SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
INSTITUTO ADOLFO LUTZ

CECILIA HISSAMI KANO

DISSEMINAÇÃO DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* CARBAPENEMASE (KPC): REVISÃO EPIDEMIOLÓGICA

SÃO PAULO
2020

CECILIA HISSAMI KANO

DISSEMINAÇÃO DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* CARBAPENEMASE (KPC): REVISÃO EPIDEMIOLÓGICA

Trabalho de conclusão de curso de especialização apresentado ao Instituto Adolfo Lutz- Unidade do Centro de Formação de Recursos Humanos para o SUS/SP como requisito para obtenção do título de Especialista em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Camargo

SÃO PAULO

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP

Kano, Cecilia Hissami
Disseminação de Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase (KPC): Revisão Epidemiológica/ Cecilia Hissami Kano – São Paulo, 2020.
38 f. il

Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização-Vigilância Laboratorial em Saúde Pública)-Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, CEFOR/SUS-SP, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, 2020.
Área de concentração: Bacteriologia em Saúde Pública
Orientação: Prof. Doutor. Carlos Henrique Camargo

1 Beta-lactamase; 2 Klebsiella pneumoniae; 3 Epidemiologia;

SES/CEFOR/IAL-67/2020

©reprodução autorizada pelo autor, desde que citada a fonte

RESUMO

Infecções hospitalares causadas por bactérias produtoras de enzimas beta-lactamases estão associados a piores desfechos clínicos. Dentre as beta-lactamases estão as carbapenemases, enzimas capazes de degradar carbapenêmicos. Atualmente, a enzima predominante em enterobactérias é KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), e as infecções ocasionadas por bactérias produtoras de KPC tem impacto na morbidade, mortalidade e tempo de hospitalização dos pacientes. A identificação rápida e efetiva destes patógenos é primordial para implantação de medidas para seu controle. Assim, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre a ocorrência de bactérias produtoras de KPC no Brasil, os métodos para sua detecção e elencar as atuais opções terapêuticas para tratamento de infecções por KPC. Nossos resultados evidenciaram a presença de bactérias produtoras de KPC em diversas localidades do Brasil, com predominância de relatos em centros de maior porte. Diferentes testes, fenotípicos ou moleculares, podem ser empregados para detecção de KPC, a depender da disponibilidade técnica, operacional e financeira do laboratório. Entre as poucas opções terapêuticas disponíveis para tratamento de infecções por KPC, destacam-se as combinações com avibactam, recém-inseridas no mercado nacional. Neste trabalho concluímos que a ocorrência de KPC no Brasil pode ser considerada hiperendêmica. A inserção de novos antimicrobianos na prática clínica pode ser uma alternativa para o controle deste fenótipo de resistência, mas estudos futuros devem ser conduzidos.

Palavras chave: beta-lactamase, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, epidemiologia, resistência.

ABSTRACT

Nosocomial infections caused by beta-lactamase enzyme producing bacteria are associated with poor clinical outcomes. The carbapenemases, beta-lactamases which can hydrolyze carbapenems, are spread worldwide, and the KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) enzyme is the predominant in enterobacteria, impacting on patient morbidity, mortality, and hospitalization length. The rapid and effective identification of these pathogens are essential for epidemiological control. The aim of this study was to review the occurrence of KPC-producing bacteria in Brazil, the methods for its detection and to identify the current therapeutic options for treatment of KPC infections. Our results showed the presence of KPC-producing bacteria in several locations in Brazil, predominantly in large urban centers. Different phenotypic or molecular tests can detect KPC, depending on the technical, operational and financial resources of the laboratory. Among the few therapeutic options available for treatment of KPC infections, combinations with avibactam, recently introduced in the national market, seems promising. In this study, we observed that the occurrence of KPC in Brazil could be considered hyperendemic. The insertion of new antimicrobials in clinical practice may be an alternative for the control of this resistance phenotype, but continuous surveillance studies must be conducted.

Key words: beta-lactamase, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, epidemiology, resistance.

LISTA DE ABREVITATURAS

16S rRNA	Subunidade ribossômica menor 16S
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
bla	Beta-lactamase
pb	*pares de bases*
CIM	Concentração Inibitória Mínima
EDTA	Ácido etileno-diamino-tetracético
GES	Guiana Extended Spectrum
GIM	German imipenemase
IMI	Imipenem hydrolising beta lactamase
IMP	Imipenemase
IRAS	Infecção Relacionada à Assistência Saúde
KPC	*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase
MDR	Multidroga Resistente
NMC	Not metalloenzyme carbapenemase
NDM	New Delhi metallo-β-lactamase
OXA	Oxacilinase
SIM	Seoul imipenemase
SME	*Serratia marcescens* Enzima
SPM	São Paulo metalo-beta-lactamase
VIM	Verona imipenemase

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismos de resistências como Inativação enzimática, alteração do sítio de ligação, redução da permeabilidade e bomba de efluxo. 12

Figura 2 – Etapa de formação da parede celular. 1 – Síntese dos componentes da peptideoglicano e transporte ao espaço periplasma. 2 – Formação das cadeias NAM e NAG pentapepitídeo. 3 – União das cadeias pentapeptídeo através dos PBP. 4 – Formação do peptídeoglicano. 17

Figura 3 - Mecanismo de ação da cefalosporina. A1 - Os beta-lactâmicos tem alta afinidade com PBP e se liga na enzima PBP. A2 – Formação estável e covalente entre o anel beta-lactâmico com à PBP e não formação de peptídeoglicanos. B - Monobactam ativa endolisinas que destroem a ligação de peptídeoglicanos. 17

Figura 4 Via de transmissão dos patógenos entre animais, ecossistema e seres humanos 23

Figura 5 - Panorama geral da distribuição geográfica de KPC por *Klebsiella pneumoniae* 26

Figura 6 – Características epidemiológicas de produtores *de Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) de acordo como o país de origem. Outros tipos de carbapenemases incluem VIM, OXA-48 ou NDM. 26

Figura 7– Distribuição geográfica de metalo-beta-lactamase. 27

Figura 8 – Panorama geral da tipagem de KPC-2 por MLST no Brasil.. 28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação das beta-lactamases 15

Quadro 2 - Antimicrobianos mais utilizados para *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC 21

Quadro 3 - Esquema do transposon Tn 4401 e outras beta-lactamases de *Klebsiella pneumoniae*, na forma de presença ou ausência do gene e a isoforma do transposon. 24

Quadro 4 - Proposta para novos antibióticos 30

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO 9
2.0 OBJETIVOS 10
3.0 REFERENCIAL TEÓRICO 11
3.1 Klebsiella pneumoniae 11
3.2 Mecanismos de resistência ao antimicrobiano 12
3.2.1 Enzima beta lactamase 13
3.2.2 Klebsiella pneumoniae carbapenemase 16
3.3 DETECÇÃO DE KPC 18
3.3.1 Métodos fenotípicos 18
3.3.2 Detecção genotípica 18
3.4 Opções de tratamento 18
3.4.1 Aminoglicosídeo 19
3.4.2 Tetraciclinas 19
3.4.3 Glicilciclina 19
3.4.4 Polipeptídeos (polimixinas) 19
3.4.5 Quinolonas 20
3.4.6 Fosfomicina 20
4.0 METODOLOGIA 22
5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO 23
5.1 Disseminação de carbapenemase 23
5.2 KPC no mundo 25
5.4 KPC e falha terapêutica 28
5.4.1 Novas opções de tratamento 28
6.0 CONCLUSÃO 31
7.0 REFERÊNCIAS 32

1.0 INTRODUÇÃO

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é de responsabilidade estadual e do sistema único de saúde (SUS) controlar, atribuir a vigilância e definir o critério diagnóstico das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) no Brasil (ANVISA, 2019).

As enterobactérias causadoras de infecção hospitalar, com a produção de enzimas do tipo carbapenemase, resulta em aumento da morbimortalidade, tempo de internação e custos associados ao tratamento ao paciente (PADOVEZE; FORTALEZA, 2014).

Carbapenemases têm a capacidade de hidrolisar todos os antimicrobianos da classe dos beta-lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos. A enzima carbapenemases mais frequentes é a tipo KPC *(Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), inicialmente descrita em *Klebsiella pneumoniae*, mas atualmente disseminada em diversos patógenos (PAPAGIANNITSIS et al., 2016).

Considerando que é notada uma alta taxa de mortalidade decorrente das infecções por bactérias resistentes, significantes em países subdesenvolvidos, a relevância do estudo da disseminação de carbapenemases torna-se inquestionável.

