruturais e biológicos, que influenciam diretamente na sua virulência e resistência. *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria gram negativa, classificada taxonomicamente na ordem *Enterobacterales* e na família *Enterobacteriaceae*. É um bastonete encapsulado, anaeróbio facultativo, que não forma esporos e não possui mobilidade (Adeolu *et al.*, 2016; Podschun; Ullmann, 1998). Assim como as outras bactérias gram-negativas, *K. pneumoniae* possui uma fina camada de peptidoglicano localizada no espaço periplasmático, que está situado entre as membranas interna e externa (Lima *et al.*, 2020). A membrana externa atua como uma espécie de barreira molecular que contém fosfolipídios, lipoproteínas, lipopolissacarídeos (LPS) e porinas, que são componentes importantes para compreender a permeabilidade de antimicrobianos e os fatores de virulência da bactéria (Lima *et al.*, 2020).

K. pneumoniae é uma bactéria ubíqua, o que significa que está presente em uma variedade de ambientes, já que consegue sobreviver no solo, na água, em plantas, em insetos e em diferentes mamíferos, incluindo os humanos (Wyres; Lam; Holt, 2020). A colonização em humanos pode ocorrer de forma comensal, já que a bactéria é conhecida por habitar o trato respiratório e gastrointestinal (Podschun; Ullmann, 1998). Porém, *K. pneumoniae* pode se tornar um patógeno em potencial, especialmente em indivíduos imunocomprometidos, causando infecções oportunistas graves, como ITUs, infecções em feridas cirúrgicas, pneumonia, meningite e sepse (Podschun; Ullmann, 1998).

Uma vez adquirida, *K. pneumoniae* pode colonizar principalmente a nasofaringe, o trato gastrointestinal e a pele (Podschun; Ullmann, 1998). Porém, a colonização pode progredir para uma infecção, o que ocorre mais frequentemente por meio da colonização do trato gastrointestinal, facilitando a transmissão e infecção em pacientes hospitalizados (Martin; Bachman, 2018). Essa progressão de colonização para infecção depende de diversos fatores, como a densidade de isolados colonizadores e algumas doenças subjacentes, sendo que as mais comuns são diabetes mellitus, doenças hepatobiliares e doenças neoplásicas (Tsay *et al.*, 2002 *apud* Martin; Bachman, 2018).

Os fatores de patogenicidade de *K. pneumoniae*, que estão relacionados com a capacidade da bactéria em causar doença no organismo colonizado, são numerosos. Frente a isso, os fatores de patogenicidade e de virulência mais reconhecidos e relevantes dessa espécie são: cápsula, LPS, fimbrias adesivas e sideróforos (Karampatakis; Tsergouli; Behzadi, 2023; Podschun; Ullmann, 1998), conforme ilustrado na Figura 6.

Figura 6 - Representação esquemática dos fatores de virulência de *Klebsiella pneumoniae*



Fonte: adaptado de Piperaki *et al.* (2017)

A cápsula polissacarídica é significativa para a patogenicidade da bactéria, já que a protege contra a fagocitose pelas células do sistema imune do hospedeiro, além de servir como um escudo contra o estresse oxidativo e os peptídeos antimicrobianos (Karampatakis; Tsergouli; Behzadi, 2023). Em suma, a cápsula é responsável pela evasão do sistema imune, impedindo a ação de macrófagos, inibindo a ativação de componentes do sistema complemento e bloqueando a opsonização (Karampatakis; Tsergouli; Behzadi, 2023; Podschun; Ullmann, 1998). Além disso, o antígeno K presente na cápsula de *K. pneumoniae* é amplamente utilizado para categorizar e realizar a sorotipagem de cepas patogênicas da espécie (Karampatakis; Tsergouli; Behzadi, 2023; Podschun; Ullmann, 1998).

Paralelamente à cápsula, os lipopolissacarídeos também são protetores bacterianos contra o sistema imune do hospedeiro e os peptídeos antimicrobianos (Martin; Bachman, 2018; Podschun; Ullmann, 1998). Compondo a membrana das bactérias gram-negativas, a endotoxina LPS é composta pelo núcleo oligossacarídeo, pelo lipídio A e pelo antígeno O, sendo que existem diversos sorotipos O de acordo com diferenças estruturais nesse antígeno. Os sorotipos mais associados às infecções por *K. pneumoniae* são O1, O2 e O3 (Martin; Bachman, 2018). Além de proporcionar a capacidade bacteriana de evadir o sistema imune, a endotoxina LPS tem um papel importante na indução da cascata inflamatória do hospedeiro por meio dos receptores TLR4, o que pode levar a um choque séptico (Karampatakis; Tsergouli; Behzadi, 2023; Martin; Bachman, 2018).

Os principais fatores responsáveis pela adesão da bactéria às superfícies, e subsequente colonização do hospedeiro e infecção, são as fímbrias. Essas estruturas filamentosas compostas por proteínas estão presentes na superfície da bactéria e possuem propriedades adesivas essenciais para o processo infeccioso (Podschun; Ullmann, 1998). As fímbrias tipo I e III são as mais comuns em *K. pneumoniae*. A fímbria tipo I está relacionada à adesão ao epitélio ou à mucosa do hospedeiro, promovendo a colonização bacteriana no trato urinário e respiratório. Por sua vez, a fímbria tipo III promove a adesão às superfícies celulares e abióticas, além de estar envolvida no processo de formação de biofilmes (Martin; Bachman, 2018; Podschun; Ullmann, 1998; Schroll *et al.*, 2010). Ambos os tipos de fímbrias desempenham funções importantes na colonização de cateteres urinários, contribuindo significativamente para o desenvolvimento de infecções associadas ao uso de cateter (Murphy *et al.*, 2013 *apud* Martin; Bachman, 2018).

Outro fator de patogenicidade é a secreção de sideróforos, com o objetivo de assegurar o abastecimento de ferro, essencial para a replicação de DNA bacteriano (Holden *et al.*, 2016). Os sideróforos são compostos orgânicos de baixo peso molecular essenciais para a aquisição do ferro, já que atuam como quelantes de alta afinidade. Eles agem de forma competitiva com as proteínas do hospedeiro, denominadas transferrinas, pela captação do ferro (Holden *et al.*, 2016; Podschun; Ullmann, 1998). Em *K. pneumoniae*, o sideróforo de maior afinidade pelo ferro é a enterobactina, mas a bactéria é capaz de secretar outros tipos de sideróforos, como aerobactina, yersiniabactina e salmoquelina (Holden *et al.*, 2016; Karampatakis; Tsergouli; Behzadi, 2023).

Ainda, existem cepas de *K. pneumoniae* denominadas hipervirulentas (HvKP), que possuem hipercápsulas, sideróforos excessivos, hipermucoviscosidade, exopolissacarídeos

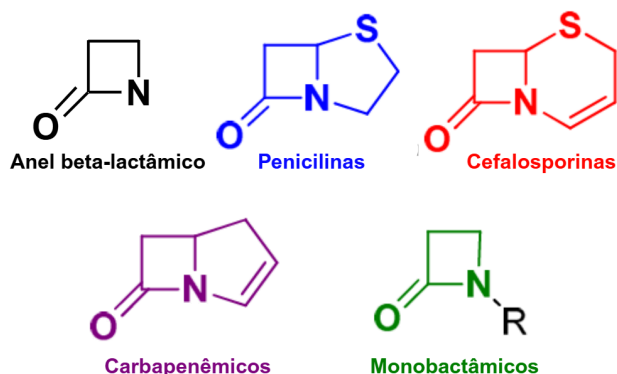
macromoleculares e outros fatores que implicam em uma baixa dose letal (Chang *et al.*, 2021; Dai; Hu, 2022). Desse modo, enquanto as cepas clássicas de *K.pneumoniae* são conhecidas por majoritariamente causar infecções em indivíduos imunocomprometidos, HvKP pode desencadear doenças tanto em imunocomprometidos, quanto em imunocompetentes (Dai; Hu, 2022). Além disso, HvKP adquire resistência, destacando-se a prevalência crescente de *K. pneumoniae* hipervirulenta resistente aos carbapenêmicos (Hv-CRKP) (Dai; Hu, 2022).

4.2 TERAPIA COM USO DE BETA-LACTÂMICOS CONTRA *Klebsiella pneumoniae*

Com o objetivo de tratar infecções causadas por *K. pneumoniae*, as classes de antimicrobianos mais relevantes incluem os aminoglicosídeos, as quinolonas, a tigeciclina, as polimixinas e, principalmente, os beta-lactâmicos (Navon-venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017). Usados desde a década de 1940, os beta-lactâmicos permanecem sendo os agentes antimicrobianos mais prescritos pelo mundo, devido a sua segurança e eficácia em uma ampla gama de infecções (Bush, Bradford, 2019; Jacobs *et al.*, 2017; Navon-venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017). Divididos em quatro classes - penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos - os beta-lactâmicos continuam sendo amplamente utilizados no tratamento de infecções por *K. pneumoniae*, tanto em monoterapia quanto em combinação com inibidores de beta-lactamases ou com outros grupos de antimicrobianos (Jacobs *et al.*, 2017; Lima *et al.*, 2020; Yahav *et al.*, 2021).

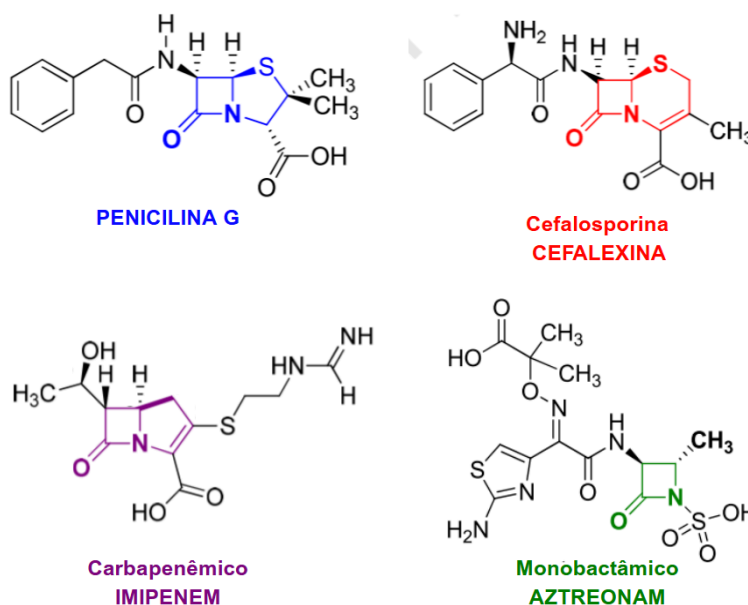
Todos os beta-lactâmicos contêm o grupamento farmacofórico denominado anel beta-lactâmico, uma estrutura cíclica de quatro membros na qual está presente uma ligação amida, envolvendo o nitrogênio da amida e o carbono da carbonila (Lima *et al.*, 2020; NCBI, 2025). A classificação depende da natureza química do anel acoplado a esse grupo, originando diferentes estruturas bicíclicas (Lima *et al.*, 2020). Como é possível visualizar nas Figuras 7 e 8, nas penicilinas, há um anel de cinco membros contendo enxofre fundido ao grupo beta-lactâmico; nas cefalosporinas, um anel de seis membros com enxofre está acoplado ao anel beta-lactâmico; nos carbapenêmicos, a unidade beta-lactâmica está fundida a um anel de ciclopenteno; por sua vez, nos monobactâmicos, não há anel junto ao grupo farmacofórico beta-lactâmico (Lima *et al.*, 2020).

Figura 7 - Estrutura do anel beta-lactâmico e variações estruturais associadas aos principais grupos de antimicrobianos beta-lactâmicos.



Fonte: adaptado de Lima *et al.* (2020)

Figura 8 - Exemplos de estruturas químicas das principais classes de beta lactâmicos.



