

# TRATAMENTO DE INFECÇÕES HOSPITALARES CAUSADAS PELA *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUTORA DE CARBAPENEMASE (KPC) COM ANTIBIÓTICOS DA CLASSE DAS CEFALOSPORINAS



Amanda Yuki Murai<sup>1</sup>, Giulia Davanço Cabrera<sup>1</sup>, Karina Tiemy Oyama<sup>1</sup>, Rafael Ribeiro Almeida<sup>2,A</sup>

<sup>1</sup>Discente do Curso de Biomedicina da Universidade Anhembi Morumbi

<sup>2</sup>Docente do Curso de Biomedicina da Universidade Anhembi Morumbi

## RESUMO

A *Klebsiella pneumoniae* é um bacilo Gram-negativo pertencente ao grupo das enterobactérias e pode ser encontrada na microbiota do trato gastrointestinal de indivíduos imunocompetentes. É uma importante causa de infecções hospitalares, principalmente em crianças, idosos e indivíduos imunossuprimidos; infecções do trato urinário e septicemias são as mais comuns. Cepas de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), enzima capaz de decompor antibióticos da classe carbapenêmicos, penicilinas e cefalosporinas, foram identificadas pela primeira vez em 1996, nos Estados Unidos. A KPC é um patógeno de grande importância que vem trazendo enorme preocupação para saúde pública mundial, visto que as opções de antibioticoterapia são limitadas. A terapêutica baseia-se principalmente no uso de Polimixina B e Polimixina E, embora antibióticos da classe das cefalosporinas também possam ser utilizados. Considerando os dados acima descritos, o presente estudo teve como finalidade compilar e discutir trabalhos relacionados à *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), determinando os seus principais mecanismos de resistência aos diversos antibióticos da classe cefalosporinas. Além disso, discutimos alternativas de tratamento para infecções causadas por esse patógeno de forma a demonstrar a importância do tratamento correto, monitoramento de pacientes acometidos e alertar sobre os riscos da superresistência da KPC à saúde mundial. De acordo com os resultados obtidos, pudemos verificar que alguns antibióticos da classe das cefalosporinas possuem uma boa eficácia antimicrobiana contra a KPC multiresistente, mas são necessários mais estudos para determinar a atividade desses medicamentos na prática clínica. Portanto, é importante prevenir a disseminação de bactérias resistentes em ambiente hospitalar por meio de culturas de vigilância, controle e uso correto de antimicrobianos de uso restrito e por fim, manter bons hábitos de higiene e limpeza.

**Palavras-chave:** *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase, cefalosporinas.

<sup>A</sup>Autor Correspondente: Rafael Ribeiro Almeida – E-mail: rafael.almeida@anhembi.br – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-7527>

## ABSTRACT

*Klebsiella pneumoniae* is a Gram-negative bacillus that belongs to the enterobacteria group and can be found in the microbiota of the gastrointestinal tract of immunocompetent individuals. It is an important cause of hospital infections, mainly in children, elderly and immunosuppressed people; urinary tract infections and septicaemia are the most common. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains (KPC), enzyme capable of decompose carbapenems, penicillins and cephalosporins antibiotic class, were first identified in 1996 in the United States. KPC is a pathogen of great importance that has been causing great concern for global public health since antibiotic therapy options are limited. The therapy is mainly based on the use of Polymyxin B and Polymyxin E, although antibiotics from the cephalosporin class can also be used. Considering the above data, the present study aimed to compile and discuss work related to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC), determining its main mechanisms of resistance to the various antibiotics of the cephalosporin class. In addition, we discuss treatment alternatives for infections caused by this pathogen to demonstrate the importance of the correct treatment, monitoring of affected patients and warn about the risks of KPC super-resistance to world health. According to the results obtained, we could verify that some antibiotics from the cephalosporin class have good antimicrobial efficacy against multidrug-resistant KPC, but more studies are needed to determine the activity of these drugs in clinical practice. Therefore, it is important to prevent the spread of resistant bacteria in the hospital environment through surveillance cultures, control and correct use of antimicrobials of restricted use and finally, maintain good hygiene and cleaning habits.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, cephalosporins.