Por este motivo, o programa estadual da saúde (PES) tem como objetivo aprimorar ações de vigilância em saúde das doenças emergentes/ reemergentes e tem como meta apoiar a investigação de no mínimo 75% dos surtos notificados de IRAS por bactérias multirresistentes.

2.0 OBJETIVOS

Em relação à espécie *K. pneumoniae* produtoras de KPC:

Realizar revisão de literatura sobre sua ocorrência no Brasil.

Identificar os métodos para sua detecção.

Elencar as atuais opções terapêuticas para tratamento de infecções por KPC.

3.0 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 *Klebsiella pneumoniae*

A identificação clássica do gênero *Klebsiella* apresenta características fenotípicas como bacilo Gram negativo com ausência de flagelo, encapsulada, capaz de fermentar a glicose e não produtora do citocromo oxidase (PODSCHUN; ULLMANN, 1998).

A identificação de *Klebsiella pneumoniae* pode ser provada através de testes bioquímicos, e a confirmação da espécie pode ser realizada pelos estudos moleculares que esclarece a complexidade do gênero *Klebsiella* (FONSECA et al., 2017).

São aceitas 22 espécies descritas para o gênero *Klebsiella*, podendo ser encontradas em diversos habitats naturais como nas superfícies de água, solo, plantas, e como espécies patogênicas ao homem, como *K. pneumoniae, K. varicolla,* e *K. oxytoca,* entre outras (bacterio.net, 11/08/2019).

K. pneumoniae foi classificada em três grupos (KPI, KPII e KPIII) de acordo com as formações filogenéticas utilizando genes taxonômicos *gyrA* e *parC,* identificaram como KPI - *K. pneumoniae* subespécies de *K. pneumoniae*, embora esses genes manifestaram-se polifilético para KPII e KPIII identificados como *K. oxytoca* (BRISSE; VERHOEF, 2001).

Baseado no sequenciamento do gene 16S RNAm, KPI foi classificada como *K. pneumoniae* subespécie *pneumoniae,* KPIIA como *K. quasipneumoniae* subespécie *quasipneumoniae,* KPIIB *K. quasipneumoniae* subespécie *similipneumoniae* e KPIII como *K. variicola*. Todas estas espécies foram identificadas como pertencentes ao Complexo *Klebsiella pneumoniae* (KPN complex) (BRISSE; PASSET; GRIMONT, 2014).

K. pneumoniae pode causar infecções em diferentes sítios, mas está associada principalmente a infecções relacionadas à assistência à saúde. As síndromes mais frequentes são pneumonia, infecção de corrente sanguínea a infecções do trato urinário (MARTÍNEZ et al., 2004).

K. pneumoniae é um micro-organismo de caráter oportunista, com maior potencial de causar infecções em pacientes imunocomprometido, como transplantados, dialíticos ou submetidos à terapia para outras doenças. Apresenta

grande capacidade de acumular diferentes mecanismos de resistência aos antimicrobianos, originando os isolados multidroga resistente (MDR) (BOUCHER et al., 2009).

3.2 Mecanismo de resistência ao antimicrobiano

A resistência aos antimicrobianos pode ser intrínseca, ou seja, inerentes a um grupo bacteriano, ou adquirido, transmitido por elementos genéticos móveis: conjugação, transdução ou transformação (DOI et al., 2008).

São reconhecidos quatro principais mecanismos de resistência aos antimicrobianos em bactérias: alteração na permeabilidade de membrana, mecanismos bomba de efluxo, alterações na proteína-alvo do antimicrobiano e produção de enzimas capazes de degradar ou inativar estes fármacos (Figura 1) (HAWKEY, P. M., 1998).

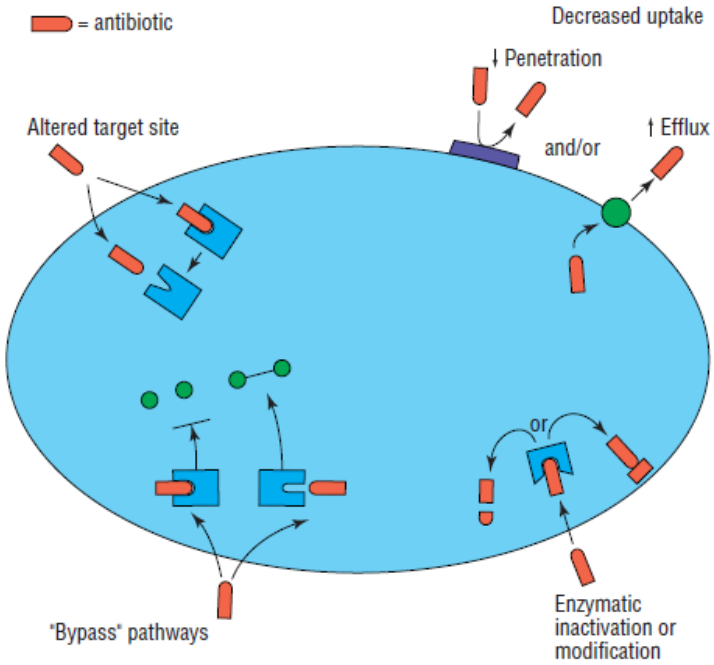

Figura 1: Mecanismos de resistências como Inativação enzimática, alteração do sítio de ligação, redução da permeabilidade e bomba de efluxo. Fonte: (HAWKEY, 1998)

3.2.1 Enzima beta-lactamase

O principal mecanismo de resistência a beta-lactâmicos é a produção de beta-lactamases, codificadas pelo gene *bla*, que são capazes de hidrolisar o anel beta lactâmico resultando na inativação da droga (SUÁREZ; GUDIOL, 2009).

As enzimas beta-lactamase são divididas em quatro classes classificadas de acordo com mecanismo catalítico em A, B, C e D (quadro 1). As enzimas das classes A, C e D apresentam um resíduo de aminoácido serina no sítio catalítico, sendo denominadas serina beta lactamases. Já as enzimas da classe B têm como cofator o íon zinco (Zn^{2+}) e, por este motivo, são chamadas de metalo-beta-lactamases (MBL) (BUSH; JACOBY, 2010).

As carbapenemases têm a capacidade de hidrolisar os carbapenêmicos meropenem, ertapenem, imipenem, além de serem capazes de inativar outros agentes beta-lactâmicos, como cefalosporinas, penicilinas e monobactâmicos (GALES et al. 2002).

As carbapenemases da classe A, incluem enzimas do tipo *Serratia marcescens enzyme* (SME), *imipenem-hydrolizing* beta-lactamase (IMI), *not metalloenzyme* carbapenemase (NMC), Guiana-Extended-Spectrum (GES) e *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) (QUEENAN; BUSH, 2007).

Os genes SME e IMI estão localizados no cromossomo e os genes NMC, GES, KPC são codificados por plasmídeos (NORDMANN; NAAS; POIREL, 2011).

Enzimas da classe B, metalo-beta-lactamases, hidrolisam todos os beta-lactâmicos (exceção ao aztreonam) incluindo os carbapenêmicos e são mais frequentes na espécie *Pseudomonas aeruginosa* (BUSH 2001).

Essa classe inclui os tipos de enzimas IMP (imipenemase), VIM (Verona integron imipenemase), SPM (São Paulo metalo-beta-lactamase), GIM (German imipenemase), SIM (Seoul imipenemase) entre outras. (BERTONCHELI; HÖRNER, 2008).

Exceção é a enzima New Delhi metallo-β-lactamase-1 (NDM-1), que é mais frequentemente detectada em isolados de *Klebsiella pneumoniae,* principalmente aqueles que apresentam fenótipo de resistência a múltiplos fármacos (YONG et al., 2009).

Em relação a carbapenemases da classe D, a oxacilinase (OXA) são as enzimas mais frequentes. Têm preferência de substrato por oxacilina, apesar de ser capaz de degradas outros beta-lactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas. A

resistência mediada por enzimas do tipo OXA é majoritariamente reportada em espécies de *Acinetobacter* (QUEENAN & BUSH 2007).

Quadro 1 – Classificação das beta-lactamases. Fonte: Bush & Jacoby (2010) e Ambler 1980).