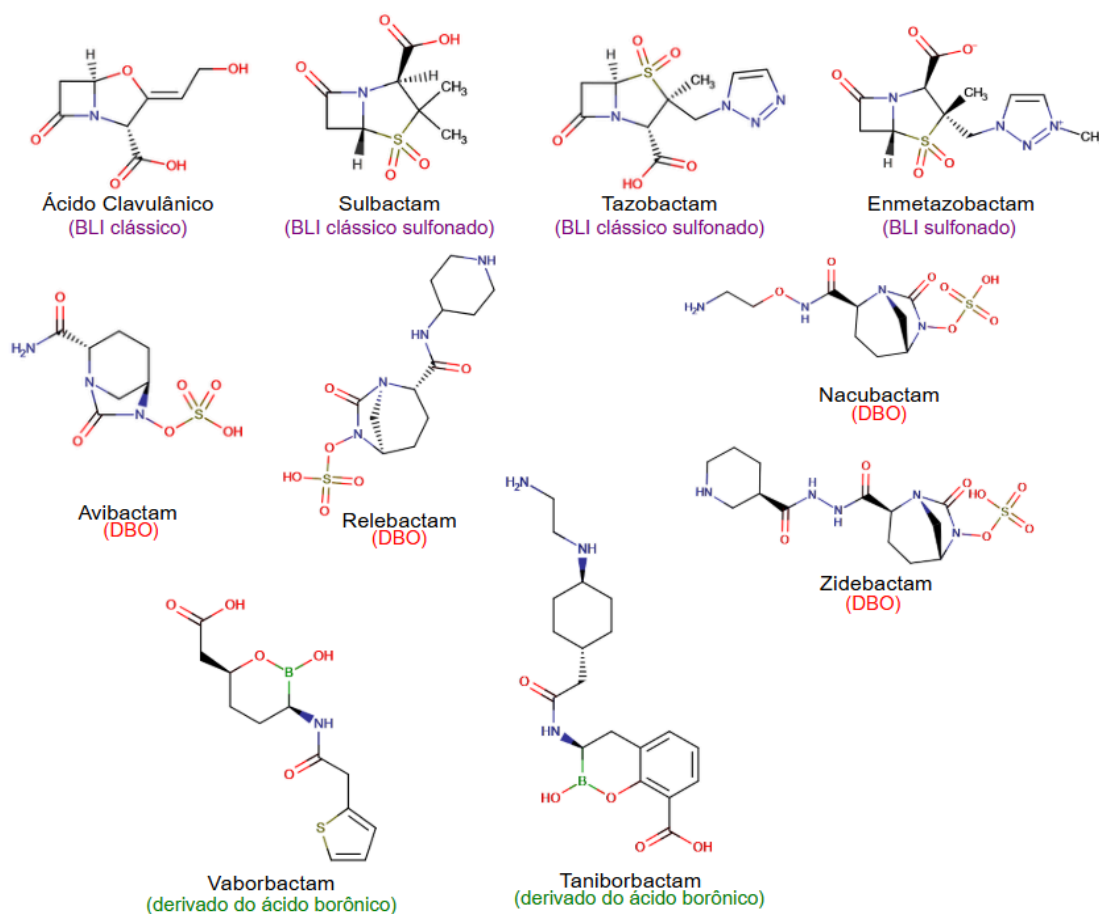
Fonte: adaptado de Lima *et al.* (2020)

O mecanismo de ação dos antimicrobianos beta-lactâmicos envolve a inibição das proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), que são transpeptidases e transglicosilases essenciais para a formação e manutenção do peptidoglicano na parede celular bacteriana (Sauvage; Terrak, 2016; Yahav *et al.*, 2021). As PBPs se ligam às extremidades das cadeias de peptidoglicano, realizando ligações cruzadas entre os peptídeos/glicosídeos, proporcionando rigidez e integridade à parede celular (Lima *et al.*, 2020; Sauvage; Terrak, 2016). Por serem estruturalmente semelhantes à porção D-Ala-D-Ala, que é o substrato das PBPs, os antimicrobianos beta-lactâmicos se ligam a essas enzimas e as inibem de forma irreversível, comprometendo a síntese do peptidoglicano e levando à lise celular (Lima *et al.*, 2020;

Sauvage; Terrak, 2016). Em suma, os beta-lactâmicos são denominados agentes bactericidas (Lima *et al.*, 2020).

Por sua vez, os inibidores de beta-lactamases (BLIs) clássicos são comumente usados em combinação com os beta-lactâmicos, pois possuem uma estrutura similar à penicilina, ligando-se irreversivelmente às enzimas penicilinasas e ESBL (Williams, 1999). Dessa forma, com a inativação irreversível das beta-lactamases pelos BLIs, a atividade do antimicrobiano é preservada (Yahav *et al.*, 2021). Além dos inibidores clássicos dos tipos clavam (ácido clavulânico) e sulfona (sulbactam, tazobactam e enmetazobactam), existem os BLIs mais recentes da classe dos diazabiciclooctanos (DBO) e da classe dos derivados do ácido borônico (Bush; Bradford, 2019). Conforme a Figura 9, os principais BLIs, em uso clínico ou em fase avançada de desenvolvimento, incluem: ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam, enmetazobactam, avibactam, relebactam, zidebactam, nacubactam, vaborbactam e taniborbactam (Bush; Bradford, 2019; Knox *et al.*, 2024; Yahav *et al.*, 2021).

Figura 9 - Estruturas químicas dos inibidores de beta-lactamases



Fonte: adaptado de Knox *et al.* (2024)

Legenda: BLI - Inibidor de beta-lactamases; DBO - Diazabiciclooctanos.

Nos últimos anos, diversas combinações novas de beta-lactâmicos com inibidores de beta-lactamases (BL/BLI) foram desenvolvidas, como ceftazidima/avibactam, imipenem/relebactam e meropenem/vaborbactam (Yahav et al, 2021). Mesmo assim, vários mecanismos de resistência contra esses antimicrobianos já foram identificados, como a produção de beta-lactamases, a perda de porinas e o aumento da expressão de bombas de efluxo, limitando sua eficácia (Yahav *et al*, 2021). Além disso, os BL/BLIs apresentam eficácia limitada frente às carbapenemases transferíveis horizontalmente, principalmente as metalo-beta-lactamases (MBL), o que pode levar à seleção de mecanismos de resistência clinicamente relevantes (Bahr; González; Vila, 2021 *apud* Oliver *et al.*, 2024). Em suma, a introdução de novos BL/BLIs está ampliando as opções terapêuticas para infecções por *K. pneumoniae*. Porém, essa expansão também impacta de forma relevante a epidemiologia da resistência aos antimicrobianos, abrangendo tanto os mecanismos de resistência mediados por mutações, já conhecidos ou emergentes, quanto os determinantes de resistência transferíveis e as linhagens clonais epidêmicas de alto risco (Oliver *et al.*, 2024).

Dessa forma, o arsenal de antimicrobianos disponível vem sofrendo reduções em sua efetividade, à medida que o surgimento de isolados multirresistentes se intensifica (Culyba; Mo; Kohli, 2015). Com o objetivo de ampliar o espectro de atividade e superar os mecanismos de resistência, as estratégias adotadas incluem a associação de agentes antimicrobianos com BLIs e as modificações graduais nas estruturas químicas básicas de compostos já existentes, a fim de torná-los menos suscetíveis à degradação por beta-lactamases (Culyba; Mo; Kohli, 2015; Williams, 1999). No entanto, as bactérias rapidamente se adaptam, contornando esses novos compostos à medida que são desenvolvidos. Assim, uma luta contínua é estabelecida entre o avanço da resistência bacteriana e o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas (Culyba; Mo; Kohli, 2015).

4.3 PRINCIPAIS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AOS BETA-LACTÂMICOS EM *Klebsiella pneumoniae*

De acordo com as redefinições da EUCAST (2019), a bactéria é categorizada como sensível quando há uma grande probabilidade de sucesso terapêutico usando o regime de dosagem padrão do agente antimicrobiano. Ainda, quando as chances de sucesso terapêutico aumentam por meio do ajuste da dose ou da concentração do agente, a bactéria é classificada

como sensível com exposição aumentada. Por outro lado, o microrganismo é considerado resistente quando a probabilidade de falha terapêutica é alta, mesmo com aumento da exposição ao agente antimicrobiano (EUCAST, 2019).

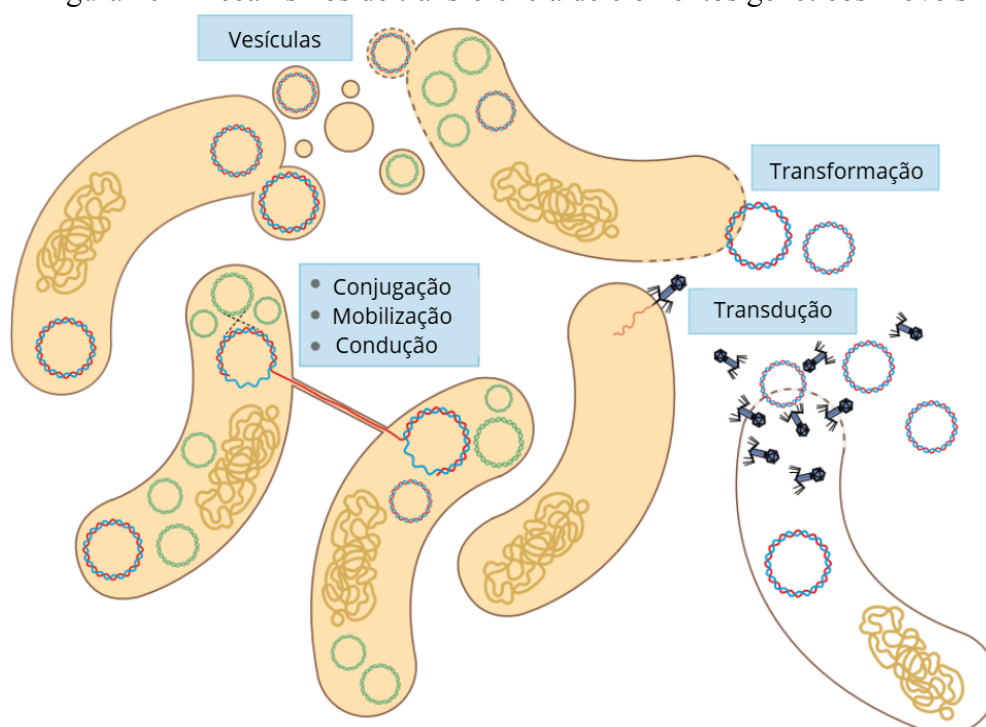
K. pneumoniae tem a capacidade de adquirir diversos mecanismos de resistência, sendo que os principais deles são as enzimas beta-lactamases, capazes de hidrolisar o anel beta-lactâmico presente nesse grupo de antimicrobianos, inativando-os (Jacoby; Munoz-Price, 2005; Santajit; Indrawattana, 2016). Ainda, existem outros mecanismos pelos quais a bactéria se torna resistente a diversas classes de beta-lactâmicos, como a alteração de porinas, que reduz a entrada dos antimicrobianos na célula, e as bombas de efluxo, que intensificam a remoção do agente antimicrobiano do compartimento intracelular (Santajit; Indrawattana, 2016). Tanto as alterações em porinas quanto o aumento da expressão de bombas de efluxo contribuem para a redução do acúmulo intracelular de antimicrobianos (Santajit; Indrawattana, 2016).

A transferência de resistência de uma bactéria para outra pode ocorrer tanto por via vertical, da célula-mãe para as células-filhas, quanto por via horizontal, através de elementos genéticos móveis (MGE) (Navon-Venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017). Os maiores exemplos de MGEs são os plasmídeos e os transposons, já que, através deles, os genes de resistência aos antimicrobianos (ARGs, do inglês, *antibiotic resistance genes*) são transferidos para outras bactérias, inter e intraespécies (Woodford; Turton; Livermore, 2011 *apud* Navon-Venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017). Por sua vez, os plasmídeos são elementos genéticos que se replicam em células procarióticas, sendo considerados agentes poderosos de transferência horizontal de DNA (Rodríguez-Beltrán *et al.*, 2021; Wein; Dagan, 2020). Dessa forma, os plasmídeos transferem os ARGs horizontalmente via conjugação, transdução, transformação ou por meio de vesículas de membrana externa (OMV), promovendo uma propagação eficiente de resistência a diversos antimicrobianos (Figura 10) (Rodríguez-Beltrán *et al.* 2021; Wein; Dagan, 2020).

A conjugação bacteriana é o principal meio de disseminação de ARGs, sendo que, durante esse processo, os plasmídeos são transferidos unidirecionalmente de um microrganismo a outro através de contato direto por meio do pilus, que funciona como uma espécie de ponte entre a bactéria doadora e receptora (Cooke; Herman, 2023; Frankel *et al.*, 2023; Rodríguez-Beltrán *et al.*, 2021). Além da conjugação, alguns plasmídeos podem ser transferidos por mobilização ou por condução, permitindo a sua disseminação entre bactérias. Outro mecanismo importante é a transdução, que ocorre através da ação de bacteriófagos, que

armazenam fragmentos de DNA plasmidial em partículas virais, disseminando ARGs para outras bactérias hospedeiras (Rodríguez-Beltrán *et al.*, 2021). Já, na transformação, a bactéria é capaz de absorver e incorporar o DNA plasmidial livre presente no ambiente (Rodríguez-Beltrán *et al.*, 2021). Ainda, outra forma de transferência de ARGs é através de OMVs, que são vesículas que também desempenham um papel na transferência de plasmídeos entre bactérias (Rodríguez-Beltrán *et al.*, 2021).

Figura 10 - Mecanismos de transferência de elementos genéticos móveis

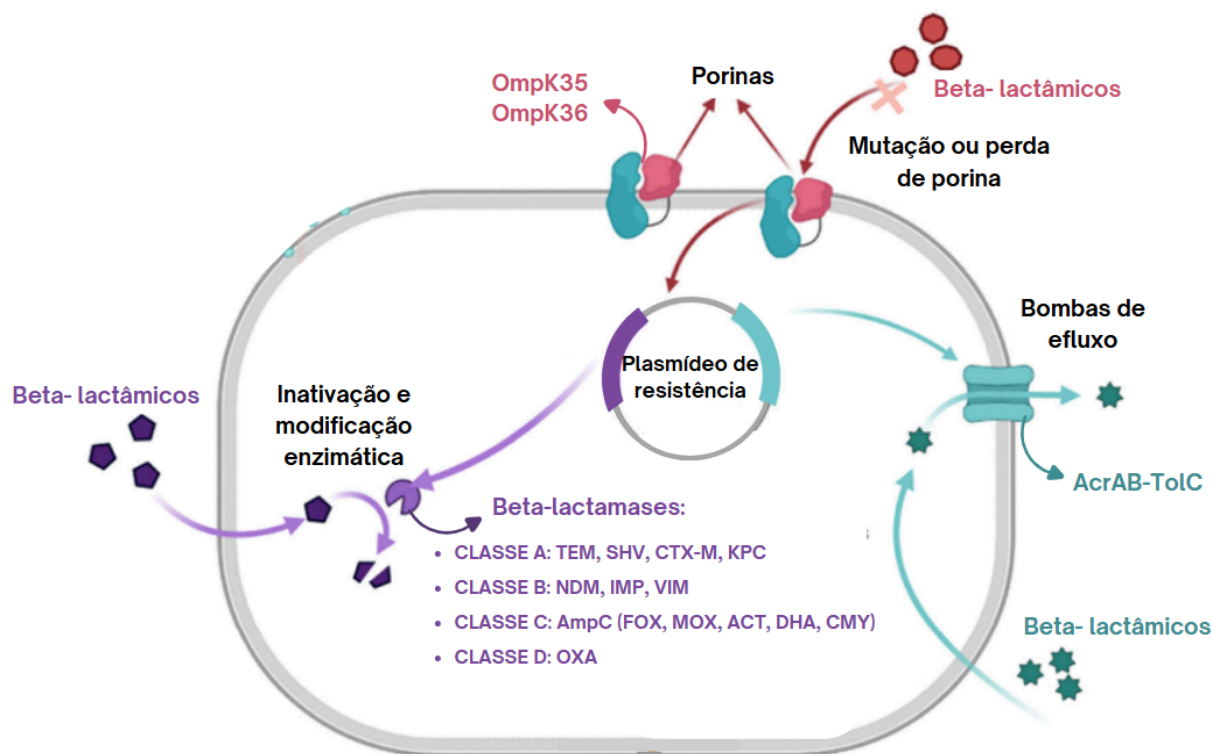


Fonte: Rodríguez-Beltrán *et al.* (2021).