## INTRODUÇÃO

A *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) representa um desafio à saúde pública mundial devido à resistência a diversas classes de antibióticos, o que dificulta as opções de tratamento dos pacientes. De acordo com a *Global Antimicrobial Surveillance System* (GLASS), ferramenta de vigilância microbiológica da Organização Mundial de Saúde (OMS), as complicações clínicas por resistência microbiana é a causa de até setecentas mil mortes por ano e esse número pode chegar em até dez milhões de mortes anuais até 2050(4). As espécies da família das enterobactérias são amplamente conhecidas por serem os principais patógenos relacionadas a infecções associadas ao ambiente hospitalar (nosocomiais), dentre as espécies mais conhecidas são: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. e *Escherichia coli*. Sendo responsáveis por cerca de 50% dos casos de sepse(5).

Dessa forma, o aumento do número de espécies de enterobactérias produtoras de carbapenemase se tornou uma grande ameaça mundial, visto que os carbapenêmicos (imipenem, meropenem, doripenem e ertapenem) são a última linha de tratamento para infecções causadas por esse grupo(6). Ainda há estudos que demonstram a capacidade dessa enzima de hidrolisar outros antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, como as cefalosporinas, penicilinas e monobactâmicos demonstrando o perigo da propagação de bactérias produtoras dessa enzima(7). As opções de tratamento para infecções causadas pela KPC baseiam-se, muitas vezes, no uso de tigeciclina e polimixina, porém seu uso ainda é limitado devido a características farmacocinéticas e toxicidade desses medicamentos(8).

Dados recentes indicam a existência de KPC resistente a

diferentes antibióticos da classe cefalosporinas, gerando uma preocupação crescente em saúde pública. Portanto, nesse trabalho pretendemos abordar os mecanismos de resistência descritos para esses antibióticos, assim como discutir alternativas de tratamento para infecções causadas por esse patógeno, de forma a demonstrar a importância do tratamento correto, monitoramento de pacientes acometidos e alertar sobre os riscos da superresistência da KPC à saúde mundial. E por esse motivo, o estudo dos mecanismos de resistência da KPC associado à cefalosporinas pode trazer uma nova perspectiva para terapêutica.

## RESULTADOS

### KLEBSIELLA PNEUMONIAE

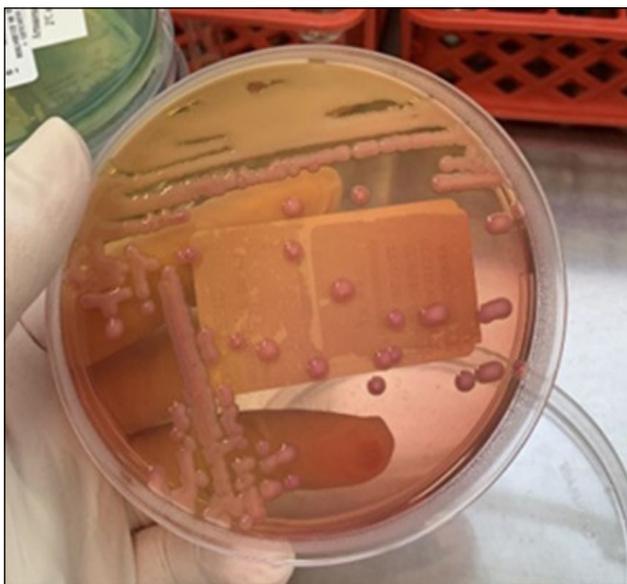
A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria pertencente à família das enterobactérias (Enterobacteriaceae). Espécies dessa família são bacilos Gram-negativos, que apresentam características como: serem oxidase negativos, serem anaeróbios facultativos com fermentação de glicose, não esporulados, encapsulados e apresentarem motilidade variável(9). Os principais gêneros dessa família são: *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* e *Hafnia*(10). As espécies da família das enterobactérias são amplamente conhecidas por serem os principais patógenos relacionadas a infecções associadas ao ambiente hospitalar (nosocomiais), dentre as espécies mais conhecidas são: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. e *Escherichia coli*. Sendo responsáveis por cerca de 50% dos casos de sepse(5).

O gênero *Klebsiella* recebeu esse nome por Trevisan (1885) em homenagem ao microbiologista Edwin Klebs. A primeira

espécie de *Klebsiella* observada era descrita como um bacilo encapsulado

em pacientes com rinoscleroma em 1882 por Von Frisch, que em 1887 recebeu o nome de *Klebsiella rhinoscleromatis* por Trevisan(11).