Classificação Bush & Jacoby (2010)		Classificação Ambler (1980)	Substrato	Características	Representantes
Grupo Funcional	Subgrupo	Classe Molecular			
1	-	C	Cefalosporina	Resistência a todos beta lactâmico	AmpC (ACT-1, FOX, MIR-1, CMY-2, etc)
2	2A	A	Penicilina	Penicilinases confere altos níveis de resistência à penicilina	PC1
	2B	A	Penicilina e Cefalosporina 1ª e 2ª geração	Beta-lactamase de espectro limitado de bactérias gram-negativas	TEM-1, TEM-2 e SHV-1
	2BE	A	Cefalosporina de Amplo Espectro	Beta-lactamase de espectro estendido	ESBL (TEM-3, SHV-2, CTX-M15, PER-1, VEB, etc)
	2BR	A	Penicilina	Beta-lactamase resistentes aos inibidores de beta-lactamase	TEM-30, SHV-10
	2BER	A	Cefalosporina de amplo espectro e monobactâmico	Beta-lactamase de espectro estendido com relativa resistência a inibição por ácido clavulânico	TEM-50, CMT-1
	2C	A	Carbenicilina	Enzimas que hidrolisam a carbenicilina	PSE-1, CARB-3
	2CE	A	Carbenicina e Cefepime	Carbenicilase de amplo espectro com atividade contra cefepime e cefpirome	RTG-4
	2D	D	Oxacilina	Enzimas que hidrolisam a oxacilina, possuem pouco efeito contra carbenicilina e são levemente inibidas pelo ácido clavulânico	OXA-1, OXA-10
	2DE	D	Oxacilina de amplo espectro	Oxacilinase com espectro estendido que hidrolisam oxamino-beta-lactâmicos, mas não carbapenêmico	OXA-11 e OXA-15
	2DF	D	Oxacilina e Carbapenêmico	Oxacilinase que hidrolisam carbapenêmico	OXA-23 e OXA48
	2E	A	Cefalosporina de Espectro Estendido	Cefalosporinase de espectro estendido que possuem pouca afinidade com aztreonam	CepA
	2F	A	Carbapenêmico	Enzimas que hidrolisa carbapenêmico	KPC, IMI-1, SME, GES-3, GES-4 GES-5
3	3A	B	Carbapenêmico	Hidrólise de amplo espectro incluindo carbepenêmico, cefalosporina e penicilinas, mas não monobactam	IMP, VIM, SPM, IND, NDM
	3B	B	Carbapenêmico	Hidrolisa preferencialmente carbapenêmico a cefalosporina e penicilinas	L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1, CphA, Sfh-1

3.2.2 *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

Os antibióticos beta-lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos, atuam na inibição da síntese de parede celular bacteriana, na inibição da proteína ligadora de penicilina (PBP) 1, 2 e 3 (Figura 2 e 3) (GIEDRAITIENE et al., 2011).

A grande utilização dos carbapenêmicos como terapia para *K. pneumoniae* gerou uma pressão de seleção que permitiu selecionar as bactérias resistentes com a produção da enzima carbapenemase, que então se disseminaram (HONORÉ; NICOLAS; COLE, 1986).

A produção da enzima carbapenemase, é um dos mecanismos mais importantes, devido à sua alta predominância e por representar uma vantagem adaptativa garantindo a integridade da parede celular na presença do antimicrobiano (WILLIAMS, 1999).

A primeira descrição de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) remonta a um surto ocorrido nos EUA em 2001. Como os isolados clínicos apresentavam um novo mecanismo de resistência aos carbapenêmicos, a enzima foi descrita como *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase por ter sido inicialmente identificada em espécies de *Klebsiella pneumoniae* (YIGIT et al., 2001).

A disseminação de KPC está associada à capacidade da bactéria de transmitir o plasmídeo que contém a informação de resistência aos antibióticos através da transferência horizontal (CUNHA, 2014).

O gene *bla*KPC codifica a enzima KPC, e este está inserido na estrutura transposon Tn4401 capaz de se integrar aos plasmídeos transmissíveis e passível de transferência horizontal (CUZON et al., 2010).

No Brasil, o gene *bla*KPC-2 foi identificado em associação ao transposon Tn4401b em plasmídeos de *K. pneumoniae,* em conjunto a duas sequências de inserção ISKpn6 e ISKpn7, responsável por realizar a translocação do gene e facilitar sua transferência horizontal (NAAS et al., 2008; PEREIRA *et al.*, 2013).

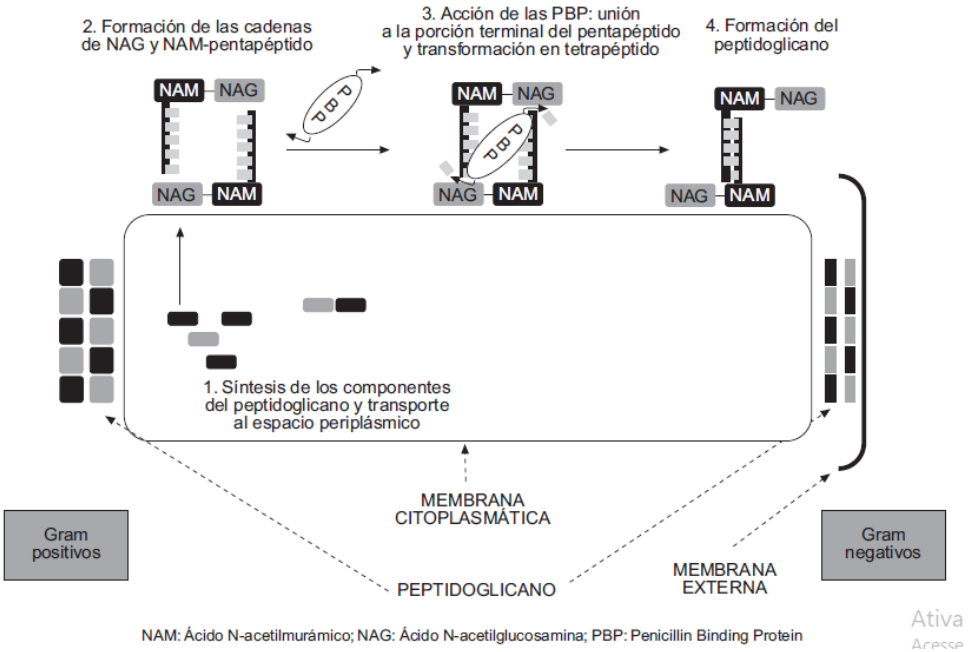

Figura 2 – Etapa de formação da parede celular. 1 – Síntese dos componentes da peptideoglicano e transporte ao espaço periplasma. 2 – Formação das cadeias NAM e NAG pentapepitídeo. 3 – União das cadeias pentapeptídeo através dos PBP. 4 – Formação do peptídeoglicano. Fonte: SUAREZ & GUDIOL (2009).

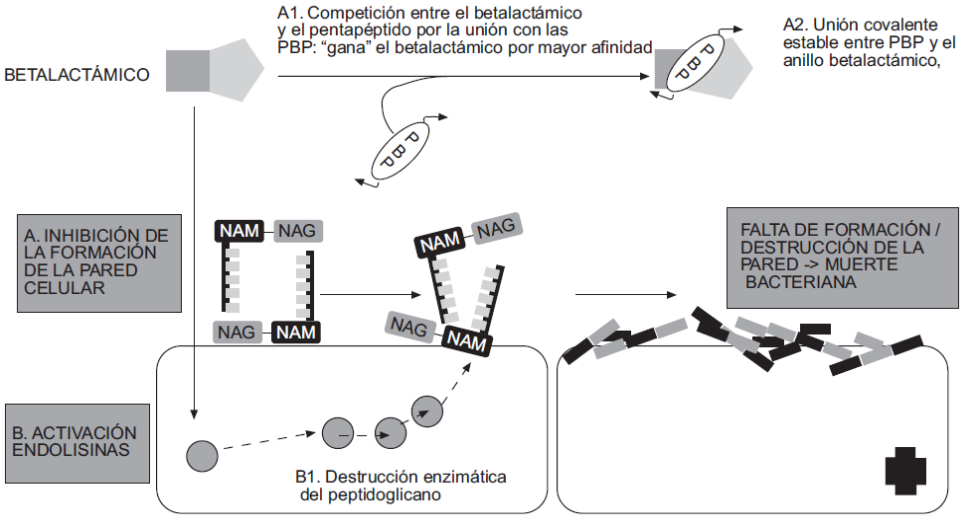

Figura 3 - Mecanismo de ação da cefalosporina. A1 - Os beta-lactâmicos tem alta afinidade com PBP e se liga na enzima PBP. A2 – Formação estável e covalente entre o anel beta-lactâmico com à PBP e não formação de peptídeoglicanos. B - Monobactam ativa endolisinas que destroem a ligação de peptídeoglicanos. Fonte: SUAREZ & GUDIOL (2009).

3.3 Detecção de KPC

3.3.1 Métodos fenotípicos

A identificação de KPC através de testes fenotípicos é uma das mais utilizados pelos laboratórios, pois a metodologia é simples, com baixo custo, e pode ser aplicado em praticamente qualquer rotina laboratorial (BIRGY et al., 2012).