Em suma, os ARGs podem estar localizados tanto em plasmídeos, por transferência horizontal de genes, quanto no cromossomo bacteriano, através de mutações que ocorrem no DNA bacteriano ou incorporação de MGEs por recombinação (Navon-Venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017; Rodríguez-Beltrán *et al.*, 2021). Foi demonstrado que, quando os genes de beta-lactamases são codificados por plasmídeos, apresentam níveis de resistência até 128 vezes maiores do que quando essas enzimas são codificadas por cromossomos (Rodríguez-Beltrán *et al.*, 2021). Mesmo assim, independentemente de sua localização, esses ARGs conferem às bactérias diferentes formas de sobreviver à ação de antimicrobianos, dando origem a diversos mecanismos de resistência (Navon-Venezia; Kondratyeva; Carattoli,

2017). Dessa forma, os mecanismos de resistência aos beta-lactâmicos mais relevantes em *K. pneumoniae* estão esquematizados na Figura 11 (Li *et al.*, 2023).

Figura 11 - Mecanismos que conferem resistência aos beta-lactâmicos em *Klebsiella pneumoniae*



Fonte: adaptado de Li *et al.* (2023)

Legenda: AcrAB-TolC - Bomba de efluxo; AmpC - Beta-lactamase de classe C; CTX-M - Beta-lactamase que hidrolisa cefotaxima; IMP - Imipenemase; KPC - *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase; NDM - Metallo-beta-lactamase de Nova Deli; Omp - Proteínas de membrana externa; OXA - Oxacilinase; SHV - Beta-lactamase sulfidril variável; TEM - Temoneira beta-lactamase; VIM - Metallo-beta-lactamase codificada por integron de Verona.

A compreensão desses mecanismos, ilustrados na Figura 11, é essencial para relacioná-los com os diferentes perfis de resistência observados frente aos diversos beta-lactâmicos utilizados na prática clínica. Nesse sentido, o Quadro 1 apresenta alguns dos principais beta-lactâmicos clássicos e novos, incluindo BL/BLIs em fase de ensaios clínicos, que podem ser utilizados no tratamento de infecções por *K. pneumoniae*. Ainda, o quadro informa os principais mecanismos de resistência, sejam eles adquiridos horizontalmente ou decorrentes de mutações. É importante ressaltar que a escolha dos antimicrobianos descritos no quadro levou em conta os agentes listados pelo Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos para *Enterobacterales* (BrCAST, 2025; EUCAST, 2025), assegurando coerência com as opções terapêuticas mais adequadas para *K. pneumoniae*.

Quadro 1 - Antimicrobianos beta-lactâmicos contra *Klebsiella pneumoniae* e seus principais mecanismos de resistência

(continua)

Classe	Agente antimicrobiano	Principais mecanismos de resistência adquiridos horizontalmente	Principais mecanismos de resistência mutacional
Penicilinas+BLI	Amoxicilina/ácido clavulânico	ESBL, carbapenemases classe A e B	↓OmpK35/OmpK36 ↑Bombas de efluxo
	Piperacilina/tazobactam		
Cefalosporinas 1ª geração	Cefalexina		
	Cefazolina		
2ª geração	Cefuroxima		
3ª geração	Cefotaxima		
	Ceftazidima		
	Ceftriaxona		
3ª geração + BLI	Ceftazidima/avibactam	Carbapenemases classe B	
4ª geração	Cefepime	ESBL, carbapenemases classe A e B	
4ª geração + BLI	Cefepime/zidebactam ¹		
	Cefepime/taniborbactam ¹		
	Cefepime/enmetazobactam	ESBL, carbapenemases classe A e B	
5ª geração+BLI	Ceftolozana/tazobactam		
Cefalosporina sideróforo	Cefiderocol		Transp. de ferro, ↓OmpK35/OmpK36 ↑Bombas de efluxo
Carbapenêmicos	Ertapenem	Carbapenemases classe A e B	↓OmpK35/OmpK36 ↑Bombas de efluxo
	Imipenem		
	Meropenem		
Carbapenêmicos+BLI	Imipenem/relebactam		
	Meropenem/vaborbactam		
	Meropenem/nacubactam ¹		

Quadro 1 - Antimicrobianos beta-lactâmicos em *Klebsiella pneumoniae* e seus principais mecanismos de resistência

(conclusão)

Classe	Agente antimicrobiano	Principais mecanismos de resistência adquiridos horizontalmente	Principais mecanismos de resistência mutacional
Monobactâmicos	Aztreonam	ESBL e carbapenemases classe A	↓OmpK35/OmpK36 ↑Bombas de efluxo
Monobactâmicos+BLI	Aztreonam/avibactam		

Fonte: adaptado de Oliver *et al.* (2024)

Legenda: BLI - Inibidor de beta-lactamases; ESBL - Beta-lactamase de espectro estendido; IMP - Imipenemase; Omp - Proteínas de membrana externa. ↓ - indica perda; ↑ - indica hiperexpressão; 1 - indica os antimicrobianos que ainda não foram aprovados para uso clínico, já que estão em fase de desenvolvimento ou avaliação.

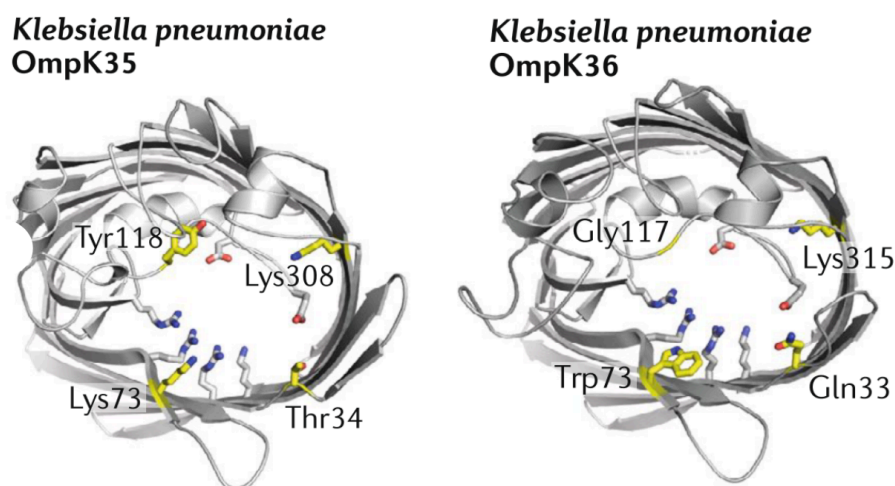
4.3.1 Alterações em porinas

As porinas são importantes canais de entrada de moléculas para o ambiente intracelular, estando envolvidas na aquisição de nutrientes pela bactéria (Rocker *et al.*, 2020). Apesar de OmpK37, OmpK38, OmpK26 e PhoE estarem presentes em *K.pneumoniae*, essa espécie expressa dois tipos predominantes de porinas em sua membrana externa: OmpK35 e OmpK36 (Figura 12) (Fajardo-Lubián *et al.*, 2019; Rocker *et al.*, 2020; Vergalli *et al.*, 2019). Ambas as porinas são essenciais para o influxo de beta-lactâmicos para dentro da bactéria. É através dessas porinas que os beta-lactâmicos, que são moléculas hidrofílicas, entram no periplasma celular por difusão passiva para atingirem seus alvos, as PBPs (Fajardo-Lubián *et al.*, 2019; Rocker *et al.*, 2020). Assim, a alteração ou redução na expressão de porinas proporciona uma proteção bacteriana contra a entrada de antimicrobianos, já que diminui seu influxo e, conseqüentemente, reduz a sensibilidade a diversos beta-lactâmicos (Fajardo-Lubián *et al.*, 2019).

Diante disso, as mutações nos genes que codificam OmpK35 e OmpK36 já foram amplamente correlacionadas com resistência aos beta-lactâmicos, em especial às cefalosporinas de terceira geração e aos carbapenêmicos (Gaubá; Raman, 2023; Rocker *et al.*, 2020). A principal mutação no gene *ompK35* é resultado da introdução de um códon de parada prematuro, resultando em um gene truncado que compromete a funcionalidade da porina, reduzindo significativamente a sua permeabilidade (David *et al.*, 2022; Rocker *et al.*, 2020). Por outro lado, as mutações no gene *ompK36* reduzem a quantidade de porinas na membrana externa ou geram uma constrição no tamanho do canal. As mutações que

provocam constrição da porina consistem em inserções de aminoácidos na alça extracelular 3 da OmpK36, reduzindo o raio do canal, o que provoca uma diminuição do influxo de beta-lactâmicos, principalmente de carbapenêmicos (David *et al.*, 2022; Rocker *et al.*, 2020).

Figura 12 - Estrutura das porinas OmpK35 e OmpK36 de *Klebsiella pneumoniae*



Fonte: Vergalli *et al.* (2019)

Legenda: visão extracelular de representações tridimensionais das porinas OmpK35 e OmpK36 de *Klebsiella pneumoniae*. As estruturas apresentam aparência semelhante a canais, refletindo sua função na membrana externa bacteriana. Ainda, estudos observaram que as porinas OmpK35 apresentam uma zona de constrição ligeiramente maior que as porinas OmpK36, que são um pouco mais estreitas. Dessa forma, a imagem destaca os aminoácidos que diferenciam as porinas que, apesar de estruturalmente semelhantes, apresentam distinções que influenciam a sua conformação e permeabilidade.

Já foi observado que isolados de *K. pneumoniae* sensíveis a antimicrobianos expressam ambas as porinas principais; isolados com baixa resistência apresentam uma porina truncada; e a perda de ambas as porinas principais leva ao mais elevado nível de resistência, com impermeabilidade aos beta-lactâmicos (Vergalli *et al.*, 2019). Diversos estudos investigaram os efeitos isolados da perda de porinas na sensibilidade aos antimicrobianos. Para essa finalidade, foram desenvolvidas cepas mutantes com deleção de gene *ompK35*, *ompK36*, e também com deleção dupla. Os resultados mostraram aumento da concentração inibitória mínima (CIM) de várias cefalosporinas, como cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona e cefepime, além de carbapenêmicos como ertapenem, meropenem e imipenem (Rocker *et al.*, 2020; Sugawara; Kojima; Nikaido, 2016; Tsai *et al.*, 2011).

Dessa forma, o papel da perda de porinas é significativo para a resistência aos beta-lactâmicos, já que não é necessário bloquear completamente a permeação de antimicrobianos para reduzir suas concentrações a um nível que permita a hidrólise eficiente pelas beta-lactamases, incluindo aquelas intrínsecas de *K. pneumoniae*, como SHV-1 (Rocker

et al., 2020). Além disso, já foi estudado que a perda de porinas, por si só, confere resistência significativa aos carbapenêmicos. Ainda, já foi analisada a atividade de BLIs em cepas com mutações nos genes *ompK35* e *ompK36*, revelando que o tazobactam depende fortemente dessas porinas para entrar no periplasma da bactéria, tornando-se ineficaz nessas situações (Rocker *et al.*, 2020). Por outro lado, o avibactam, por não ser um beta-lactâmico, consegue passar através da membrana externa por meio de canais alternativos, demonstrando uma eficácia superior nesses casos. Da mesma forma, vaborbactam também já demonstrou eficácia contra *K. pneumoniae* deficiente de porinas, devido à sua capacidade de entrar na bactéria através de outras porinas que não *OmpK35* e *OmpK36* (Rocker *et al.*, 2020).

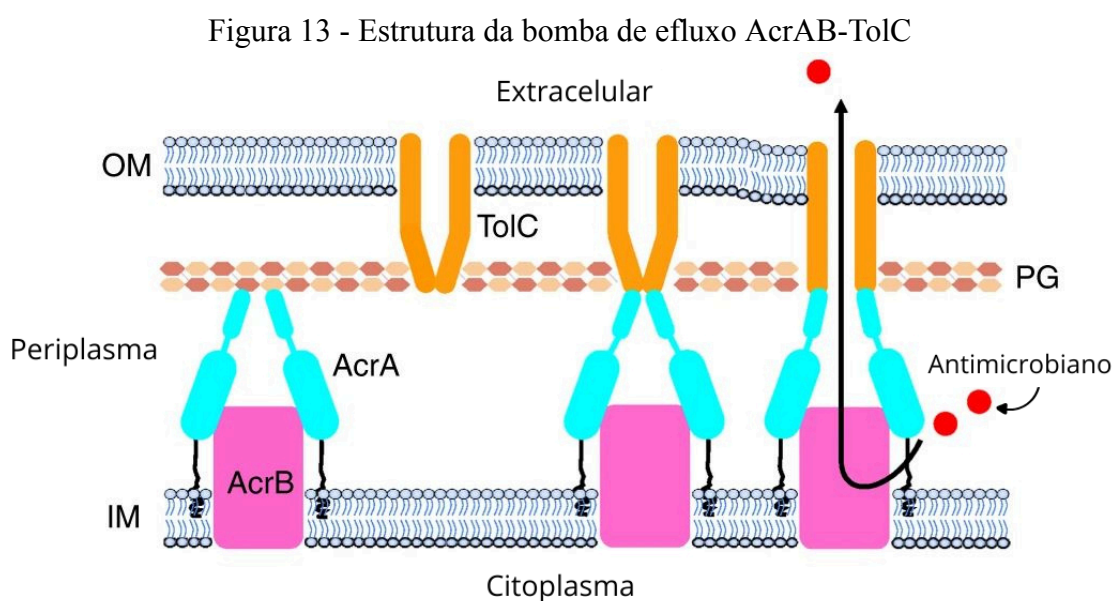
Por fim, é importante destacar que esses dados se referem exclusivamente ao impacto do mecanismo de perda de porinas, analisado de forma isolada, sem levar em conta efeitos sinérgicos com outros mecanismos de resistência. De forma geral, o mecanismo isolado de alteração de porinas provoca aumento nas CIMs dos antimicrobianos, mas seu impacto é mais expressivo quando ocorre em combinação com outros mecanismos de resistência (Li; Plésiat; Nikaido, 2015). Em conjunto com carbapenemases, ESBLs e bombas de efluxo, a deficiência de porinas pode contribuir de maneira mais significativa para a resistência a diversos antimicrobianos (Li; Plésiat; Nikaido, 2015). Dessa forma, o impacto de mutações em porinas é mais expressivo quando acompanhado de outros ARGs, contribuindo para a resistência aos antimicrobianos de forma ainda mais pronunciada (Sugawara; Kojima; Nikaido, 2016).