Demonstram facilidade de crescimento em meios de cultura utilizados para o isolamento das enterobactérias, como o ágar nutriente, sangue, TSA (tryptic soy agar), assim como naquelas utilizados para diferenciação, como o ágar MacConkey, E.M.B (eosin methylene blue) e BTB (bromo-thymol blue)(11). Na fotografia 1 é possível ver a *Klebsiella pneumoniae* semeada por técnica de esgotamento no ágar MacConkey.



**Fotografia 1.** Cultura de *Klebsiella pneumoniae* em meio MacConkey. **Fonte:** Amanda Yuki Murai (2022).

A *K. pneumoniae* faz parte da microbiota dos seres humanos e é principalmente encontrada no trato gastrointestinal, urogenital e na pele. São responsáveis por causarem infecções nosocomiais (hospitalares), urinárias, da

corrente sanguínea (septicemia), aquelas associadas à ventilação mecânica, meningite, feridas cirúrgicas e pneumonia lobar (12). Pesquisas demonstraram que a *K. pneumoniae* é potencialmente o agente patológico de até 10% das infecções bacterianas adquiridas em ambiente hospitalar, associadas à ventilação mecânica(5).

A *K. pneumoniae* pode sobreviver em diversos nichos ecológicos, como em solo, água e em inúmeras espécies de plantas, insetos, aves, répteis e mamíferos, tanto em vida livre quanto associados à algum hospedeiro. A interação da bactéria com o ser humano é complexa e altamente mutável. A relação do ser humano com a *K. pneumoniae* pode variar de comensalismo para patógenos oportunistas ou patógenos(13).

A grande maioria das infecções causadas por esse patógeno são associadas a interações. A *Klebsiella* spp. é conhecida por

acometer indivíduos imunocomprometidos hospitalizados, que já possuem outras morbidades como diabetes mellitus ou obstrução pulmonar crônica(14).

A *K. pneumoniae* é classificada como um dos microrganismos pertencentes a classe de ESKAPE (do inglês, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, *K. pneumoniae*, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa e Enterobacter species), conhecidos por serem patógenos altamente virulentos e por apresentarem altas taxas de resistência aos antimicrobianos(15).

## ANTIBIÓTICOS

Antibióticos ou antimicrobianos se referem a substâncias que são produzidas por outros microrganismos ou sintetizadas quimicamente que são capazes de causar a morte (bactericidas) ou impedir a multiplicação de microrganismos (bacteriostáticos) (16). Descobertos acidentalmente pelo cientista Alexander Fleming em 1928, que após deixar o seu experimento utilizando bactérias do gênero *Staphylococcus* desprotegidos próximo de uma janela aberta serem contaminados por esporos de fungos, o pesquisador observou que o crescimento das colônias da bactéria estava sendo impedido. Após isolar essa espécie a mesma foi identificada como membro do gênero *Penicillium*, efetiva contra microrganismos Gram-positivos causadores de doenças como pneumonia, gonorreia, meningite e difteria(17).

Embora o experimento de Fleming seja o mais conhecido, há indícios do descobrimento desse fenômeno muito antes mesmo da descoberta da penicilina. Um deles foi por volta de 1880, pelo pesquisador Lord Lister, na qual ele observou a inibição do crescimento bacteriano em placas de meios de cultura contaminados por fungos. E em 1889 por Doehle ao publicar uma fotografia em seu trabalho demonstrando a inibição do microrganismo *Micrococcus anthracotoxicus* em colônias de *Bacillus anthracis* numa mesma placa (16).

Porém só em 1932 que a antibioticoterapia se tornou disponível com o descobrimento da classe de sulfonamidas por Gerhardt Domagk. E somente em 1940 que a penicilina começou a ser produzida em maior quantidade para uso, evento denominado como o início da “era dos antibióticos” conhecida por revolucionar a medicina e a prática clínica(18).

Os antimicrobianos atuam por toxicidade seletiva, que por definição significa que a substância ativa do medicamento causará danos para o patógeno em questão, mas não para o hospedeiro. Os antibióticos são divididos sob cinco categorias baseadas no seu mecanismo de ação: inibição da síntese da parede celular, inibição da função da membrana celular, inibição da síntese das proteínas, inibição competitiva da síntese de metabólitos essenciais e inibição da síntese dos ácidos nucleicos(19).