Para identificação de KPC existe um método baseado em disco de carbapenêmicos utilizado como substratos, associado a ácido 3-aminofenil borônico como inibidor. Em virtude de formação de halo com diferença de 5 mm entre o disco impregnado com o inibidor e sem inibidor, houve um restabelecimento da sensibilidade e a interpretação indica a presença desta carbapenemase (DOI et al., 2008).

O Teste de Hodge Modificado é realizado com finalidade detectar presença ou ausência de carbapenemases. A presença de carbapenemase resulta na distorção do halo da bactéria indicadora, geralmente *E. coli* ATCC 25922 (CARVALHAES et al., 2009). É um teste simples, mas que não determina especificamente o gene associado ao fenótipo.

Os métodos de micro diluição e fita epsilométrica permitem determinar a concentração inibitória mínima (MIC) para os antimicrobianos (PAULA et al., 2016). Não é um teste para detectar KPC especificamente, mas pode indicar a presença de uma carbapenemase quando os valores de MIC são elevados.

3.3.2 Detecção genotípica

A técnica de PCR em tempo real quantitativo detecta o gene *bla*KPC, através de iniciadores de DNA com alvos específicos (WANG; GU; LU, 2012).

A PCR tradicional confirma presença ou ausência do gene *bla*KPC, e, se seguida pelo método de sequenciamento, pode revelar mutações significativas associadas às resistências ou sensibilidades das bactérias (SILVA; LINCOPAN, 2012).

3.4 Opções de tratamento

K. pneumoniae produtoras de carbapenemase apresentam resistência a todos os carbapenêmicos, cefalosporina de amplo espectro e aztreonam (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

O perfil de sensibilidade das bactérias às drogas de classes diferentes das carbapenemases como aminoglicosídeo, tetraciclina, tigeciclina, polimixina, fluorquinolona e fosfomicina, é fundamental para revelar a existência da resistência aos antibióticos, pois estas restringem as opções terapêuticas para o seu tratamento que as tornam relevantes, quadro 2 (CARDINAL et al., 2015).

3.4.1 Aminoglicosídeo

Os aminoglicosídeos se ligam aos ribossomos e ocasionam a leitura errônea do mRNA ou quebrando as ligações dos polirribossomos refletindo em síntese proteica prejudica (OLIVEIRA; CIPULLO; BURDMANN, 2006),

3.4.2 Tetraciclinas

As tetraciclinas têm afinidade com a subunidade 30S do ribossomo da bactéria. Ao se ligar na região 30S, o ribossomo modifica sua conformação padrão que impede a ligação do aminoacil-t-RNA do sítio A do ribossomo e por consequência, impede a síntese proteica (GIEDRAITIENE et al., 2011).

Para manter a síntese protéica a bactéria pode promover a ativação das proteínas transmembranares (TetA), bombas de efluxo, que expulsam o fármaco para fora da célula diminuindo o acesso dele ao ribossomo. Pode, ainda, proteger o ribossomo através das proteínas citoplasmáticas que impedem a ligação da tetraciclina ao ribossomo (PEREIRA-MAIA et al. 2010).

3.4.3 Glicilciclina

A tigeciclina também atua impedindo a síntese proteica bacteriana. É um fármaco relativamente novo, pertencente à classe das glicilciclinas (DIOMEDI, 2009).

3.4.4 Polipeptídeos (polimixinas)

Polimixina B e polimixina E ligam-se na membrana externa, destruindo a barreira osmótica seletiva da bactéria. Com a permeabilidade seletiva alterada, há

movimento descontrolado de íons através da membrana plasmática desestabilizando a estrutura bacteriana (KAYE et al., 2016).

A resistência a polimixina B (PMB) pode acontecer pela modificação do lipídeo A da membrana lipopolissacarídeo e os componentes PhoP/Q e PmrA/B regulam o sistema que intermedeia a resistência às polimixinas. Isso ocorre através da modificação química na estrutura do LPS, resultante da alteração de cátions Mg^{+2} e Ca^{+2}, excesso de Fe^{+3} e Al^{+3} e indutores de baixo PH, que, coletivamente reduzem a carga negativa da membrana externa, diminuindo a afinidade dos lipopeptídeos, repelindo o antibiótico (OLAITAN; MORAND; ROLAIN, 2014).

3.4.5 Quinolonas

Quinolonas bloqueiam as enzimas DNA girase, também denominada topoisomerase II e topoisomerase IV, que regulam a conformação do DNA, ou seja, responsáveis pela superespiralamento negativo no DNA cromossômico, durante a replicação e transcrição da bactéria (JACOBY, 2005). Ocorre, portanto, inibição da síntese de ácidos nucleicos.

As mutações no gene das subunidades da girase (*gyrA* e gyrB) e topoisomerase IV (*parC*) impedem a ligação de fluoroquinolonas, resultando em resistência a estes fármacos (HAWKEY, PETER; JONES, 2009).

3.4.6 Fosfomicina

Fosfomicina atua na fase de crescimento da bactéria, impedindo a síntese de sua parede, inibindo, por competição e de forma irreversível, a enzima UDP-N-acetilglucosamina-3-O-enolpiruvil transferase (MurA). A enzima MurA é responsável por catalisar a primeira etapa da biossíntese da parede celular bacteriana, convertendo N-acetilglucosamina em ácido N-acetilmurâmico, indispensável para a síntese do peptidioglicano da parede celular pela bactéria (BASSETTI et al., 2018).

Quadro 2 - Antimicrobianos mais utilizados para *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC. Fonte: Adaptada Guimarães, Momesso e Pupo 2010.

Antimicrobianos	Alvo	Mecanismo de Ação
Inibidor de Beta lactamase (Ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam)	Beta lactamase	Inibe ação da enzima beta lactamase que hidrolisa o beta lactâmico
Aminoglicosídeos, tetraciclinas	Subunidade 30S ribossômica	Inibição da síntese protéica bacteriana
Tigeciclina	Subunidade 30S ribossômica	Embate o envolvimento que confere a proteção ribossomal, ou seja, contorna o mecanismo de ação de resistência das tetraciclinas
Peptídeos não ribossomais (bacitracina, gramicidina C, polimixina B)	Membrana Plasmática	Afetam permeabilidade da membrana bacteriana por facilitarem o movimento descontrolado de íons através da membrana.
Fluoroquinolonas	Enzima DNA girase	Bloqueio da replicação e reparo do DNA.
Fosfomicina	Parede celular	Compete com a enzima UDP N-acetilglucosamina-3-O-enolpiruvil transferase (MurA) impedindo a formação de peptideoglicano

4.0 METODOLOGIA

Estudo do tipo revisão bibliográfica em que foi realizado um levantamento bibliográfico, em livros, periódicos, bancos de dados como Scielo e PubMed. Não foi delimitado limite de data para consulta bibliográfica.

Os descritores usados foram: Carbapenemase, *Klebsiella pneumoniae*, Carbapenêmico.

5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Disseminação de carbapenemase

A principal disseminação dos genes de resistência foi caracterizada pelo transposons, sendo considerado como marcador genético de acordo com sua expressão e localização geográfica (NAAS et al., 2012).

Transposons podem ser transferidos de plasmídeos para outros plasmídeos ou de um cromossomo DNA para plasmídeo e vice-versa. No entanto, além do gene *bla*KPC, outras carbapenemases podem resultar em resistência a carbapenêmicos (BABAKHANI; OLOOMI, 2018).

Existem cinco isoformas do transpons Tn4401 (*a, b, c, d*, *e*) que são diferenciadas pelo conteúdo genético, sendo o Tn4401b mais frequente no Brasil e Colômbia, enquanto Tn4401c para Israel, conforme descrito Quadro 3 (GEFFEN et al., 2013).

Além do ambiente hospitalar, foram isolados espécimes de *K. pneumoniae* produtores de KPC em estação de tratamento de águas residuais de um hospital do Rio de Janeiro. A ineficácia do tratamento de água pode contribuir para a disseminação de bactérias multirresistentes ao meio ambiente, que pode novamente infectar pacientes que procurarão o hospital, conforme a complexa epidemiologia ilustrada na Figura 4 (CHAGAS et al., 2011).