4.3.2 Hiperexpressão de bombas de efluxo

As bombas de efluxo desempenham o papel crucial de expulsar agentes nocivos para fora da célula bacteriana, incluindo antimicrobianos. Desse modo, a superexpressão de bombas de efluxo contribui para um aumento do bombeamento de diversas classes de antimicrobianos para o meio extracelular e, dessa forma, reduzir a concentração intracelular desses agentes (Nikaido; Pagès, 2012). No caso de *K. pneumoniae*, AcrAB-TolC é o principal sistema de efluxo, contribuindo para a resistência a múltiplos antimicrobianos, incluindo os beta-lactâmicos (Navon-venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017; Wyres; Lam; Holt, 2020). Existem outras bombas de efluxo presentes em *K. pneumoniae*, como KpnEF e OqxAB, só que de menor relevância na expulsão de beta-lactâmicos, estando mais frequentemente

associados à resistência às quinolonas e aos aminoglicosídeos (Navon-venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017).

A bomba de efluxo AcrAB-TolC, pertencente à família RND (*Resistance Nodulation Cell Division*), desempenha um papel importante na resistência intrínseca a múltiplos antimicrobianos, além de estar envolvida na contribuição para a patogenicidade bacteriana (Li; Plésiat; Nikaido, 2015). Essa bomba tripartite, que é ubíqua em *K. pneumoniae*, é composta por duas proteínas triméricas, AcrB e TolC, e pela proteína AcrA hexamérica (Jang, 2023). A proteína AcrB, presente na membrana interna, e a TolC, localizada na membrana externa, são conectadas pela AcrA no espaço periplasmático, como é possível visualizar na Figura 13 (Shi *et al.*, 2019). Assim, durante o processo de efluxo, os antimicrobianos são transportados pela AcrB, atravessam o canal TolC e são expulsados diretamente para o espaço extracelular (Jang, 2023; Shi *et al.*, 2019).



Fonte: Shi *et al.* (2019)

Legenda: OM - Membrana Externa; IM - Membrana Interna; PG - peptidoglicano. Essa figura propõe o mecanismo de montagem e funcionamento da bomba de efluxo AcrAB-TolC. Essa bomba é formada pela associação de AcrB com AcrA, que depois altera sua conformação para recrutar TolC. Quando montada, permanece em repouso até que AcrB detecte um fármaco. Nesse momento, a bomba é ativada, abre sua conformação e expulsa o fármaco através do canal para fora da célula (Shi *et al.*, 2019).

As bombas de efluxo interagem de forma sinérgica com outros mecanismos de resistência, como a perda de porinas e a hidrólise catalisada por beta-lactamases, intensificando a resistência bacteriana (Jang, 2023; Li; Plésiat; Nikaido, 2015). Em especial, a sinergia entre perda de porinas — que tornam membranas externas impermeáveis — e a ação

das bombas de efluxo — que expulsam fármacos para fora da bactéria — cria uma barreira dupla contra a entrada e a permanência dos antimicrobianos, o que é muito comum em bactérias gram-negativas (Jang, 2023). Ainda, genes codificadores de bombas de efluxo presentes em plasmídeos têm sido cada vez mais identificados, e o desenvolvimento de novos antimicrobianos capazes de contornar os efeitos das bombas continua sendo um desafio (Li; Plésiat; Nikaido, 2015). Nesse contexto, estudos identificaram a bomba de efluxo AcrAB-TolC como um importante mecanismo de resistência a diversos antimicrobianos, incluindo principalmente os beta-lactâmicos (Jang, 2023; Li; Plésiat; Nikaido, 2015).

Ainda assim, essa bomba de efluxo é notória por sua poliespecificidade a diversos substratos, o que faz com que a lista de antimicrobianos passíveis de expulsão pela AcrAB-TolC seja bastante ampla (Jang, 2023). Dessa forma, várias moléculas estruturalmente diferentes podem ser reconhecidas como substratos e expulsas do meio intracelular. Tendo isso em vista, a presença dessa bomba é frequentemente associada às bactérias MDR, com implicações clínicas significativas, já que contribui diretamente para o fracasso do tratamento com beta-lactâmicos em infecções causadas por *K. pneumoniae* (Jang, 2023). Além disso, AcrAB-TolC está envolvida indiretamente na formação de biofilme, aumentando a patogenicidade bacteriana e intensificando a resistência a múltiplos antimicrobianos. Isso acontece porque os biofilmes favorecem a persistência bacteriana em tecidos epiteliais e em superfícies de equipamentos médicos, funcionando como barreiras à entrada de agentes antimicrobianos (Jang, 2023; Reza; Sutton; Rahman, 2019).

Mesmo assim, alguns antimicrobianos não são comprometidos pela ação das bombas de efluxo, como o cefiderocol (Karakonstantis; Rousaki; Kritsotakis, 2022). Além disso, como estratégia para contornar esse mecanismo de resistência, diversos inibidores de bombas de efluxo já foram identificados, com o objetivo impedir a extrusão de antimicrobianos e interromper a formação de biofilmes (Jang, 2023; Reza; Sutton; Rahman, 2019). Entre os principais exemplos desses inibidores descritos na literatura, destacam-se PAβN, NMP, MBX2319, WK2 e BDM88855 (Jang, 2023; Reza; Sutton; Rahman, 2019). O PAβN (fenilalanina-arginina-beta-naftilamida) é o composto anti-AcrAB-TolC mais estudado em *K. pneumoniae*, sendo que esse inibidor atua por meio da competição com os substratos antimicrobianos, aumentando, assim, a concentração intracelular desses agentes (Reza; Sutton; Rahman, 2019). Porém, apesar de promissores, os inibidores de bombas de efluxo enfrentam desafios importantes que restringem sua aplicação clínica, incluindo citotoxicidade, que resulta em uma escassez de dados *in vivo*, baixa estabilidade e outros problemas

relacionados à farmacocinética e à farmacodinâmica (Jang, 2023; Reza; Sutton; Rahman, 2019).

4.3.3 Produção de beta-lactamases

Sem dúvida, o maior desafio com o uso de beta-lactâmicos para o tratamento de infecções causadas por *K. pneumoniae* são as beta-lactamases. Essas enzimas são hidrolisantes, ou seja, adicionam rapidamente uma molécula de água ao anel beta-lactâmico, tornando o antimicrobiano incapaz de inibir as PBPs e, conseqüentemente, deixando esses agentes ineficazes (Bush, Bradford, 2019). As beta-lactamases contêm serina ou átomos de zinco divalente em seu sítio ativo, que interagem direta ou indiretamente com o anel beta-lactâmico. As serino-beta-lactamases hidrolisam os beta-lactâmicos através de múltiplas reações, que envolvem formação de ligações de hidrogênio entre o antimicrobiano e a enzima, acilação da beta-lactamase e posterior adição de molécula de água que desacula o complexo beta-lactâmico-beta-lactamase (Bush, Bradford, 2019). Por sua vez, nas metalo-beta-lactamases, os íons zinco desempenham o papel de ativar as moléculas de água que promovem a lise da ligação beta-lactâmica. Mesmo assim, em ambos os casos, o resultado final é um anel beta-lactâmico aberto e ineficaz (Bush, Bradford, 2019).

Em suma, as beta-lactamases, responsáveis por se ligar e hidrolisar o anel beta-lactâmico, podem ser categorizadas em quatro classes de acordo com a classificação molecular de Ambler: classes A, B, C e D (Ambler, 1980; Jacoby; Munoz-Price, 2005; Santajit; Indrawattana, 2016). De acordo com a curadoria do “*Beta-Lactamase DataBase*”, após atualização de maio de 2025, já foram reportadas mais de onze mil enzimas beta-lactamase no total (Naas *et al.*, 2017). Porém, neste trabalho, serão abordadas apenas as principais beta-lactamases descritas em *K. pneumoniae*, organizadas conforme a classificação molecular de Ambler (Quadro 2).

Quadro 2 - Principais beta-lactamases em *Klebsiella pneumoniae*

(continua)

Classe de Ambler	Beta-lactamase	Tipo de enzima	Exemplos
A	TEM	ESBL	TEM-3, TEM-68
	SHV	ESBL	SHV-2, SHV-5, SHV-12
	CTX-M	ESBL	CTX-M-2, CTX-M-14, CTX-M-15

Quadro 2 - Principais beta-lactamases em *Klebsiella pneumoniae* (conclusão)

Classe de Ambler	Beta-lactamase	Tipo de enzima	Exemplos
A	GES ¹	ESBL/Carbapenemase ²	GES-1, GES-4, GES-5 e GES-6
	SFO ¹	ESBL	SFO-1
	PER ¹	ESBL	PER-2
	TLA ¹	ESBL	TLA-1
	VEB ¹	ESBL	VEB-1
	KPC	Carbapenemase	KPC-1, KPC-2 , KPC-3 , KPC-9
B	IMP	Carbapenemase (MBL)	IMP-1
	NDM	Carbapenemase (MBL)	NDM-1 , NDM-2, NDM-3
	VIM	Carbapenemase (MBL)	VIM-1, VIM-2, VIM-7
C	DHA	Cefalosporinase (AmpC)	DHA-2
	MOX	Cefalosporinase (AmpC)	MOX-1
	FOX	Cefalosporinase (AmpC)	FOX-1
	CMY	Cefalosporinase (AmpC)	CMY-1, CMY-2
	ACT	Cefalosporinase (AmpC)	ACT-1
D	OXA	ESBL/Carbapenemase ³	OXA-15, OXA-17, OXA-48 , OXA-51, OXA-181, OXA-232

Fonte: elaborado pela autora (2025), com base em Ambler (1980); Jacoby; Munoz-Price (2005); Naas *et al.* (2017); Navon-venezia; Kondratyeva; Carattoli (2017)

Legenda: alelos mais frequentes das famílias de beta-lactamase estão destacados em negrito.

AmpC - Beta-lactamase de classe C; ESBL - Beta-lactamase de espectro estendido; MBL - Metallo-beta-lactamase.

¹ ESBLs com frequência mais rara em *Klebsiella pneumoniae*.

² Algumas variantes GES são ESBL (GES-1), enquanto outras são carbapenemases (GES-4, GES-5 e GES-6).

³ Algumas variantes OXA são ESBL (OXA-15, OXA-17), enquanto outras são carbapenemases (OXA-48, OXA-51, OXA-181 e OXA-232).

4.3.3.1 Classe A

As primeiras beta-lactamases encontradas foram as penicilinases SHV-1 e TEM-1, na década de 1960 (Wyres; Lam; Holt, 2020). A alta resistência intrínseca de *K. pneumoniae* à ampicilina ocorre devido à produção das beta-lactamases SHV, codificadas pelo gene cromossômico *bla_{SHV}*, por esse motivo, o uso desse antimicrobiano não é recomendado no tratamento de infecções causadas por essa bactéria (Bush; Bradford, 2019; Wyres; Lam; Holt,

2020). Pouco tempo depois, surgiram as ESBLs da família TEM e SHV, como TEM-3, SHV-2 e SHV-5, que demonstraram resistência estendida ao aztreonam e às cefalosporinas de terceira geração, como a cefotaxima, ceftriaxona e a ceftazidima. Na década de 1990, foram identificadas cepas de *K. pneumoniae* produtoras de ESBLs do tipo CTX-M, que atualmente são as ESBLs mais prevalentes, com destaque para CTX-M-2, CTX-M-14 e CTX-M-15. Esse tipo de enzima, além de conferir alta resistência à cefotaxima, ceftriaxona e ceftazidima, estende a resistência ao cefepime, uma cefalosporina de quarta geração (Bush; Bradford, 2019; Jacoby; Munoz-Price, 2005; Navon-venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017).

Além disso, embora menos comuns, outros grupos de ESBLs de classe A já foram identificados em *K. pneumoniae*, como as famílias GES, SFO, PER, TLA e VEB (Jacoby; Munoz-Price, 2005; Navon-venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017). Porém, as ESBLs com ocorrência mais frequente em *K. pneumoniae* e com capacidade hidrolítica mais relevante são SHV, TEM e, sobretudo, CTX-M, enquanto as demais apresentam uma atividade hidrolítica mais limitada e são menos prevalentes (Bush; Bradford, 2019; Karampatakis; Tsergouli; Behzadi, 2023).