A parede celular bacteriana é composta de peptidoglicano, responsável por manter a forma, pressão osmótica e o tamanho do microrganismo, ao inibir a síntese desse composto, a parede celular fica enfraquecida e a célula sofre lise. Em primeiro momento, o fármaco se liga a receptores celulares denominados PBPs, do inglês penicillin-binding proteins (proteínas de ligação

da penicilina), bloqueando, assim a síntese do peptidoglicano. Logo em seguida, a célula bacteriana sofre lise(19). Antibióticos que possuem mecanismo de ação baseados na inibição da síntese da parede celular bacteriana consistem nos  $\beta$ -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos), polipeptídicos (vancomicina, bacitracina) e antimicrobianos (isoniazida, etambutol)(20).

A estrutura dos ribossomos (responsáveis pela síntese proteica) entre células procarióticas e eucarióticas são diferentes entre si. Eucariotos possuem ribossomos 80S, em contrapartida, procariotos possuem ribossomos 70S, assim os antibióticos podem atuar sem danificar as células do hospedeiro(20). Antibióticos que possuem mecanismo de ação baseados na inibição da síntese proteica consistem nos aminoglicosídeos (estreptomicina), macrolídeos (eritromicina, azitromicina, claritromicina), lincomicinas (clindamicina, lincomicina), tetraciclina, gliciliclinas, cloranfenicol, estreptograminas e oxazolidinonas(19).

A membrana plasmática é responsável pelo controle da composição de substâncias dentro da célula por possuir permeabilidade seletiva, dessa forma, a integridade funcional depende da totalidade da membrana citoplasmática do microorganismo. Havendo danos na mesma, substâncias essenciais, como macromoléculas, íons e metabólitos irão sair para fora da célula, ocasionando morte celular(19). Antibióticos que possuem mecanismo de ação baseados em danos à membrana plasmática consistem em: polimixina B e lipopeptídeos (daptomicina)(20).

Alguns antibióticos também agem na interrupção da síntese de ácidos nucleicos, como nos processos de replicação e transcrição do DNA. Porém a utilização desses antibióticos é limitada, devido ao fato deles afetarem em células do seu hospedeiro. Antibióticos que possuem mecanismo de ação baseados em inibição da síntese de ácidos nucleicos consistem em: rifamicinas (rifampicina), quinolonas e fluoroquinolonas (norfloxacina, ciprofloxacina e ácido nalidíxico)(20).

A inibição da síntese de metabólitos essenciais ocorre pela inibição competitiva por outra substância semelhante ao substrato normal. Alguns exemplos de antibióticos são as sulfonamidas (sulfametoxazol-trimetoprima)(20).

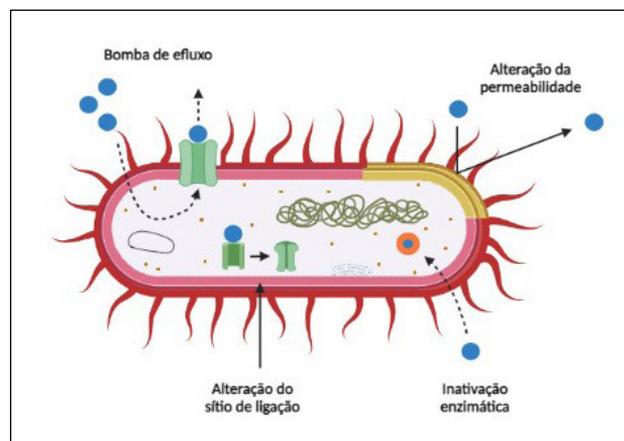
Com o objetivo de realizar a melhor escolha da antibioticoterapia, os profissionais contam com técnicas laboratoriais que possibilitam essa seleção. Dessa forma, os resultados desses testes auxiliam no direcionamento para o emprego do medicamento mais eficaz melhorando assim, o resultado clínico do paciente. Os antibiogramas ou teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA), são testes realizados pelo laboratório de análises clínicas que possibilitam a verificação da sensibilidade ou resistência de determinado microorganismo frente a determinados antibióticos com concentrações e padrões pré-estabelecidos. Existem diversos métodos para determinar o antibiograma, como por exemplo, o método de diluição em tubo, método da difusão em disco (Kirby-Bauer) e os métodos automatizados(16).