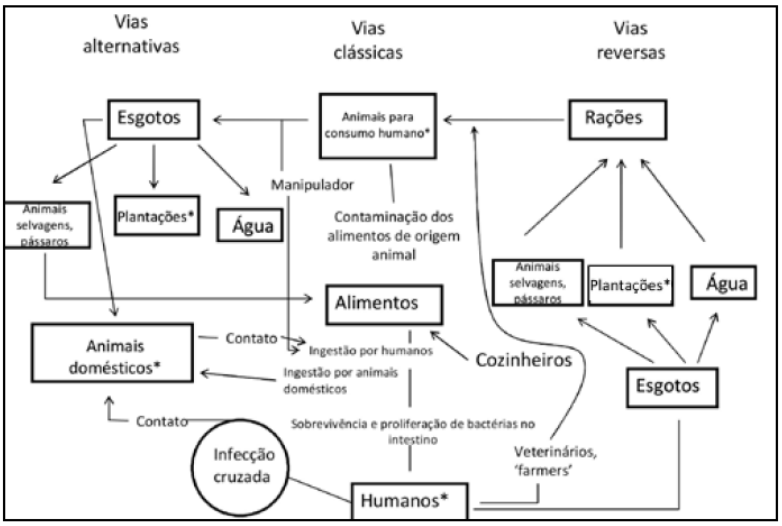

Figura 4 Via de transmissão dos patógenos entre animais, ecossistema e seres humanos fonte: Silva & Lincopan (2012).

Quadro 3 - Esquema do transposon Tn 4401 e outras beta-lactamases de *Klebsiella pneumoniae*, na forma de presença ou ausência do gene e a isoforma do transposon Fonte: Quadro modificada de Cuzon et al 2010.

Isolado		TN4401					Outras Beta-lactamases			
Tipo de Isolado	Origem	KPC-2	TnpA	ISKPN7	ISKPN6	Deleção (pb)	SHV	TEM	CTX-M	OXA-9
YC	USA	+	+	+	+	-100	SHV11	TEM-1	-	OXA-9
GR	GRÉCIA	+	+	+	+	-100	SHV11	TEM-1	-	OXA-9
K271	SUÉCIA	+	+	+	+	-100	SHV11	TEM-1	-	OXA-9
KN2303	COLOMBIA	+	+	+	+	0	SHV11	-	-	-
INC H1521-6	COLOMBIA	+	+	+	+	0	OKP-A	TEM-1	CTX-M-12	-
HPTU 2020532	COLOMBIA	+	+	+	+	0	OKP-B	-	-	-
A28006	BRASIL	+	+	+	+	0	SHV-11	TEM-1	CTX-M-2	-
A28008	BRASIL	+	+	+	+	0	SHV-11	TEM-1	CTX-M-2	-
A28009	BRASIL	+	+	+	+	0	SHV-11	TEM-1	CTX-M-2	-
A28011	BRASIL	+	+	+	+	0	SHV-11	TEM-1	CTX-M-2	OXA-9
A33504	BRASIL	+	+	+	+	0	SHV11	TEM-1	CTX-M-2	OXA-9
475	ISRAEL	+	+	+	+	-200	SHV11	-	CTX-M-15	-
588	ISRAEL	+	+	+	+	-200	SHV11	TEM-1	-	OXA-9

5.2 KPC no mundo

KPC é caracterizada por causar surtos com alta capacidade de disseminação e teve origem inicialmente nos EUA, mas foram relatados casos no mundo todo, incluindo Europa, Ásia e América do Sul (Figura 5) (NORDMANN, POIREL 2019).

A identificação dos genes de carbapenemases é o primeiro passo para rastreio e notificação para aplicação de medidas de contenção. Apesar da disseminação global, manter o monitoramento é fundamental principalmente em regiões com baixa incidência (NORDMANN; NAAS; POIREL, 2011).

Em revisão, foram verificadas associações entre o alelo de KPC (KPC1, KPC2 E KPC3) e que a resistência varia de acordo com a localização geográfica, , conforme ilustrado na Figura 6 (MUNOZ-PRICE et al., 2013).

Além de KPC, são reportadas enzimas do tipo metalo-beta-lactamase no Brasil e no mundo, garantindo uma grande diversidade de carbapenemases no contexto global (Figura 7) (TOLEMAN, 2002).

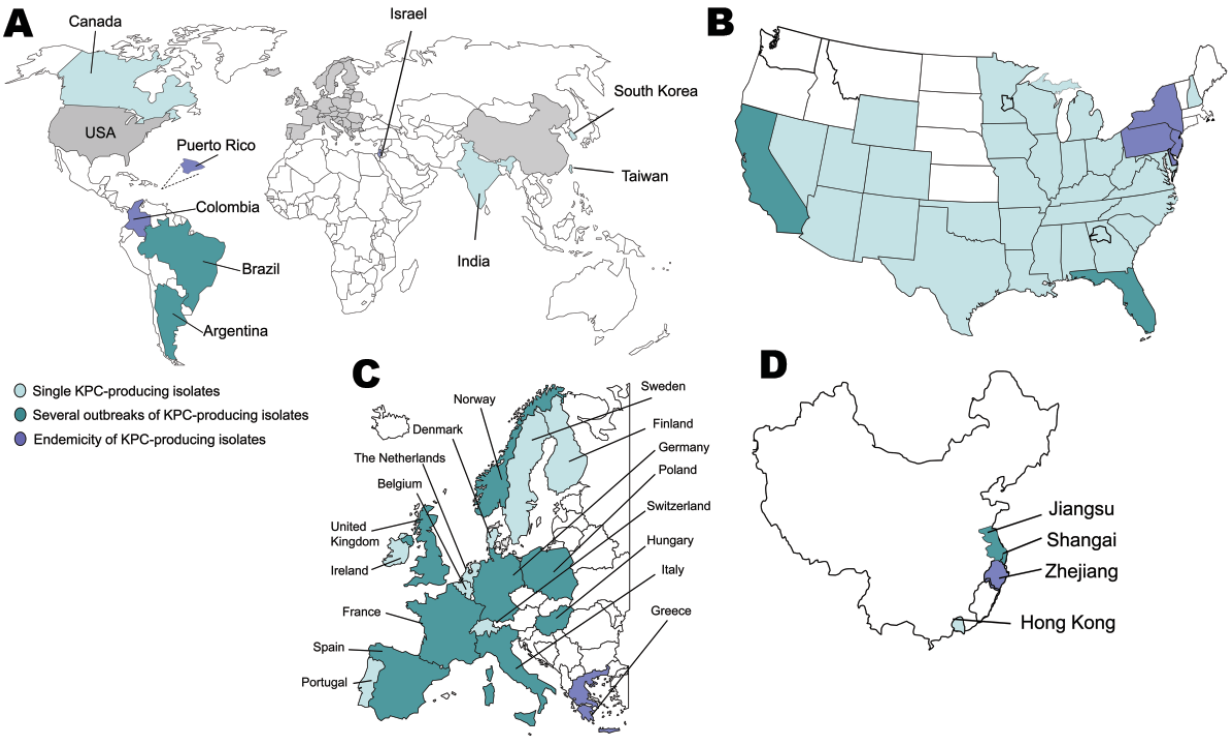

Figura 5 - Panorama geral da distribuição geográfica de KPC por *Klebsiella pneumoniae*. Fonte: Nordman, Nass & Poirel 2011

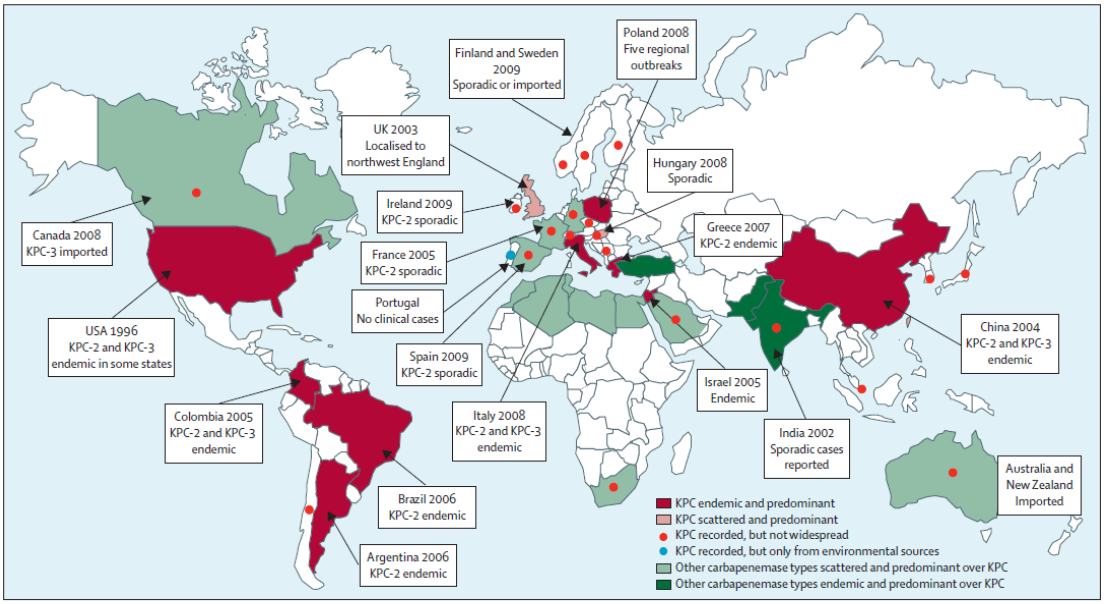

Figure: **Epidemiological features of producers of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases by country of origin**
Other carbapenemase types include VIM, OXA-48, or NDM. KPC=*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

Figura 6 – Características epidemiológicas de produtores *de Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) de acordo como o país de origem. Outros tipos de carbapenemases incluem VIM, OXA-48 ou NDM. Fonte Muniz-Price et al. 2013.