Existem diversas opções terapêuticas de BL/BLIs estáveis contra essas beta-lactamases, já que ESBLs são inibidas tanto *in vivo* como *in vitro* pela maioria dos BLIs, como ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam e avibactam (Karampatakis; Tsergouli; Behzadi, 2023; Yahav *et al.*, 2021). Por outro lado, as enzimas TEM e SHV podem sofrer mutações, caracterizadas por substituições de aminoácidos, que levam a resistência a alguns BLIs, como ácido clavulânico e sulbactam (Bush; Bradford, 2019; Knox, 1995). Porém, contraditoriamente, as mutações enzimáticas podem deixar as beta-lactamases menos eficientes na hidrólise de algumas penicilinas e cefalosporinas (Bush; Bradford, 2019). Ainda assim, é preciso ressaltar que a combinação de diversas beta-lactamases pode levar a cepas resistentes a vários BL/BLIs, o que é comum no caso de ESBLs.

Por sua vez, as beta-lactamases do tipo GES inicialmente foram relatadas como ESBLs por conta de sua atividade contra penicilinas e cefalosporinas de espectro estendido, mas passaram por mutações que ampliaram seu espectro de ação (Bush; Bradford, 2019; Queenan; Bush, 2007). Dessa forma, algumas variantes GES possuem a capacidade de hidrolisar carbapenêmicos, sendo classificadas como serino-carbapenemases (Bush; Bradford, 2019). Alguns exemplos dessas carbapenemases são: GES-4, GES-5, GES-6, GES-14 e GES-16 (Bush; Bradford, 2019; Naas *et al.*, 2017). Ainda, substituições de aminoácidos na região “ Ω -loop” das beta-lactamases GES influenciam na atividade enzimática contra

diversas cefalosporinas, carbapenêmicos e BLIs (Bush; Bradford, 2019; Wachino et al., 2004). Esse fenômeno também já foi observado em outras serino-beta-lactamases de classe A, como TEM, SHV, CTX-M e KPC (Bush; Bradford, 2019; Wachino et al., 2004).

A beta-lactamase de classe A mais relevante é KPC, uma carbapenemase nomeada a partir de *K. pneumoniae*. KPC, além de ser resistente às cefalosporinas e aos monobactâmicos, estende a resistência bacteriana para os carbapenêmicos (Mathers; Peirano; Pitout, 2015; Navon-venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017). Tendo em vista que KPC-2 e KPC-3 são considerados os tipos mais prevalentes, o gene *bla*_{KPC} já foi identificado em isolados de diversos continentes, e possui grande impacto devido à alta frequência de surtos hospitalares, à elevada mortalidade e à alta capacidade de transmissão (Mathers; Peirano; Pitout, 2015; Navon-venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017). Ainda, a disseminação de linhagens genéticas de alto risco resistentes aos carbapenêmicos, como *K. pneumoniae* ST258, são amplamente conhecidas no mundo por serem produtoras de KPC e diversas outras beta-lactamases, causando preocupação na comunidade médica global (Mathers; Peirano; Pitout, 2015; Pitout; Nordmann; Poirel, 2015).

Diante disso, KPC é o mecanismo mais frequente de resistência adquirida aos carbapenêmicos em *K. pneumoniae*, sendo uma das carbapenemases mais prevalentes e estudadas no mundo inteiro (Chapelle et al., 2021). A mortalidade por *K. pneumoniae* produtor de KPC, majoritariamente em infecções nosocomiais, pode chegar à metade dos casos reportados, representando um desafio clínico significativo (Bush, 2018; Chapelle et al., 2021; Santajit; Indrawattana, 2016). Além disso, as diretrizes disponíveis para a escolha do tratamento mais adequado em cada caso específico são escassas (Chapelle et al., 2021). Por outro lado, o desenvolvimento de novos antimicrobianos pode representar um avanço para infecções causadas por *K. pneumoniae* produtor de KPC, em especial no tratamento de ITUs (Chapelle et al., 2021).

Dessa forma, o desenvolvimento de cefiderocol, meropenem/vaborbactam, ceftazidima/avibactam, cefepime/zidebactam, cefepime/taniborbactam, aztreonam/avibactam, imipenem/relebactam e meropenem/nacubactam representam um marco importante na ampliação de novas alternativas terapêuticas contra *K. pneumoniae* produtora de KPC (Chapelle et al., 2021; Oliver et al., 2024; Yahav et al., 2021). Porém, a multirresistência a esses antimicrobianos ainda é frequente em diversas cepas hipervirulentas de *K. pneumoniae*. Além disso, os BL/BLIs mencionados apresentam diversas limitações no tratamento de infecções causadas por bactérias produtoras de KPC, uma vez que estas geralmente

apresentam resistência a quase todos os beta-lactâmicos e também produzem outros tipos de beta-lactamase, como ESBLs (Munoz-Price *et al.*, 2013; Pitout; Nordmann; Poirel, 2015).

Dessa forma, ainda não há um tratamento ideal em monoterapia para infecções causadas por *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase. Atualmente, a estratégia mais utilizada é uma terapia empírica combinada que inclui um carbapenêmico associado a um ou dois outros agentes antimicrobianos, como colistina, tigeciclina ou gentamicina. (Munoz-Price *et al.*, 2013; Pitout; Nordmann; Poirel, 2015). Dessa forma, o efeito sinérgico da terapia combinada visa intensificar o efeito bactericida e diminuir a resistência bacteriana (Pitout; Nordmann; Poirel, 2015). Mesmo assim, diversos isolados bacterianos apresentam resistência à colistina e aos carbapenêmicos, o que dificulta significativamente a escolha de um tratamento eficaz (Pitout; Nordmann; Poirel, 2015).

Outro desafio relacionado à *K. pneumoniae* produtora de KPC são as mutações que podem ocorrer nessa beta-lactamase, que alteram a conformação do sítio ativo da enzima, resultando em novas interações com o substrato e modificando sua afinidade por diferentes beta-lactâmicos (Palzkill, 2018). Um exemplo disso é a resistência à ceftazidima/avibactam, resultado de mutações caracterizadas por alterações de aminoácidos na “ Ω -loop” da KPC, que compromete a atividade inibitória do avibactam (Bush; Bradford, 2019; Yahav *et al.*, 2021). Por outro lado, algumas cepas com essas mutações na “ Ω -loop” da KPC, que conferem resistência à ceftazidima/avibactam, podem concomitantemente apresentar maior sensibilidade a carbapenêmicos, como meropenem ou imipenem, além de, ocasionalmente, serem sensíveis a outros beta-lactâmicos (Bush; Bradford, 2019; Yahav *et al.*, 2021). Em suma, mutações na KPC podem conferir resistência à ceftazidima/avibactam, mas, curiosamente, também podem restaurar a sensibilidade aos carbapenêmicos (Bush; Bradford, 2019; Yahav *et al.*, 2021).

4.3.3.2 Classe B

As enzimas de Classe B apresentam ampla resistência aos beta-lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos e os inibidores de beta-lactamases (Santajit; Indrawattana, 2016). Diferente das outras classes de beta-lactamases, que contêm serina em seu sítio ativo, a classe B engloba as metalo-beta-lactamases (MBLs), que necessitam do cofator íon zinco divalente para realizar a hidrólise dos anéis beta-lactâmicos (Santajit; Indrawattana, 2016; Queenan; Bush, 2007). Em *K. pneumoniae*, as principais famílias de MBLs são IMP, NDM e VIM.

Visto que as opções de tratamento são bem limitadas, devido ao amplo espectro de substratos que essas enzimas podem hidrolisar, as cepas produtoras de MBL representam um desafio clínico (Queenan; Bush, 2007; Navon-venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017; Santajit; Indrawattana, 2016).

Nesse contexto, a produção de MBLs é um mecanismo frequente em cepas resistentes a BL/BLIs, como ceftolozona/tazobactam, ceftazidima/avibactam, cefepime/enmetazobactam, meropenem/vaborbactam e imipenem/relebactam (Oliver *et al.*, 2024; Paterson; Isler; Stewart, 2020; Wright; Bonomo; Paterson, 2017). Essa resistência se deve ao fato de que os inibidores avibactam, vaborbactam, tazobactam, enmetazobactam e relebactam não apresentam atividade significativa frente às MBLs (Paterson; Isler; Stewart, 2020; Shields; Doi, 2020; Yahav *et al.*, 2021). Dessa forma, é preciso ressaltar que essas enzimas são inibidas por agentes quelantes, como EDTA, mas, infelizmente, os BLIs aprovados para uso não agem de forma efetiva na inibição das beta-lactamases de classe B (Bush; Bradford, 2019).

Por outro lado, o cefiderocol se destaca por sua estabilidade contra uma ampla gama de carbapenemases, incluindo as MBLs, sendo uma opção terapêutica promissora, devido à sua resistência à hidrólise e à eficiente captação pela bactéria através do sistema de transporte de ferro (Oliver *et al.*, 2024; Takemura *et al.*, 2023). Além disso, alguns BL/BLIs, como cefepime/zidebactam, cefepime/taniborbactam e meropenem/nacubactam demonstram certa atividade contra as MBLs, devido à presença de inibidores eficazes contra algumas cepas produtoras de beta-lactamases de classe B — sendo importante destacar que, no caso do taniborbactam, a atividade contra enzimas IMP é limitada (Wright; Bonomo; Paterson, 2017; Yahav *et al.*, 2021). Porém, esses três BL/BLIs ainda não foram aprovados para uso clínico, já que encontram-se em fase de desenvolvimento ou avaliação.

O aztreonam, apesar de ser hidrolisado por ESBLs e KPC, não é afetado pelas MBLs, tornando-o uma alternativa terapêutica atrativa em contextos clínicos onde há poucas opções disponíveis (Wright; Bonomo; Paterson, 2017). Porém, como a maioria das cepas produtoras de MBLs também produzem outras classes de beta-lactamases, a pesquisa por terapias que empregam aztreonam em combinação com BL/BLIs são crescentes (Shields; Doi, 2020). Dessa forma, a opção de ceftazidima/avibactam em associação com aztreonam vem ganhando destaque nos últimos tempos, como uma opção promissora para cepas produtoras de metalo-beta-lactamases (Paterson; Isler; Stewart, 2020; Shields; Doi, 2020; Wright; Bonomo; Paterson, 2017). Com essa terapia sinérgica, ceftazidima/avibactam inibe as enzimas do tipo ESBL e AmpC, enquanto o aztreonam evita a hidrólise mediada por MBLs e exerce seus

efeitos bactericidas, representando uma estratégia de grande utilidade clínica (Shields; Doi, 2020). Ainda, há a combinação de aztreonam com avibactam, que tem atividade considerável contra diversas bactérias MDR da ordem *Enterobacterales*, além de apresentar estabilidade contra beta-lactamases das classes A, B, C e D (Paterson; Isler; Stewart, 2020; Wright; Bonomo; Paterson, 2017; Yahav *et al.*, 2021).

4.3.3.3 Classe C

As enzimas AmpC são serino-beta-lactamases, da Classe C, conhecidas por conferir resistência ao aztreonam, aos inibidores clássicos de beta-lactamases, às penicilinas e até à terceira geração de cefalosporinas (Jacoby, 2009). Por outro lado, embora sejam importantes cefalosporinas, as enzimas desta classe não são capazes de hidrolisar carbapenêmicos. Em *K. pneumoniae*, são predominantes as seguintes famílias de genes AmpC: DHA, MOX, FOX, CMY e ACT (Mathers; Peirano; Pitout, 2015; Navon-venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017). Porém, *K. pneumoniae* geralmente não expressa o gene cromossômico que codifica AmpC (*bla_{AmpC}*) e, dessa forma, adquire essa beta-lactamase através de plasmídeos, o que pode induzir a superexpressão de AmpC (Jacoby, 2009; Santajit; Indrawattana, 2016). Em suma, há uma infinidade de enzimas de classe C codificadas em plasmídeos, possibilitando uma transferência horizontal eficaz entre diferentes espécies de bactérias, incluindo *K. pneumoniae* (Lahiri *et al.*, 2014).

As cepas produtoras de AmpC geralmente apresentam resistência às cefalosporinas de primeira, segunda e terceira gerações, incluindo cefalexina, ceftazidima e ceftriaxona, por exemplo (Bush; Bradford, 2019; Jacoby, 2009; Rodríguez-Guerrero *et al.*, 2022). Contudo, é comum que a produção de beta-lactamases AmpC ocorra concomitantemente com outros mecanismos de resistência, como a presença simultânea de ESBLs, contribuindo para a existência de bactérias MDR (Rodríguez-Guerrero *et al.*, 2022). Ainda, estudos com isolados clínicos de *K. pneumoniae* demonstraram que a perda de porinas, quando associada à produção de AmpC plasmidial, pode resultar em resistência aos carbapenêmicos (Bush; Bradford, 2019).

Dessa forma, a resistência mediada pela beta-lactamase AmpC, especialmente quando há coexistência de outras classes de beta-lactamases e outros mecanismos adicionais, limita significativamente as opções terapêuticas e representa um desafio clínico importante. Porém, para cepas com presença isolada de AmpC, o uso de cefepime e sua associação com BLIs,

como cefepime/zidebactam e cefepime/taniborbactam, podem ser uma alternativa eficaz contra essa beta-lactamase, embora essas combinações ainda estejam em fase de desenvolvimento (Yahav *et al.*, 2021).

Os BLIs clássicos, como o ácido clavulânico e o sulbactam, são inibidores eficazes de beta-lactamases de classe A, mas podem falhar em agir contra as outras classes, incluindo as enzimas de classe C (Bush, 2018; Lahiri *et al.*, 2014). Em contraste, o avibactam demonstrou ser um potente inibidor de beta-lactamases de classe C, reforçando a eficácia dos antimicrobianos BL/BLIs aztreonam/avibactam e ceftazidima/avibactam no tratamento de infecções causadas por cepas produtoras destas enzimas (Lahiri *et al.*, 2014; Yahav *et al.*, 2021). Além disso, outros BLIs, como vaborbactam e relebactam, também possuem a capacidade de inibir AmpC, ampliando as opções terapêuticas (Yahav *et al.*, 2021).