No método Kirby Bauer é realizado utilizando discos de papel impregnados com o antibiótico de escolha e um meio de

cultura adequado para esse exame (o ágar utilizado é o Mueller-Hinton, na qual o microorganismo é diluído a partir de uma cultura pura e semeado de forma homogênea) possibilitando a difusão do antibiótico no ágar e sua consequente formação de halos de inibição. Esses são medidos, e o seu respectivo diâmetro comparado a uma tabela padrão para verificar a suscetibilidade ou resistência. Já os testes de diluição em tubo, possibilitam a definição da Concentração Inibitória Mínima (CIM), ou seja, a menor concentração do antibiótico que irá inibir o crescimento do microorganismo. O microorganismo é adicionado em diversos poços com concentrações diferentes de antibióticos (diluições)(21). E por fim, existem os métodos de antibiogramas automatizados, nessa metodologia, a diluição contendo a amostra do microorganismo é adicionada em diversos poços que contém o meio de cultura e o antibiótico a ser testado e o equipamento que é responsável pela verificação do crescimento, leitura e determinação da suscetibilidade do microorganismo em relação ao antibiótico(16).

### MECANISMOS DE RESISTÊNCIA À ANTIBIÓTICOS

Os antimicrobianos têm como função interromper a atividade do agente patogênico por meio de alguns mecanismos principais, entre eles: interferência na síntese da parede celular e, comprometimento na síntese de proteínas e peptidoglicanos estruturais da bactéria. Por outro lado, os microorganismos possuem estratégias de sobrevivência que conferem resistência aos antimicrobianos como a alteração da permeabilidade, mecanismo enzimático, bomba de efluxo e alteração do sítio de ação(22). Os principais mecanismos de resistência bacteriana podem ser visualizados na Figura 1(3).



**Figura 1.** Mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos. **Nota:** Adaptado de Moreno M, et al.

Um dos mecanismos de resistência mais importantes e comuns é a inativação enzimática, isto é, a presença de enzimas que quebram grupos de ésteres e amidas presentes na estrutura dos antibióticos, o que leva à inativação do fármaco antes que ele atinja o seu alvo. Um dos maiores exemplos desse método de resistência é o caso das  $\beta$ -lactamases que catalisam a hidrólise

de anel  $\beta$ -lactâmico, o que leva à inativação do antimicrobiano e a sobrevivência bacteriana(23).

Outra forma de resistência adquirida pelas bactérias Gram-negativas é a alteração da permeabilidade da membrana. Para que os antibióticos atinjam o meio intracelular das bactérias, eles devem atravessar a membrana celular bacteriana por difusão através das proteínas de membrana chamadas de porinas. No entanto, alterações ou perda das porinas podem resultar em menor permeabilidade ou até mesmo na impossibilidade da passagem de moléculas antimicrobianas pela membrana. Isso ocorre com a *K. pneumoniae*, o que resulta na diminuição da sensibilidade à cefalosporinas, como cefotaxima e cefepima(24).

A alteração do sítio alvo do antimicrobiano também é um importante mecanismo de resistência e ocorre quando uma bactéria sofre mutações de DNA e passa a codificar porções de proteínas onde ocorre ligação dos antimicrobianos, reduzindo ou eliminando a possibilidade de ligação(25). Além disso, outro mecanismo de resistência muito comum são as bombas de efluxo, que fazem o bombeamento ativo dos antimicrobianos do meio intracelular da bactéria para o meio extracelular, reduzindo a possibilidade de ação dos antimicrobianos contra as bactérias(23).

#### **KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUTORA DE CARBAPENEMASE (KPC)**

É notória a presença de bactérias na história e seu mecanismo de resistência vem desde a antiguidade, e mesmo com a recente introdução de antibióticos com ação clínica para alterar estes padrões de evolução e proporcionar um combate direto a estes microrganismos, a resistência ainda é um desafio global que patógenos adquirem passando de uma espécie para outra, reduzindo a capacidade terapêutica(26).