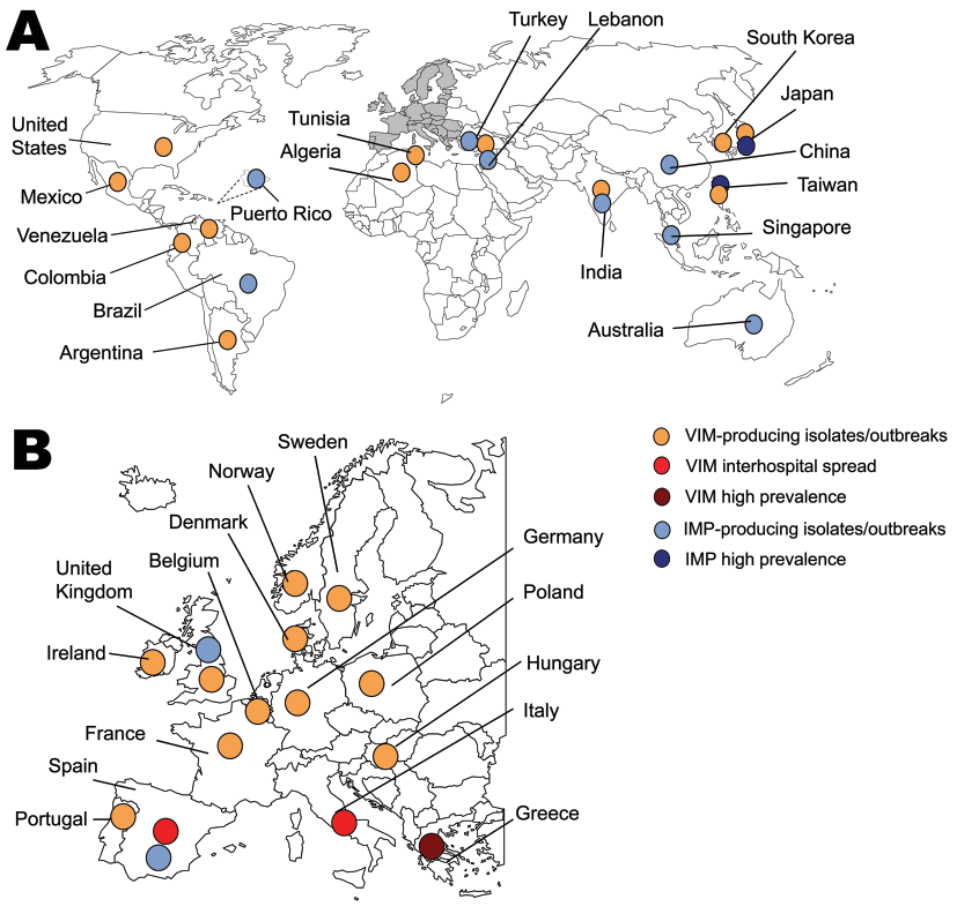

Figura 7– Distribuição geográfica de metalo-beta-lactamase. Fonte: Nordman, Nass, Poirel 2011 e Toleman 2002.

5.3 KPC no Brasil

No Brasil, o primeiro caso de *Klebsiella pneumoniae* que carreia o gene *bla*KPC-2 foi relatado em hospital de Recife (MONTEIRO et al., 2009).

O gene *bla*KPC-2 já foi isolado em 12 estados brasileiros, AM, MA, PI, CE, PE, AL, ES, RJ, MG, SC, GO, DF, em associação com o transposon Tn4401b principalmente encontrado em plasmídeos transferíveis (PEREIRA et al., 2013). (ANDRADE et al., 2011; BIBERG et al., 2015; CHANG et al., 2013; DIENSTMANN, 2010; FEHLBERG et al., 2012; SOARES, 2012).

A disseminação de KPC no Brasil está relacionada a determinados grupos clonais (identificados por tipagem multi locus), conforme ilustrado na Figura 8.

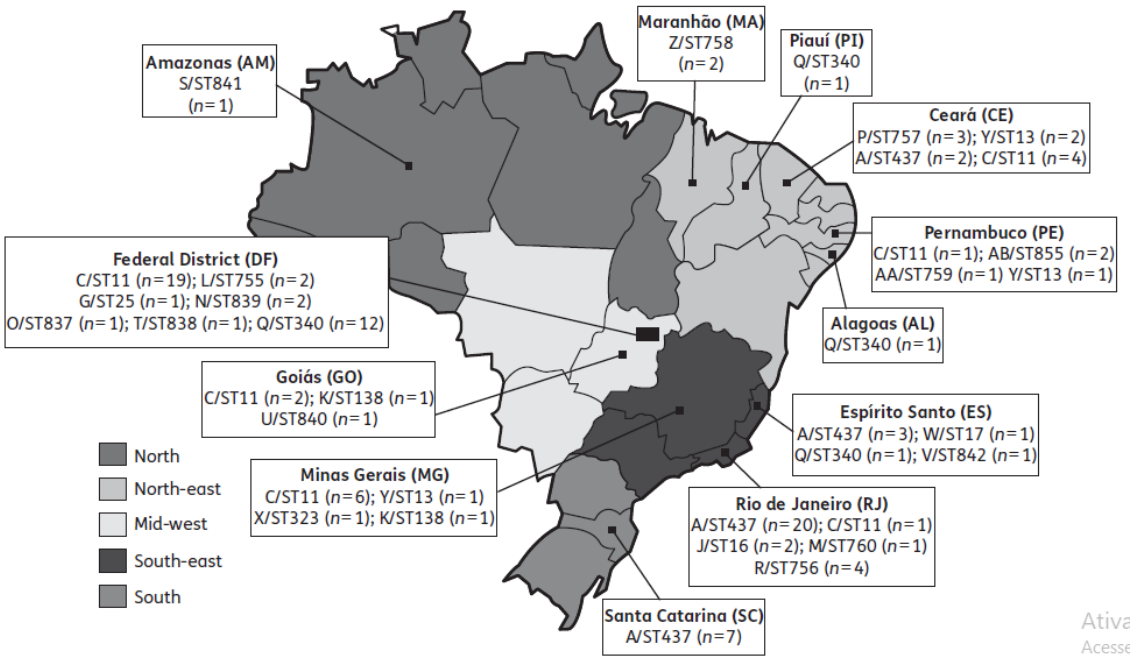

Figura 8 – Panorama geral da tipagem de KPC-2 por MLST no Brasil. Fonte: PEREIRA et al. 2012.

5.4 KPC e falha terapêutica

Em levantamento realizado em hospital terciário de Porto Alegre RS, observou-se que os pacientes com infecções por KPC apresentaram alta letalidade, sendo que mais de 50% dos pacientes evoluíram para óbito (BORGES et al., 2015).

A terapia mais utilizada contra infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae* KPC é polimixina. No entanto, taxas de resistência variáveis foram relatadas para este antimicrobiano, alertando para a necessidade de controle e desenvolvimento de novas opções terapêuticas (BARTOLLETI et al., 2016).

5.4.1 Novas opções de tratamento

Frente ao acumulo de diferentes mecanismos de resistência a diversos antimicrobianos, a utilização de terapia combinada torna-se a mais recomendada e com maiores taxas de eficácia (ZAVASCKI et al., 2010).

As combinações geralmente empregadas incluem polimixina B ou colistina em associação com um ou mais dos antimicrobianos do tipo aminoglicosídeos (gentamicina ou amicacina), carbapenêmicos (meropenem ou doripenem), ou ainda tigeciclina (ANVISA, 2013).