4.3.3.4 Classe D

Assim como as beta-lactamases das Classes A e C, as enzimas da Classe D são serino-beta-lactamases. Essa classe de beta-lactamases é representada pelas enzimas tipo OXA, uma família de grande diversidade, que inclui tanto ESBLs, quanto carbapenemases. (Livermore, 2008; Santajit; Indrawattana, 2016). Em *K. pneumoniae*, foram identificados diversos tipos de OXA, sendo a mais importante delas a carbapenemase OXA-48 e suas variantes (Navon-venezia; Kondratyeva; Carattoli, 2017; Tooke *et al.*, 2019). As enzimas OXA-48-like têm sido cada vez mais encontradas em *K. pneumoniae*, sendo que são codificadas sempre por genes plasmidiais (Poirel; Potron; Nordmann, 2012). Alguns exemplos de beta-lactamases que estão incluídas na subfamília OXA-48-like são: OXA-48, OXA-181, OXA-232 e OXA-484 (Naas *et al.*, 2017). Porém, apesar de hidrolisar carbapenêmicos, a subfamília OXA-48-like não possui atividade contra algumas cefalosporinas de espectro estendido, de terceira e quarta geração (Stewart *et al.*, 2018).

Sendo assim, antimicrobianos como ceftazidima, cefepime e aztreonam geralmente não são hidrolisados por essa beta-lactamase (Stewart *et al.*, 2018). Diversos estudos já demonstraram a eficácia *in vitro* de ceftazidima contra cepas produtoras de OXA-48 isoladamente, sem a presença de ESBLs. Mas, devido às altas taxas de coprodução de OXA-48 com genes de ESBLs, diversos isolados demonstram alta resistência às cefalosporinas (Stewart *et al.*, 2018). Além disso, a grande maioria dos BLIs disponíveis, que atuam contra ESBLs, são ineficazes na inibição das enzimas de classe D. Sendo assim, a

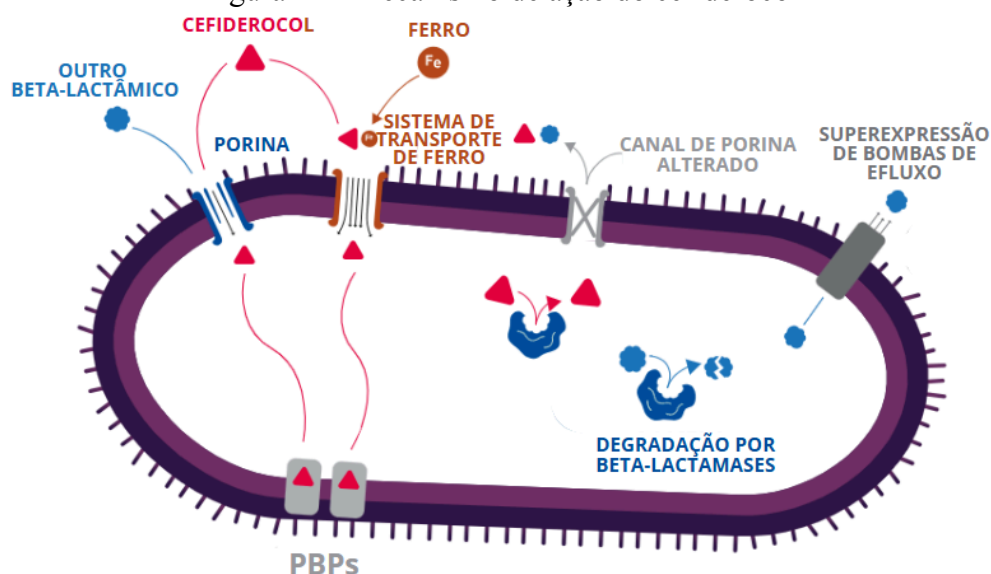
OXA-48 não é inibida de forma efetiva pelos BLIs ácido clavulânico, tazobactam, vaborbactam e relebactam (Stewart *et al.*, 2018; Yahav *et al.*, 2021). Dessa forma, opções terapêuticas como meropenem/vaborbactam e imipenem/relebactam apresentam atividade limitada contra as beta-lactamases de classe D. Por outro lado, estudos apontam efetividade de avibactam na inibição dessa enzima e, sendo assim, há uma maior efetividade com o uso de ceftazidima/avibactam ou aztreonam/avibactam para cepas produtoras de OXA-48-like (Stewart *et al.*, 2018; Yahav *et al.*, 2021).

4.3.4 Mutações que afetam o transporte de ferro

O cefiderocol é um beta-lactâmico promissor, classificado como uma cefalosporina sideróforo, já que explora o sistema de captação de ferro pela bactéria (Karakonstantis; Rousaki; Kritsotakis, 2022). O mecanismo de ação do cefiderocol envolve a utilização dos sistemas de transporte de ferro da bactéria, já que esse antimicrobiano atravessa eficientemente a membrana externa de bactérias gram-negativas por conter um grupamento clorocatecol que confere atividade siderófora, por ser uma molécula quelante de ferro (Karakonstantis; Rousaki; Kritsotakis, 2022). Dessa forma, o cefiderocol realiza tanto transporte ativo por meio de canais de ferro quanto difusão passiva através de canais de porinas, facilitando sua entrada na bactéria (Shionogi, 2025). Dentro do espaço periplasmático, esse antimicrobiano se dissocia do ferro e age sobre as PBPs para inibir a síntese de parede celular (McCreary; Heil; Tamma, 2021).

Conforme é possível visualizar na Figura 14, que esquematiza seu mecanismo de ação, o cefiderocol tem a capacidade de evitar diversos mecanismos de resistência impostos pela bactéria (Shionogi, 2025). Dessa forma, esse antimicrobiano contorna a ação de bombas de efluxo, a alteração de porinas e a hidrólise pela maioria das beta-lactamases, mantendo-se estável inclusive diante de KPC e MBLs (Karakonstantis; Rousaki; Kritsotakis, 2022; McCreary; Heil; Tamma, 2021). Porém, o microrganismo pode passar por mutações nos transportadores de ferro, que conferem resistência a esse antimicrobiano (Karakonstantis; Rousaki; Kritsotakis, 2022).

Figura 14 - Mecanismo de ação do cefiderocol



Fonte: Shionogi Inc (2025)

Legenda: o cefiderocol está representado por um triângulo vermelho, enquanto os demais beta-lactâmicos são simbolizados por um círculo azul. A imagem ilustra como o cefiderocol explora o sistema de transporte de ferro da bactéria para ser internalizado, a fim de alcançar as PBPs para exercer sua ação bactericida. Em contraste, os demais beta-lactâmicos dependem apenas das porinas para entrar na célula, sendo que sua ação é impedida pelas alterações nos canais de porinas, pela superexpressão de bombas de efluxo e pela degradação por beta-lactamases. Esses mecanismos de resistência reduzem a eficácia dos beta-lactâmicos convencionais, enquanto o cefiderocol contorna essas barreiras ao usar a via de captação de ferro.

Em *K. pneumoniae*, é a mutação no gene *cirA* que compromete os receptores de sideróforos, contribuindo para a resistência antimicrobiana, principalmente quando associada à presença de NDM (Karakonstantis; Rousaki; Kritsotakis, 2022). Além da deficiência de CirA, foram detectadas mutações nos genes *fhuA* (receptor de ferro do ferricromo) e *fepA* (receptor férrico de enterobactina) em isolados clínicos, além de mutações *in vitro* nos genes *efeO* (componente do sistema de captação de ferro), *fecA* (receptor dependente de TonB), *fbpA* (transportador ABC de ferro férrico) e *exbD* (proteína acessória relacionada ao transporte de ferro), as quais estão associadas à resistência ao cefiderocol (Karakonstantis; Rousaki; Kritsotakis, 2022).

4.3.5 Atividade dos beta-lactâmicos e dos inibidores de beta-lactamases frente aos principais mecanismos de resistência em *Klebsiella pneumoniae*

Considerando as quatro classes de beta-lactamases discutidas, foi possível determinar o espectro de ação inibitória esperada de diversos BLIs contra essas enzimas, como pode ser visualizado no Quadro 3. Porém, vale destacar que alguns dos BLIs listados ainda estão em

fase de desenvolvimento e que parte dos dados baseia-se em estudos *in vitro*, podendo sofrer alterações futuramente, conforme novas evidências clínicas forem publicadas. Dessa forma, é preciso interpretar o quadro de forma cautelosa.

Quadro 3 - Atividade esperada de BLIs frente às principais beta-lactamases em *Klebsiella pneumoniae*

BLI	Apresenta atividade inibitória contra:				
	AmpC	ESBL	OXA-48-like	KPC	MBL
Ácido clavulânico	Não	Sim	Não	Sim	Não
Sulbactam	Não	Sim	Sim	Parcial	Não
Tazobactam	Parcial	Sim	Não	Sim	Não
Avibactam	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Relebactam	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Vaborbactam	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Taniborbactam*	Sim	Sim	Sim	Sim	Parcial
Enmetazobactam	Não	Sim	Não	Sim	Não
Zidebactam*	Sim	Sim	Sim	Sim	Parcial
Nacubactam*	Sim	Sim	Sim	Sim	Parcial

Fonte: elaborado pela autora (2025), com base em Bush (2018); Bush; Bradford (2019); Katsarou *et al.* (2025); Paterson; Isler; Stewart (2020); Yahav *et al.* (2021)

Legenda: Sim (verde) - BLI apresenta atividade inibitória contra a beta-lactamase especificada;

Parcial (laranja/amarelo) - BLI apresenta atividade variável ou limitada frente a algumas variantes da beta-lactamase; Não (vermelho) - BLI não inibe a beta-lactamase indicada. * - indica os inibidores que ainda não foram aprovados para uso clínico, já que estão em fase de desenvolvimento ou avaliação.

AmpC - Beta-lactamase de classe C; BLI - Inibidor de beta-lactamases; ESBL - Beta-lactamase de espectro estendido; KPC - *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase; MBL - Metallo-beta-lactamase; OXA - Oxacilinase.

Os inibidores clássicos, presentes nos BL/BLIs amoxicilina/ácido clavulânico, piperacilina/tazobactam e ceftolozana/tazobactam, atuam sinergicamente para inibir irreversivelmente as beta-lactamases de classe A, como TEM, SHV e CTX-M (Bush; Bradford, 2016; Tooke *et al.*, 2019; Yahav *et al.*, 2021). No entanto, são ineficazes contra KPC e outras classes de beta-lactamases (Tooke *et al.*, 2019; Yahav *et al.*, 2021). Por outro lado, o avibactam, da classe dos DBOs, destaca-se por sua atividade inibitória contra todas as classes de beta-lactamases, com exceção da classe B (Bush, 2018; Yahav *et al.*, 2021). Sendo assim, ceftazidima/avibactam e aztreonam/avibactam costumam ser estáveis frente à ação das enzimas OXA-48-like, AmpC, ESBLs e KPC em *K. pneumoniae* (Yahav *et al.*, 2021). Ainda, a combinação aztreonam/avibactam se destaca por, adicionalmente, manter estabilidade frente

às MBLs, já que o aztreonam não é hidrolisado por essas enzimas (Paterson; Isler; Stewart, 2020).

Por sua vez, relebactam e vaborbactam compartilham o mesmo espectro de ação do avibactam, mas se diferenciam por não serem ativos contra as enzimas da classe D, como as OXA-48-like (Paterson; Isler; Stewart, 2020; Yahav *et al.*, 2021). Sendo assim, imipenem/relebactam e meropenem/vaborbactam apresentam certa atividade contra cepas produtoras de AmpC, ESBLs e KPC, mas são ineficazes contra aquelas que expressam MBLs ou OXA-48-like (Yahav *et al.*, 2021). Ainda, taniborbactam, um BLI que contém ácido borônico em sua estrutura, tem se mostrado promissor quando combinado com cefepime, devido à potencial inibição de beta-lactamases de classe A, C, D e também B (com exceção da variante IMP) (Yahav *et al.*, 2021). A inibição de MBLs por cefepime/taniborbactam ocorre por meio da interação do grupo borônico com o sítio ativo de zinco, induzindo o estreitamento da fenda do sítio ativo (Yahav *et al.*, 2021). Além disso, cefepime/taniborbactam demonstrou atividade potente contra cepas com CIM elevada para ceftazidima/avibactam e outros BL/BLIs desenvolvidos recentemente, destacando-se como uma alternativa promissora no enfrentamento de cepas resistentes (Katsarou *et al.*, 2025; Yahav *et al.*, 2021).

Outro BLI em destaque recente é o enmetazobactam, pertencente à classe das sulfonas, que inativa irreversivelmente beta-lactamases de classe A, incluindo ESBLs e KPC. Logo, a combinação cefepime/enmetazobactam pode atuar contra beta-lactamases de todas as classes, exceto as de classe B, uma vez que o cefepime também é relativamente estável às beta-lactamases de classe C e D (Darlow; Hope; Dubey, 2024; Yahav *et al.*, 2021). Por fim, os DBOs que estão sendo desenvolvidos recentemente, zidebactam e nacubactam, são considerados promissores por serem BLIs que apresentam atividade *in vitro* contra todas as classes de beta-lactamases, em especial contra as *Enterobacterales* produtoras de MBL (Yahav *et al.*, 2021). Ainda, esses inibidores possuem a habilidade de inibir PBPs, sendo então considerados potencializadores de beta-lactâmicos (Yahav *et al.*, 2021).

Tendo em vista o espectro de ação dos BLIs e considerando os diferentes mecanismos de resistência abordados anteriormente — alterações em porinas, superexpressão de bombas de efluxo, produção de beta-lactamases e mutações que afetam o transporte de ferro —, foi possível elaborar o Quadro 4. Nele, são resumidos os principais antimicrobianos beta-lactâmicos utilizados contra *K. pneumoniae*, juntamente com os mecanismos de resistência envolvidos, determinando o espectro de ação de cada um. Dessa forma, o Quadro 4

apresenta uma síntese simplificada dos resultados da análise do perfil de sensibilidade bacteriano.