Para grande preocupação no âmbito hospitalar, o grupo de bacilos Gram-negativo *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) registrou seu primeiro aparecimento, nos Estados Unidos, em 1996(27). Mas apenas em 2007 chamou atenção da comunidade científica devido a nova situação endêmica que o país norte americano estava envolto(28). A partir de 2009, iniciaram-se métodos de estudos clínicos relacionados à KPC, recomendado pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e que, desde então, vem aparecendo constantemente em todos os continentes(29).

Assim, a escolha de tratamento adequado para organismos produtores de KPC é limitada, a rápida evidência clínica é de extrema importância para intervenções terapêuticas(30). Atrasos na administração de terapia ativa podem agravar a infecção e aumentar as chances de mortalidade(30).

A KPC é de difícil manejo clínico, suas cepas podem apresentar diversos níveis de resistência a antibióticos utilizados para seu tratamento, como os carbapenêmicos(31). As carbapenemases de serina, conhecidas como  $\beta$ -lactamases, hidrolisam de forma eficiente os carbapenêmicos e cefamicinas. Contêm substituições próximas ao grupo carbonila, dificultando a ação dos  $\beta$ -lactâmicos e assim, gerando a resistência(32).

Existe uma classificação de genes para meios científicos, que são organizadas em: *K. pneumoniae* Multiresistentes (MDR), que são associadas aos genes de resistência a antibióticos (ARG's) e codificadas por plasmídeos; *K. pneumoniae* Hipervirulentas (hvKp) com rápida disseminação, encontrada fora do ambiente de tratamento de saúde, de difícil manejo e; *K. pneumoniae* Clássicas (cKp) presentes nos hospitais(33).

#### **TRATAMENTO CONTRA INFECÇÕES POR KPC COM AS CEFALOSPORINAS**

As infecções nosocomiais por KPC não possuem um protocolo de tratamento específico, portanto são seguidas orientações terapêuticas genéricas contra infecções por enterobactérias multiresistentes no Brasil, de acordo com a Nota Técnica 01/2013(7) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

A terapêutica empírica para infecções por enterobactérias multiresistentes está associado ao uso de polimixina B ou polimixina E (colistina) combinado ao uso de outro antimicrobiano como aminoglicosídeos (gentamicina ou ampicacina), carbapenêmicos (meropenem ou doripenem) e tigeciclina(7).

A utilização da monoterapia não é aconselhável pelo risco de rápido desenvolvimento de resistência, sendo viável a escolha de terapia combinada. Além disso, a escolha dos fármacos em associação com polimixina B ou E deve ser seguida de acordo com o perfil de susceptibilidade das enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos detectados no hospital ou região. Também deve ser considerada o local da infecção e mecanismo de ação do antimicrobiano(7).

A partir do momento em que há a liberação do perfil de sensibilidade, deve-se adequar o uso do medicamento. A determinação da terapia deve ser embasada na interpretação do antibiograma, no qual as cepas são avaliadas por meio da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e quadro clínico do paciente. A terapêutica deve se basear no uso de dois fármacos que tenham sensibilidade confirmada *in vitro* e, nos casos em que há sensibilidade a apenas uma droga, recomenda-se a associação com polimixina B ou E com carbapenêmicos (meropenem ou doripenem) ou tigeciclina. Nos casos em que há resistência às polimixinas, recomenda-se combinação de dois a três antimicrobianos sugeridos anteriormente(7).

Outras classes de antibióticos estão sendo estudadas para levar a uma nova perspectiva terapêutica para infecções nosocomiais por KPC resistentes aos demais antimicrobianos. Entre eles, o grupo das cefalosporinas estão sendo investigadas.

As cefalosporinas correspondem à classe de antibióticos mais descritas clinicamente no mundo; demonstram baixa interação com outros compostos, poucos níveis de efeitos adversos, e custos relativamente baixos(34). Pertencem à classe de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos de amplo espectro. Antimicrobianos dessa classe são compostos por 4 subclasses que incluem as penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos, visto que possuem, em comum, o núcleo  $\beta$ -lactâmico em sua estrutura molecular(35).