Um novo antimicrobiano, na realidade a segunda geração de inibidores de beta-lactamases, o avibactam, tem se mostrado promissor como terapia quando associado a outro beta-lactâmico. Ainda, outras combinações de fármacos podem ser citadas: beta-lactâmico/inibidor de beta- lactamase (ceftazidime/avibactam), beta-lactâmico/inibidor de beta-lactamase (Ceftaroline/Avibactam), carbapenem/inibidor beta lactamase (Imipenem/Relembactam), ou ainda, novos antimicrobianos, como neoglicosideo (Plazomicina) e cefalosporina sideróforo (Cefiderocol S-649266), Eravaciclina (Tetraciclina) (Quadro 4) (BASSETTI et al., 2018).

Embora novos antibióticos sejam raramente lançados no mercado, estas opções parecem promissoras em estudos laboratoriais e clínicos. Ainda assim, há uma grande preocupação da transição de *K. pneumoniae* sensível a essas drogas para resistentes, o que demanda medidas de controle e que evitem o aumento no número de infecções (SILVA et al., 2018).

Quadro 4 Proposta para novos antibióticos Fonte: Bassetti 2018.

Antibiótico	Classe do antibiótico	Mecanismo de ação
Ceftazidime/avibactam	Beta-Lactamico/b-lactamico inhibidor	- Atividade contra KPC produtoras de, ESBLs, OXA, enzimas AmpC. - Nenhuma atividade contra a classe B, beta-lactamases (MBL, VIM, NDM). - O Avibactam não oferece atividade melhorada contra *Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter baumannii*
Ceftaroline/avibactam	Beta-Lactamico/b-lactamico inhibidor	- Produção de ESBL e KPC Enterobacteriaceae. - Avibactam inibem as enzimas ESBL e KPC, AmpC e algumas enzimas D (tipo OXA). - Ausência de atividade contra *A. baumannii ou P. aeruginosa*
Imipenem/relebactam	Carbapenemico/beta-lactamase inhibidor(diazabicyclooctane)	- Atividade contra Classe A e C beta-lactamase, mutações da porina, OXA-48 não consistentemente - Nenhuma atividade contra a MBL.
Meropenem/vaborbactam (RPX 7009)	Carbapenemase/ inhibidor de ácido boronico baseado em beta-lactamase	-Classe Beta-lactamase (KPC e mais AmpC) -Nenhuma atividade contra MBL e classe D OXA-48.
Plazomicina	Neoglicosídeo (Novos Aminoglicosídeos)	-Atua em vários organismos: Gram-positivo e Gram-negativo -Inativos contra bactérias transportando metiltransferases ribossômicas (principalmente linhagens NDM-1).
Cefiderocol, S-649266	Sideróforos cephalosporinas	-Carbapenemase ESBL, classe A (KPC) e classe B (NDM-1) e enzimas do tipo OXA, ampla gama de patógenos, incluindo *A. baumannii, P. aeruginosa, Stenotrophomonas maltophiliae e* Enterobacteriaceae
Eravaciclina	Tetraciclina	-ESBL-, KPC-, NDM- and OXA-produzido por *Escherichia coli e Klebsiella pneumoniae* -Ativo contra *A. baumannii e S. maltofilia* -Não ativo contra *o P. aeruginosa*

6.0 CONCLUSÃO

A ocorrência de KPC no Brasil pode ser considerada hiperendêmica, associada principalmente à disseminação de plasmídeo contendo o Tn4401. A inserção de novos antimicrobianos na prática clínica pode ser uma alternativa para o controle deste fenótipo de resistência, mas estudos futuros devem ser conduzidos a fim de avaliar o impacto destes fármacos na epidemiologia das infecções por patógenos produtores de KPC.

7.0 REFERÊNCIAS

AMBLER, R. P. A. *The structure of beta-lactamases*. Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 1980 May 16;289 (1036):321-31.

ANDRADE, L. N. CURIAO, T., FERREIRA J.C., LONGO J.M., CLIMACO E.C., MARTINEZ R., BELISSIMO-RODRIGUES F., BASILE-FILHO A., EVARISTO M.A., PELOSO P.F., RIBEIRO V.B., BARTH A.L., PAULA M.C., BARQUERO F., CANTON R., DARINI A.L.C., COQUE T.M., Dissemination of blaKPC-2by the spread of Klebsiella pneumoniae clonal complex 258 clones (ST258, ST11, ST437) and plasmids (IncFII, IncN, IncL/M) among Enterobacteriaceae species in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 55, n. 7, p. 3579–3583, 2011.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTA TÉCNICA GVIMS / GGTES N° 03 / 2019 Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. p. 27, 2019.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica n. 01/2013 – Medidas de prevenção e controle de infecções por Enterobactérias multirresistentes [Internet]. Brasília: ANVISA; 2013

BABAKHANI, S.; OLOOMI, M. Transposons: the agents of antibiotic resistance in bacteria. *Journal of Basic Microbiology*, v. 58, n. 11, p. 905–917, 2018.

BACTERIO.NET - http://www.bacterio.net, acesso em 12 de outubro de 2019.

BARTOLLETI, F. SECO B.M.S.S., SANTOS C.C., FELIPE C.B., LEMO M.E.B., PASSADORE L.F., ALVES T.S.MIMICA M.J., SAMPAIO S.C.F., ZAVASCKI A.P., SAMPAIO J.L.M. Polymyxin B resistance in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae, São Paulo, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, v. 22, n. 10, p. 1849–1851, 2016.

BASSETTI, M., GIACOBBE, D. R., GIAMARELLOU, H., VISCOLI, C., DAIKOS, G. L., DIMOPOULOS, G., DE ROSA, F. G., GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J., ROSSOLINI, G. M., RIGHI, E., KARAISKOS, I., TUMBARELLO, M., NICOLAU, D. P., VIALE, P. L. POULAKOU, G. Management of KPC-producing Klebsiella pneumoniae infections. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 24, n. 2, p. 133–144, 2018.

BERTONCHELI, C. D. M.; HÖRNER, R. Uma revisão sobre metalo- β -lactamases. v. 44, 2008.

BIBERG, C. A., RODRIGUES, A.C.S., CARMO S. F., CHAVES C. E.V., GALES, A.C., CHANG M.R., KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae in a hospital in the Midwest region of Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 46, n. 2, p. 501–504, 2015.

BIRGY, A. BIDET, GENEL P., DOIT N., ARLET C., DECRÉ D., GUILLAUME A., BINGEN, E., Phenotypic screening of carbapenemases and associated β-lactamases in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 50, n. 4, p. 1295–1302, 2012.

BORER A, SAIDEL-ODES L, RIESENBERG K, ESKIRA S, PELED N, NATIV R, Attributable Mortality Rate for Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Bacteremia . *Infection Control & Hospital Epidemiology*, v. 30, n. 10, p. 972–976, 2009.

BOUCHER, H. W. TALBOT, G. H., BRADLEY, J.S., EDWARDS, J.E., GILBERT, D., RICE, L.B., SCHELD, M., SPELLBERG, B., BARTLETT, J.B.B., No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, v. 48, n. 1, p. 1–12, 2009.

BRISSE, S.; VERHOEF, J. Phylogenetic diversity of Klebsiella pneumoniae and Klebsiella oxytoca clinical isolates revealed by randomly amplified polymorphic DNA, gyrA and parC genes sequencing and automated ribotyping. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, v. 51, n. 3, p. 915–924, 2001.

BUSH K. New beta-Lactamases in Gram-Negative Bacteria: Diversity and Impact on the Selection of Antimicrobial Therapy. Clinical Infectious Diseases. v.32 , n.7, p. 1085-1089, 2001.

CARDINAL, L. DOS S. M., CRUZ F.A.F., MENESES J.P., FURTADO H. Análise da terapia antimicrobiana empírica em infecção de corrente sanguínea por *Pseudomonas aeruginosa* em um hospital universitário. v. 13, n. 4, p. 257–261, 2015.

CARVALHAES, C. G., Picao R.C., Nicoletti A.G., Cloverleaf test (modified Hodge test) for detecting carbapenemase production in Klebsiella pneumoniae: be aware of false positive results. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 65, n. 2, p. 249–251, 8 dez. 2009.

CHAGAS, T. P. G., SEKI, L. M., DA SILVA, D. M., ASENSI, M. D. Occurrence of KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae strains in hospital wastewater. *Journal of Hospital Infection*, v. 77, n. 3, p. 281, 2011.

CHANG, M. R. MARILENE R., BIBERG C.A., LOPES F. A., TETILA A. F., PIGNATARI, A.C.C. The first report of infection with *Klebsiella pneumoniae* carrying the blakpc gene in state of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 46, n. 1, p. 114–115, 2013.