É importante destacar que, no quadro a seguir, ESBL inclui as beta-lactamases CTX-M, TEM, SHV, GES, SFO, PER, TLA e VEB. Ainda, o grupo denominado CarbA engloba as carbapenemases da Classe A, como KPC e algumas variantes de GES. Já, “CarbA Mut” refere-se às beta-lactamases KPC que apresentam mutações associadas à resistência à ceftazidima/avibactam, mas que, paradoxalmente, conferem sensibilidade colateral a carbapenêmicos, como meropenem e imipenem. Além disso, CarbB representa as metalo-beta-lactamases VIM, IMP e NDM, que são da Classe B. Por fim, pAmpC refere-se às beta-lactamases AmpC plasmidiais, como DHA, MOX, FOX, CMY e ACT.

Quadro 4 - Espectro antimicrobiano esperado para beta-lactâmicos clássicos e novos, incluindo BL/BLIs, frente aos principais mecanismos de resistência em *Klebsiella pneumoniae* quando presentes isoladamente.

Antimicrobiano	Mecanismos de Resistência								
	↓OmpK35/K36	↑AcrAB-TolC	pAmpC	ESBL	OXA-48-like	CarbA	CarbA Mut	CarbB (MBLs)	transp. de ferro
Amoxicilina/ácido clavulânico	r/R	r/R	R	S	R	R	R	R	S
Piperacilina/tazobactam	r/R	r/R	R	S	R	R	R	R	S
Aztreonam	r/R	r/R	r/R	R	S	R	R	S	S
Aztreonam/avibactam	r	r/R	S	S/r	S	S/r	r/R	S	S
Cefalexina	r/R	r/R	R	R	R	R	R	R	S
Cefazolina	r/R	r/R	R	R	R	R	R	R	S
Cefuroxima	r/R	r/R	R	R	R	R	R	R	S
Cefotaxima	r/R	r/R	R	R	S/r	R	R	R	S
Ceftazidima	r/R	r/R	R	R	S/r	R	R	R	S
Ceftriaxona	r/R	r/R	R	R	S/r	R	R	R	S
Ceftazidima/avibactam	r	r/R	S	S/r	S	S	R	R	S
Ceftolozana/tazobactam	r/R	r/R	S/r	r/R	r/R	R	R	R	S
Cefepime	r/R	r/R	r/R	S/r	S/r	R	R	R	S
Cefepime/zidebactam*	r/R	r/R	S	S/r	S	S/r	S/r	r/R	S
Cefepime/taniborbactam*	r	r/R	S	S/r	S	S/r	S/r	r/R	S
Cefepime/enmetazobactam	r/R	r/R	r	S/r	S/r	S/r	S/r	R	S
Cefiderocol	S	S	S	S/r	S/r	S/r	S/r	S/r	r
Ertapenem	R	r/R	S	S	R	R	S	R	S
Imipenem	S/r	r/R	S	S	R	R	S	R	S
Imipenem/relebactam	S/r	r/R	S	S	R	r/R	S	R	S
Meropenem	r/R	r/R	S	S	R	R	S	R	S
Meropenem/vaborbactam	r/R	r/R	S	S	R	r/R	S	R	S
Meropenem/nacubactam*	r/R	r/R	S	S	r/R	r/R	S	r/R	S

Fonte: elaborado pela autora (2025), adaptado de Oliver *et al.* (2024).

Legenda: a combinação de mecanismos de resistência é encontrada habitualmente em isolados clínicos, mas, com o objetivo de simplificação dos resultados, não será considerada. Assim, essa figura considera apenas a presença isolada de cada mecanismo. As interpretações fenotípicas são representadas pelas seguintes cores: S (verde) - sensível; r (laranja/amarelo) - sensibilidade reduzida; R (vermelho) - resistência clínica; S/r ou r/R - variação de efeito, dependendo do mecanismo específico ou da mutação envolvida. Nesses casos, foi atribuída a cor correspondente ao fenótipo mais provável. Além disso, ↓ - indica perda; ↑ - indica hiperprodução; * - indica os antimicrobianos que ainda não foram aprovados para uso clínico, já que estão em fase de desenvolvimento ou avaliação. AcrAB-TolC - Bomba de efluxo; BL/BLI - Beta-lactâmico com inibidor de beta-lactamases; Carb A - Carbapenemases da Classe A; CarbB - Carbapenemases da Classe B; ESBL - Beta-lactamase de espectro estendido; MBL - Metallo-beta-lactamase; Omp - Proteína de membrana externa; OXA - Oxacilinase; pAmpC - Beta-lactamase de classe C plasmidial; transp. ferro - Mutações que afetam o transporte de ferro.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão narrativa investigou os mecanismos de resistência e o perfil de sensibilidade de *K. pneumoniae* frente às principais classes de beta-lactâmicos. Assim, foi possível concluir que o microrganismo é capaz de apresentar uma grande diversidade de mecanismo de resistência aos beta-lactâmicos, incluindo a produção de ESBLs e de carbapenemases (KPC, MBLs, OXA-48-like), além das alterações nas porinas OmpK35/OmpK36 e da superexpressão de bombas de efluxo AcrAB-TolC. Com a análise do perfil de sensibilidade, foi possível constatar que a resistência em *K. pneumoniae* a diversos antimicrobianos, em especial às cefalosporinas de terceira geração e aos carbapenêmicos, é uma ameaça global significativa, já que os mecanismos de resistência bacterianos são complexos e estão em evolução contínua. Dessa forma, essa crescente resistência tem impacto tanto nos antimicrobianos clássicos, quanto nos novos e futuros beta-lactâmicos.

Sendo assim, novas combinações de beta-lactâmicos com inibidores de beta-lactamases, apesar de promissoras, não estão isentas de limitações, já que mecanismos e mutações emergentes podem comprometer a eficácia dessas novas terapias. Nesse cenário, é necessário o uso racional de antimicrobianos, além disso, é importante que medidas de controle epidemiológicos sejam adotadas nos ambientes de saúde. Dessa forma, tornam-se essenciais a detecção precoce de mecanismos de resistência, além de diagnósticos rápidos e testes de sensibilidade aos antimicrobianos eficazes. Também é imprescindível o monitoramento contínuo dos perfis de sensibilidade; a análise constante de tendência de prevalência da resistência aos agentes antimicrobianos clássicos e novos; e o acompanhamento de cepas que produzem mecanismos de resistência mutacionais e adquiridos. Essas estratégias de vigilância são importantes para o controle da disseminação de cepas multirresistentes e extensivamente resistentes de *K. pneumoniae*.

Ainda, é preciso ressaltar que essa revisão narrativa apresentou algumas limitações importantes. Uma delas é que alguns antimicrobianos novos, em especial beta-lactâmicos associado a inibidores de beta-lactamases, não possuem dados suficientes *in vivo* para avaliação de seu perfil de sensibilidade, já que estão em fase de desenvolvimento. Dessa forma, foram considerados os dados disponíveis, em sua maioria *in vitro*. Outra limitação está relacionada ao tipo de revisão da literatura, porque na revisão narrativa não é preciso realizar uma seleção sistemática de artigos, e pode levar em conta estudos com metodologias e níveis de evidência diferentes. Por último, outra limitação é inerente ao tema desse trabalho, porque

o campo relacionado à resistência bacteriana está em evolução contínua, e os dados podem ficar rapidamente desatualizados. *K. pneumoniae* pode desenvolver novos mecanismos de resistência e variantes de beta-lactamase à medida que novos antimicrobianos são introduzidos, além de estar em constante evolução, intensificando sua resistência aos agentes já existentes. Por isso, estudos futuros para contínua atualização são importantes para acompanhar esse cenário, que é bastante dinâmico.

Por fim, é imprescindível destacar a importância da atuação do profissional farmacêutico na escolha e monitoramento da terapia com antimicrobianos, já que, na farmácia hospitalar e clínica, esse profissional é essencial para a seleção racional da terapia antimicrobiana em conjunto com a equipe multiprofissional. Além disso, o farmacêutico contribui para a execução e interpretação dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos nos laboratórios de análises clínicas, garantindo, por meio da prática laboratorial, dados confiáveis que embasam as decisões clínicas.

Ainda, no contexto da resistência aos antimicrobianos, os farmacêuticos também podem atuar em vigilância epidemiológica, participando de programas de monitoramento da resistência bacteriana, identificando surtos, estabelecendo protocolos de prevenção e controle, e colaborando na formulação de políticas de prescrição. Além disso, a resistência em *K. pneumoniae* evidencia a urgência no campo da pesquisa e desenvolvimento, no qual farmacêuticos atuantes na área acadêmica ou na indústria farmacêutica contribuem para o desenvolvimento de novos antimicrobianos e inibidores de beta-lactamases, além de investigar alternativas terapêuticas para contornar os mecanismos de resistência emergentes.

Por fim, é essencial promover a educação em saúde da população e dos profissionais da área sobre o uso adequado de antimicrobianos, já que o uso racional é uma das principais estratégias para conter o avanço da resistência. Em suma, diante dos desafios apresentados ao longo do trabalho, e considerando o aumento de isolados multirresistentes de *K. pneumoniae*, o farmacêutico se destaca como um profissional estratégico e multidisciplinar, capaz de atuar em diversos níveis de cuidado, contribuindo tanto na prática clínica quanto em ações de prevenção, pesquisa e inovação.

REFERÊNCIAS

- ADEOLU, M. *et al.* Genome-based phylogeny and taxonomy of the ‘Enterobacteriales’: proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 66, n.12, p. 5575-5599, 2016. DOI: 10.1099/ijsem.0.001485
- AMBLER, R. P. The structure of b-lactamases. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 289, p. 321-331, mai. 1980. DOI: 10.1098/rstb.1980.0049
- BAHR, G.; GONZÁLEZ, L. J.; VILA, A. J. Metallo- β -lactamases in the Age of Multidrug Resistance: From Structure and Mechanism to Evolution, Dissemination, and Inhibitor Design. **Chemical Reviews**, v. 121, n. 13, p. 7957-8094, jun. 2021. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00138
- BEIG, M. *et al.* Antibiotic resistance rates in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 38, p. 376-388, set. 2024. DOI: 10.1016/j.jgar.2024.06.018
- BRAZILIAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING (BRCAST). **Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos**. Versão 01-02-2025. Disponível em: <<https://brcast.org.br/>>. Acesso em: 30 mar. 2025.
- BUSH, K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 10, jul. 2018. DOI: 10.1128/AAC.01076-18
- BUSH, K.; BRADFORD, P. A. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 6, n. 8, p. a025247, ago. 2016. DOI: 10.1101/cshperspect.a025247
- BUSH, K.; BRADFORD, P. A. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 5, p. 295-306, mai. 2019. DOI: 10.1038/s41579-019-0159-8
- BUSH, K.; JACOBY, G. A.; MEDEIROS, A. A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 39, p. 1211-1233, jun. 1995. DOI: 10.1128/aac.39.6.1211
- CECI, M. Bactérias resistentes podem matar 39 milhões de pessoas até 2050. **Revista Pesquisa FAPESP**, São Paulo, n. 349, mar. 2025. Disponível em: <<https://revistapesquisa.fapesp.br/bacterias-resistentes-podem-matar-39-milhoes-de-pessoas-ate-2050/>>. Acesso em: 02 jul. 2025.
- CHANG, D. *et al.* Clinical Epidemiology, Risk Factors, and Control Strategies of *Klebsiella pneumoniae* Infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 1-9, dez. 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.750662

CHAPELLE, C. *et al.* Treatment of UTIs Due to *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producers: How to Use New Antibiotic Drugs? A Narrative Review. **Antibiotics**, v. 10, n. 11, p. 1332, nov. 2021. DOI: 10.3390/antibiotics10111332

COOKE, M. B.; HERMAN, C. Conjugation's Toolkit: the Roles of Nonstructural Proteins in Bacterial Sex. **Journal of Bacteriology**, v. 205, n. 3, fev. 2023. DOI: 10.1128/jb.00438-22

CULYBA, M. J.; MO, C. Y.; KOHLI, R. M. Targets for Combating the Evolution of Acquired Antibiotic Resistance. **Biochemistry**, v. 54, n. 23, p. 3573-3582, mai. 2015. DOI: 10.1021/acs.biochem.5b00109

DAI, P; HU, D. The making of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 36, n.12, p.1-16, 2022. DOI: 10.1002/jcla.24743

DARLOW, C. A.; HOPE, W.; DUBEY, V. Cefepime/Enmetazobactam: a microbiological, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical evaluation. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 21, n. 2, p. 115-123, nov. 2024. DOI: 10.1080/17425255.2024.2427310

DAVID, S. *et al.* Widespread emergence of OmpK36 loop 3 insertions among multidrug-resistant clones of *Klebsiella pneumoniae*. **PLOS Pathogens**, v. 18, n. 7, p. e1010334, jul. 2022. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010334

DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: DeCS 2025. São Paulo: BIREME / OPAS / OMS, 2025. Disponível em: <<http://decs.bvsalud.org/>>. Acesso em: 21 abr. 2025.