As cefalosporinas são utilizadas no tratamento de diversas infecções, como as de pele, meningite e para a terapêutica de bactérias multirresistentes, tanto para Gram-positivas, quanto para Gram-negativas(36). As cefalosporinas tem mecanismo de ação baseado no ataque à síntese da parede celular bacteriana, a partir da ligação irreversível às penicilin-binding proteins (PBP), dessa forma, impedindo a formação da parede celular, causando a destruição das bactérias. Cada fármaco pode apresentar diferentes afinidades pelas PBPs(37).

### CEFEPIMA

A cefepima é um antibiótico  $\beta$ -lactâmico da classe das cefalosporinas de quarta geração que possui atividade contra bactéria Gram-negativas e Gram-positivas entre elas *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* e cepas de *Staphylococcus*. A cefepima foi aprovada pela primeira vez em 1993 na Europa e em 1996 nos Estados Unidos. O medicamento foi aprovado pela ANVISA no Brasil em 2005 e as principais indicações clínicas para seu uso são pneumonia, complicações em infecções do trato urinário, infecções de pele e tecidos moles, complicações em infecções intra-abdominais e neutropenia febril(38). A administração pode ser aplicada por via intramuscular e intravenosa, sendo distribuída para todos os tecidos e fluidos biológicos(39).

A cefepima tem como mecanismo de ação a inibição da síntese da parede celular bacteriana, isto é, ocorre a ligação covalente das moléculas do medicamento às proteínas de ligação à penicilina (PBPs), responsável pela etapa final da transpeptidação durante a síntese da parede de peptidoglicano. Dessa forma, a ligação leva às deformidades na parede celular, causando a morte do microrganismo(38).

A cefepima tem mostrado boa atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e Enterobactérias como *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* e *Providencia*, e o grupo das *K. aerogenes* (formada por *Enterobacter aerogenes*), *Morganella* e *Hafnia*. Microrganismos desses grupos são caracterizados pela produção de AmpC-lactamases, o que leva a resistência de antimicrobianos da classe das cefalosporinas e na maioria das vezes, da classe das penicilinas(40).

De acordo com Livermore et al(41), a combinação da cefepima com tazobactam poderia proteger a estrutura química das oximino-cefalosporinas contra  $\beta$ -lactamases de espectro estendido. Desse modo, essa combinação resultou em resultados iniciais positivos em registros de casos de infecção no trato urinário com ou sem evolução para patologia no trato geniturinário na Índia.

Um estudo recente mostra que a combinação da cefepima com inibidor de  $\beta$ -lactamase, tazobactam, pode ser eficaz tratar KPC resistente a ceftazidima (42). Pesquisas in vitro demonstram que a atividade da cefepime-tazobactam no caldo Mueller Hinton cátion ajustado com cloreto de sódio (NaCl) a 0,85%, que simula melhor as condições fisiológicas, teve aumento da atividade antimicrobiana contra *K. pneumoniae* portadores de blaKPC. Enquanto apresentaram uma atividade mais limitada contra

isolados portadores de blaKPC quando utilizado o caldo Mueller Hinton padrão(43).

Segundo Joshi et al(44), a combinação da cefepima com zidebactam é um tratamento em desenvolvimento clínico para tratar infecções bacterianas por Gram-negativos multirresistentes graves (MDR). O estudo mostrou pela primeira vez que a atividade da cefepime/zidebactam é capaz de isolar a *K. pneumoniae* por conta de defeitos na membrana externa dos poros. Os experimentos in vitro mostraram a capacidade de superar a  $\beta$ -lactamase enzimático e não enzimático na resistência da *K. pneumoniae*.

### CEFTAZIDIMA

A ceftazidima é uma cefalosporina de terceira geração, como os demais membros dessa geração, possui amplo espectro de ação contra bactérias Gram-negativas como por exemplo, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria spp.*, *Shigella spp.*, e entre outros. São frequentemente utilizadas na clínica em casos na qual o microrganismo apresenta resistência às duas primeiras gerações ou a outros antibióticos  $\beta$ -lactâmicos(36). Possui atividade contra cocos Gram-positivos, como *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina e *Enterococcus spp.*, porém com performance inferior a outras gerações. A ceftazidima é o antibiótico de escolha para o tratamento de infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa*(45), devido a sua característica apresentar maior afinidade pelas PBPs dessa bactéria e de outros bacilos Gram-negativos(37). Utilizada também para o tratamento de bacteremias, infecções urinárias, meningites, infecções intra-abdominais complicadas e pneumonias, preferencialmente em casos de infecções nosocomiais(45). Aprovada para utilização no Brasil em 25 de julho de 2018 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária(46).