CUNHA, V. O. Bactérias multirresistentes *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase – ENZIMA KPC nas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) Vinícius de Oliveira Cunha BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase – ENZIMA KPC nas Infecções Re. *Monografia*, p. 1–55, 2014.

CUZON, G. *et al.* Worldwide diversity of *Klebsiella pneumoniae* that produces β-lactamase blaKPC-2 Gene. *Emerging Infectious Diseases*, v. 16, n. 9, p. 1349–1356, 2010.

DIENSTMANN, R., PICOLI S.U., MEYER G., SCHENKELT, STEYER J. carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 46, n. 1, p. 23–27, 2010.

DIOMEDI P, A. Tigeciclina. Una revisión sistemática de la experiencia clínica en sus primeros años de uso. *Revista Chilena de Infectologia*, v. 26, n. 2, p. 114–125, 2009.

DOI, Y., POTOSKI, B.A., ADAMS-H., JENNIFER M., SIDJABAT H.E., PASCULLE A.W., PATERSON D. L. Simple disk-based method for detection of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-type β-lactamase by use of a boronic acid compound. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 46, n. 12, p. 4083–4086, dez. 2008.

FEHLBERG, L. C. C. CARVALHO A.M.C., CAMPANA E.H., GONTIJO-FILHO P.P., GALES A.C., Emergence of *Klebsiella pneumoniae*-producing KPC-2 carbapenemase in Paraíba, Northeastern Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 16, n. 6, p. 577–580, 2012.

FONSECA, E. L. RAMOS, N.V., ANDRADE B.G.N., MORAIS L.L.C.S., MARIN M. F.A., VICENTE A. C.P.A., One-step multiplex PCR to identify *Klebsiella pneumoniae*, Klebsiella variicola, and Klebsiella quasipneumoniae in the clinical routine. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 87, n. 4, p. 315–317, 2017.

GALES A.C., Mendes R.E., Rodrigues J., Sader H.S., Comparação das atividades antimicrobianas de meropenem e imipenem/cilastatina: O laboratório necessita testar rotineiramente os dois antimicrobianos? Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 38, n. 1, p. 13-20, 2002.

GIEDRAITIENE, A., VITKAUSKIENE A., NAGINIENE R., PAVILONIS A., Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina*, v. 47, n. 3, p. 137–146, 2011.

GUIMARÃES, D. O.; DA SILVA MOMESSO, L.; PUPO, M. T. *Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes*. *Quimica Nova*.v. 33, n. 3, p. 667-679.

HAWKEY, P. M. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *British Medical Journal*, v. 317, n. 7159, p. 657–660, 1998.

HAWKEY, PETER M.; JONES, A. The changing epidemiology of resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 64, n. SUPPL.1, 2009.

HONORÉ, N.; NICOLAS, M. H.; COLE, S. T. Inducible cephalosporinase production in clinical isolates of Enterobacter cloacae is controlled by a regulatory gene that has been deleted from Escherichia coli. *The EMBO Journal*, v. 5, n. 13, p. 3709–3714, 1986.

JACOBY, G. A. Mechanisms of Resistance to Quinolones. *Drugs*, v. 45, n. 3, p. 15–23, 2005.

KAYE, K. S., POGUE J.M., TRAN T.B., NATION R.L., LI J. Agents of Last Resort: Polymyxin Resistance. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 30, n. 2, p. 391–414, 2016.

MARTÍNEZ, J. SANTOS, How are gene sequence analyses modifying bacterial taxonomy? The case of *Klebsiella*. *International Microbiology*, v. 7, n. 4, p. 261–268, 2004.

MONTEIRO, J FERNANDES A., ASENSI M.D., PEIRANO G., GALES A.C. First report of KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae strains in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 53, n. 1, p. 333–334, 2009.

MUNOZ-PRICE, L. S., POIREL L., BONOMO R.A., SCHWABER M.J., DAIKOS G.L., CORMICAN M., CORNAGLIA G., GARAU J., GNIADKOWSKI M., HAYDEN M.K., KUMARASAMY K., LIVERMORE D.M., MAYA J.J., NORDMANN P., PATEL J.B., PATERSON D.L., PITOUT J.VILLEGAS M.V., WANG H. WOODFORD N., QUINN J.P. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 13, n. 9, p. 785–796, 2013.

NAAS T. CUZON, G., VILLEGAS M.V., LARTIGUE M. F., QUINN J.P., NORDMANN P. Genetic structures at the origin of acquisition of the β-lactamase blaKPC gene. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 52, n. 4, p. 1257–1263, 2008.

NAAS T., CUZON G., TRUONG H., NORDMANN P. Role of ISKpn7 and deletions in blaKPC gene expression. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 56, n. 9, p. 4753–4759, 2012.

NORDMANN P., NAAS T., POIREL L. Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerging Infectious Diseases*, v. 17, n. 10, p. 1791–1798, 2011.

NORDMANN P., NAAS T., POIREL L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, v, 19, n.7 , p.S521-S528.

OLAITAN A. O.; MORAND S.; ROLAIN J. M. Mechanisms of polymyxin resistance: Acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Frontiers in Microbiology*, v. 5, n. NOV, p. 1–18, 2014.

OLIVEIRA J.F.P., CIPULLO J.P.; BURDMANN E.A. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, v. 21, n. 4, p. 444–452, 2006.

PADOVEZE, M. C.; FORTALEZA, C. M. C. B. Healthcare-associated infections: Challenges to public health in Brazil. *Revista de Saude Publica*, v. 48, n. 6, p. 995–1001, 2014.

PAPAGIANNITSIS, C. C. PILATO V.; GIANI T., GIAKKOUPI P., RICCOBONO E., LANDINI G., MIRIAGOU V., VATOPOULOS A.C., ROSSOLINI G.M. Characterization of KPC-encoding plasmids from two endemic settings, Greece and Italy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 71, n. 10, p. 2824–2830, 2016.

PAULA, V. G. QUINTANILHA, L.V. SILVA F.A.C., ROCHA H.F., SANTOS F.L.. Enterobactérias produtoras de carbapenemase: reflexão sobre o surgimento de superbactérias em UTI's. *Universitas: Ciências da Saúde*, v. 14, n. 2, 27 dez. 2016.

PEREIRA-MAIA, E. C. S., PEREIRA P., ALMEIDA W.B., BATISTA W., Santos, H.F., Marcial B.L., Ruggiero R., Guerra W. Tetracyclines and glycylcyclines: An overview. *Quimica Nova*, v. 33, n. 3, p. 700–706, 2010.

PEREIRA, P. S. ARAUJO C.F.M., SEKI L.M., ZAHNER V., CARVALHO-ASSEF A.P., ALINCOURT D., ASENSI M.D. Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae in Brazil: Spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 68, n. 2, p. 312–316, 2013.

PODSCHUN, R.; ULLMANN, U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 11, n. 4, p. 589–603, 1998.

QUEENAN, A. M.; BUSH, K. *Carbapenemases: The versatile β-lactamases*. *Clinical Microbiology Reviews*. 20:440-458, jul. 2007

SILVA, K. C.; LINCOPAN, N. Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: Impacto clínico e implicações para o agronegócio. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 48, n. 2, p. 91–99, 2012.

SOARES, V. M. Emergência de Klebsiella pneumoniae produtora de carbapenemase (KPC) em um hospital terciário. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 48, n. 4, p. 251–253, 2012.

SUÁREZ, C.; GUDIOL, F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, v. 27, n. 2, p. 116–129, 2009.

TOLEMAN, M. A. Molecular characterization of SPM-1, a novel metallo-beta-lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 50, n. 5, p. 673–679, 2002.

TUMBARELLO, M. *et al.* Infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 70, p. 2133–2143, 2015.

WANG, L.; GU, H.; LU, X. A rapid low-cost real-time PCR for the detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase genes. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, v. 11, 30 abr. 2012.

WILLIAMS, J. D. b -Lactamases and b -lactamase inhibitors. v. 1, p. 7–9, 1999.

YIGIT, H. *et al.* Novel Carbapenem-Hydrolyzing Beta-Lactamase, KPC-1, from a

Carbapenem-Resistant Strain of. *Society*, v. 45, n. 4, p. 1151–1161, 2001.

YONG, D. *et al.* Characterization of a new metallo-β-lactamase gene, bla NDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in Klebsiella pneumoniae sequence type 14 from India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 53, n. 12, p. 5046–5054, 2009.

ZAVASCKI, A. P. *et al.* KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae in Brazil: A widespread threat in waiting? *International Journal of Infectious Diseases*, v. 14, n. 6, p. 2009–2010, 2010.