EFFAH, C. Y. *et al.* *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 19, n. 1, p. 1, 2020. DOI: 10.1186/s12941-019-0343-8

FAJARDO-LUBIÁN, A. *et al.* Host adaptation and convergent evolution increases antibiotic resistance without loss of virulence in a major human pathogen. **PLOS Pathogens**, v. 15, n. 3, p. e1007218, mar. 2019. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007218

FRANKEL, G.; DAVID, S.; LOW, W. W.; SEDDON, C.; WONG, J. C.; BEIS, K. Plasmids pick a bacterial partner before committing to conjugation. **Nucleic Acids Research**, v. 51, n. 17, p. 8925-8933, ago. 2023. DOI: 10.1093/nar/gkad678

GAUBA, A.; RAHMAN, K. M. Evaluation of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria. **Antibiotics**, v. 12, n. 11, p. 1590, nov. 2023. DOI: 10.3390/antibiotics12111590

HOLDEN, V. I. *et al.* *Klebsiella pneumoniae* Siderophores Induce Inflammation, Bacterial Dissemination, and HIF-1 α Stabilization during Pneumonia. **ASM Journals**, v. 7, n. 5, p. 1-10, set. 2016. DOI: 10.1128/mbio.01397-16

- JACOBS, D. M. *et al.* Triple combination antibiotic therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 16, n. 1, nov. 2017. DOI: 10.1186/s12941-017-0249-2
- JACOBY, G. A. AmpC β -Lactamases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 22, n. 1, p. 161-182, jan. 2009. DOI: 10.1128/cmr.00036-08
- JACOBY, G. A.; MUNOZ-PRICE, L. S. The New β -Lactamases. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 4, p. 380-391, jan. 2005. DOI: 10.1056/NEJMra041359
- JANG, S. AcrAB-TolC, a major efflux pump in Gram negative bacteria: toward understanding its operation mechanism. **BMB Reports**, v. 56, n. 6, p. 326-334, jun. 2023. DOI: 10.5483/BMBRep.2023-0070
- KARAKONSTANTIS, S.; ROUSAKI, M.; KRITSOTAKIS, E. I. Cefiderocol: Systematic Review of Mechanisms of Resistance, Heteroresistance and In Vivo Emergence of Resistance. **Antibiotics**, v. 11, n. 6, p. 723, mai. 2022. DOI: 10.3390/antibiotics11060723
- KARAMPATAKIS, T.; TSENGOULI, K.; BEHZADI, P. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Virulence Factors, Molecular Epidemiology and Latest Updates in Treatment Options. **Antibiotics**, v. 12, n. 2, p. 234, 2023. DOI: 10.3390/antibiotics12020234
- KATSAROU, A. *et al.* β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combination Antibiotics Under Development. **Pathogens**, v. 14, n. 2, p. 168, fev. 2025. DOI: 10.3390/pathogens14020168
- KNOX, C. *et al.* DrugBank 6.0: the DrugBank Knowledgebase for 2024. **Nucleic Acids Research**, v. 52, p. D1265-D1275, jan. 2024. Disponível em: <<https://go.drugbank.com>>. Acesso em: 28 maio 2025.
- KNOX, J. R. Extended-spectrum and inhibitor-resistant TEM-type beta-lactamases: mutations, specificity, and three-dimensional structure. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 39, n. 12, p. 2593-2601, dez. 1995. DOI: 10.1128/aac.39.12.2593
- KOLLEF, M. H. *et al.* Nosocomial Infection. **Critical Care Medicine**, v. 49, n. 2, p. 169-187, fev. 2021. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004783
- LAHIRI, S. D. *et al.* Avibactam and Class C β -Lactamases: Mechanism of Inhibition, Conservation of the Binding Pocket, and Implications for Resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 10, p. 5704-5713, out. 2014. DOI: 10.1128/AAC.03057-14
- LI, X.; PLÉSIAT, P.; NIKAIIDO, H. The Challenge of Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 2, p. 337-418, mar. 2015. DOI: 10.1128/cmr.00117-14
- LI, Y. *et al.* Characteristics of antibiotic resistance mechanisms and genes of *Klebsiella pneumoniae*. **Open Medicine**, v. 18, n. 1, mai. 2023. DOI: 10.1515/med-2023-0707

LIMA, L. M. *et al.* J. β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 208, 112829, dez. 2020. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112829

LIVERMORE, D. M. Defining an extended-spectrum β -lactamase. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 14, p. 3-10, jan. 2008. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01857.x.

MAGIORAKOS, A. P. *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 3, p. 268-281, abr. 2012. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x

MARTIN, R.; BACHMAN, M. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 8, p. 1-15, jan. 2018. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004

MATHERS, A. J.; PEIRANO, G.; PITOUT, J. D. D. The Role of Epidemic Resistance Plasmids and International High-Risk Clones in the Spread of Multidrug-Resistant *Enterobacteriaceae*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 3, p. 565-591, abr. 2015. DOI: 10.1128/cmr.00116-14

MCCREARY, E. K.; HEIL, E. L.; TAMMA, P. D. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Cefiderocol. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 65, n. 8, jul. 2021. DOI: 10.1128/aac.02171-20

MUNOZ-PRICE, L. S. *et al.* Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 9, p. 785-796, set. 2013. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70190-7

MURPHY, C. N. *et al.* Role of *Klebsiella pneumoniae* type 1 and type 3 fimbriae in colonizing silicone tubes implanted into the bladders of mice as a model of catheter-associated urinary tract infections. **Infection and Immunity**, v. 81, n. 8, p. 3009-3017, ago. 2013. DOI: 10.1128/IAI.00348-13

MURRAY, C. J. L. *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, v. 399, n. 10325, p. 629-655, fev. 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0

NAAS, T. *et al.* Beta-lactamase database (BLDB) – structure and function. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 917-919, jul. 2017. DOI: 10.1080/14756366.2017.1344235

NAGHAVI, M. *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. **The Lancet**, v. 404, n. 10459, p. 1199-1226, set. 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1

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, mai. 2017. DOI: 10.1093/femsre/fux013

NCBI (National Center for Biotechnology Information). **PubChem Compound Summary for CID 136721, 2-Azetidinone.** Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Azetidinone>>. Acesso em: 17 mai. 2025.

NIKAIDO, H.; PAGÈS, J. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 36, n. 2, p. 340-363, mar. 2012. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00290.x

OLIVER, A. *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial susceptibility profiles, resistance mechanisms and international clonal lineages: update from ESGARS-ESCMID/ISARPAE Group. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 30, n. 4, p. 469-480, abr. 2024. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.12.026

PALZKILL, T. Structural and Mechanistic Basis for Extended-Spectrum Drug-Resistance Mutations in Altering the Specificity of TEM, CTX-M, and KPC β -lactamases. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 5, n. 16, p. 1-19, fev. 2018. DOI: 10.3389/fmolb.2018.00016

PATERSON, D. L.; ISLER, B.; STEWART, A. New treatment options for multiresistant gram negatives. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 33, n. 2, p. 214-223, abr. 2020. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000627

PIPERAKI, E. *et al.* *Klebsiella pneumoniae*: Virulence, Biofilm and Antimicrobial Resistance. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 36, n. 10, p. 1002-1005, out. 2017. DOI: 10.1097/INF.0000000000001675

PITOUT, J. D. D.; NORDMANN, P.; POIREL, L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 10, p. 5873-5884, out 2015. DOI: 10.1128/aac.01019-15

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, out. 1998.

POIREL, L.; POTRON, A.; NORDMANN, P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 7, p. 1597-1606, abr. 2012. DOI: 10.1093/jac/dks121

QUEENAN, A. M.; BUSH, K. Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, n. 3, p. 440-458, jul. 2007. DOI: 10.1128/cmr.00001-07

REZA, A.; SUTTON, J. M.; RAHMAN, K. M. Effectiveness of Efflux Pump Inhibitors as Biofilm Disruptors and Resistance Breakers in Gram-Negative (ESKAPEE) Bacteria. **Antibiotics**, v. 8, n. 4, p. 229, nov. 2019. DOI: 10.3390/antibiotics8040229

ROCKER, A. *et al.* Global Trends in Proteome Remodeling of the Outer Membrane Modulate Antimicrobial Permeability in *Klebsiella pneumoniae*. **mBio**, v. 11, n. 2, abr. 2020. DOI: 10.1128/mBio.00603-20

RODRÍGUEZ-BELTRÁN, J. *et al.* Beyond horizontal gene transfer: the role of plasmids in bacterial evolution. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 6, p. 347-359, jun. 2021. DOI: s41579-020-00497-1

RODRÍGUEZ-GUERRERO, E. *et al.* Systematic Review of Plasmid AmpC Type Resistances in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and Preliminary Proposal of a Simplified Screening Method for ampC. **Microorganisms**, v. 10, n. 3, p. 611, mar. 2022. DOI: 10.3390/microorganisms10030611

SANTAJIT, S.; INDRAWATTANA, N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE pathogens. **BioMed Research International**, v. 2016, p. 1-9, mai. 2016. DOI: 10.1155/2016/2475067

SATI, H. *et al.* The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. **The Lancet Infectious Diseases**, p. 1-11, abr. 2025. DOI: 10.1016/S1473-3099(25)00150-1

SAUVAGE, E.; TERRAK, M. Glycosyltransferases and Transpeptidases/Penicillin-Binding Proteins: Valuable Targets for New Antibacterials. **Antibiotics**, v. 5, n. 1, p. 12, 2016. DOI: 10.3390/antibiotics5010012

SCHROLL, C. *et al.* Role of type 1 and type 3 *fimbriae* in *Klebsiella pneumoniae* biofilm formation. **BMC Microbiology**, v. 10, n. 179, p. 1-10, 2010. DOI: 10.1186/1471-2180-10-179

SHI, X. *et al.* In situ structure and assembly of the multidrug efflux pump AcrAB-TolC. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, mar. 2019. DOI: 10.1038/s41467-019-10512-6

SHIELDS, R. K.; DOI, Y. Aztreonam Combination Therapy: An Answer to Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria?. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 4, p. 1099-1101, ago. 2020. DOI: 10.1093/cid/ciz1159

SHIONOGI INC. **Fetroja® (cefiderocol): mechanism-of-action**. Florham Park, NJ: Shionogi Inc., 2025. Disponível em: <<https://www.fetroja.com/mechanism-of-action>>. Acesso em: 24 mai. 2025.

STEWART, A. *et al.* Treatment of Infections by OXA-48-Producing Enterobacteriaceae. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 11, out. 2018. DOI: 10.1186/1471-2180-10-179

SUGAWARA, E.; KOJIMA, S.; NIKAIDO, H. *Klebsiella pneumoniae* Major Porins OmpK35 and OmpK36 Allow More Efficient Diffusion of β -Lactams than Their *Escherichia coli* Homologs OmpF and OmpC. **Journal of Bacteriology**, v. 198, n. 23, p. 3200-3208, set. 2016. DOI: 10.1128/jb.00590-16

TAKEMURA, M. *et al.* *In vitro* activity of cefiderocol against MBL-producing Gram-negative bacteria collected in North America and Europe in five consecutive annual multinational SIDERO-WT surveillance studies (2014–2019). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 78, n. 8, p. 2019-2027, jun. 2023. DOI: 10.1093/jac/dkad200

THE EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING (EUCAST). **Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters**. Versão 15.0, jan. 2025. Disponível em: <<https://www.eucast.org>>. Acesso em: 30 mar. 2025.

THE EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING (EUCAST). **Consultation on breakpoint changes necessary in conjunction with introducing new definitions of S, I and R in the EUCAST breakpoint Table v 9.0**. 2019. Disponível em: <<https://www.eucast.org>>. Acesso em: 30 mar. 2025.

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, ago. 2019. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.04.002

TSAI, Y. *et al.* *Klebsiella pneumoniae* Outer Membrane Porins OmpK35 and OmpK36 Play Roles in both Antimicrobial Resistance and Virulence. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 4, p. 1485-1493, abr 2011. DOI: 10.1128/AAC.01275-10

TSAY, R. *et al.* Characteristics of Bacteremia Between Community-Acquired and Nosocomial *Klebsiella pneumoniae* Infection: Risk Factor for Mortality and the Impact of Capsular Serotypes as a Herald for Community-Acquired Infection. **Archives of Internal Medicine**, v. 162, n. 9, p. 1021-1027, mai. 2002. DOI: 10.1001/archinte.162.9.1021

VERGALLI, J. *et al.* Porins and small-molecule translocation across the outer membrane of Gram-negative bacteria. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 3, p. 164-176, dez. 2019. DOI: 10.1038/s41579-019-0294-2

WACHINO, J. *et al.* Molecular Characterization of a Cephamycin-Hydrolyzing and Inhibitor-Resistant Class A β -Lactamase, GES-4, Possessing a Single G170S Substitution in the Ω -Loop. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, n. 8, p. 2905-2910, ago. 2004. DOI: 10.1128/aac.48.8.2905-2910.2004

WEIN, T.; DAGAN, T. Plasmid evolution. **Current Biology**, v. 30, n. 19, p. R1158-R1163, out. 2020. DOI: 10.1016/j.cub.2020.07.003

WILLIAMS, J. D. β -Lactamases and β -lactamase inhibitors. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 12, n. 1, p. S3-S7, ago. 1999. DOI: 10.1016/S0924-8579(99)00085-0.

WOODFORD, N.; TURTON, J. F.; LIVERMORE, D. M. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 35, n. 5, p. 736-755, mar. 2011. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00268.x

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (Geneva) (org.). **Antimicrobial resistance**. Geneva: WHO, nov. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>>. Acesso em: 16 jun. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (Geneva) (org.). **Global research agenda for**

antimicrobial resistance in human health. Policy brief. Geneva: WHO, jun. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/global-research-agenda-for-antimicrobial-resistance-in-human-health>>. Acesso em: 16 jun. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (Geneva) (org.). **The evolving threat of antimicrobial resistance: Options for action.** Geneva: WHO, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (Geneva) (org.). **WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024:** bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: WHO, 2024.

WRIGHT, H.; BONOMO, R.; PATERSON, D. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn?. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 23, n. 10, p. 704-712, set. 2017. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.09.001

WYRES, K. L.; LAM, M. M. C.; HOLT, K. E. *Population genomics of Klebsiella pneumoniae*. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, p. 344-359, fev. 2020. DOI: 10.1038/s41579-019-0315-1

YAHAV, D. *et al.* New β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combinations. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 34, n. 1, p. 1-61, nov. 2021. DOI: 10.1128/cmr.00115-20