Recentemente introduzidas para o formato de tratamento, conciliar medicamentos como uma cefalosporina com um inibidor  $\beta$ -lactamase, ambos de amplo espectro, vêm exibindo excelente funcionamento contra cepas de Gram-negativas produtoras de KPC, são exemplos a união de ceftazidima/avibactam(32).

O recém-lançado inibidor de  $\beta$ -lactamase, avibactam (AVI), é uma molécula de diazabiciclooctano não baseada em  $\beta$ -lactâmicos que é usada em combinação com a cefalosporina ceftazidima de amplo espectro para oferecer uma opção terapêutica nova e clinicamente significativa para tratar infecções causada por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (CRE). AVI funciona formando uma ligação covalente e reversível à serina nucleofílica das serina  $\beta$ -lactamases após a abertura do anel e, portanto, inibindo a atividade dessas  $\beta$ -lactamases. O AVI demonstrou ter uma potente atividade inibitória contra as classes A e C de Ambler e algumas  $\beta$ -lactamases da classe D(32).

Conforme estudo realizado por Yahav et al.(47), a ceftazidima em combinação com o inibidor de  $\beta$ -lactamase, avibactam apresenta uma cobertura de 95% para isolados de *P. aeruginosa* e >99% das enterobactérias. Demonstrando grande potencial para o tratamento de enterobactérias produtoras de ESBL (do inglês,

extended-spectrum beta-lactamase), *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), AmpC e algumas enzimas pertencentes a classe D. Bassetti et al.(48), realizaram um estudo comparando a utilização de ceftazidima-avibactam (CAZ/AVI) sozinha ou em combinação com outros antibióticos contra a utilização de outros antimicrobianos em pacientes com colonização intestinal de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase; dos 12 pacientes tratados com a combinação de CAZ/AVI, 11 deles conseguiram alcançar a descolonização intestinal, em contrapartida, nenhum dos pacientes do outro grupo (24 no total) conseguiram alcançar esse mesmo resultado. Circunstância também testada na pesquisa in vitro de Lévassour et al.(49) na qual os autores avaliam a atividade antibacteriana da CAZ/AVI contra enterobactérias, incluindo algumas cepas que possuíam  $\beta$ -lactamases. Nesse estudo, os autores concluíram que o inibidor de  $\beta$ -lactamase foi essencial para potencializar a ação do antibiótico contra cepas que se mostravam ser resistentes a ceftazidima sozinha; e que a concentração inibitória mínima (CIM) de cepas sensíveis ao antibiótico apresentaram diminuição quando em combinação com o avibactam.

Embora a utilização de CAZ/AVI para o tratamento de infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase sejam promissoras, há indícios de que a KPC possa sofrer mutações que conferem resistência a essa combinação desse antibiótico. De acordo com o relatório do European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), órgão criado para reforçar a defesa europeia contra doenças infecciosas, de 2008, já existiam relatos do aumento de isolados de cepas de *K. pneumoniae* e *Escherichia coli* que se mostravam ser resistentes contra as cefalosporinas de terceira geração desde o ano de 2000 no continente. Ocorrência similar constatado em uma cepa de *K. pneumoniae*, que apresentava ser resistente ao tratamento com CAZ/AVI coletada de um paciente de 2003 em Nova Iorque, antes mesmo da introdução do inibidor de  $\beta$ -lactamase na prática clínica(50).

Existem dois principais mecanismos que proporcionam a resistência da KPC ao tratamento com o CAZ/AVI(51). Um deles apresentado na pesquisa de Barnes et al(52), que demonstra a mutação do gene *blaKPC*, originário de uma substituição de aminoácidos, aumenta a afinidade da enzima com o antibiótico o que acaba prevenindo a ligação do inibidor de  $\beta$ -lactamase (avibactam). E a segunda causa pode ser derivada da junção do aumento da expressão do gene *blaKPC* em combinação com outros mecanismos, como a diminuição da permeabilidade da bactéria aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos(53). Hipótese também discutida no estudo de Sun et al(54), na qual os autores que demonstram a possibilidade existência da junção de outros mecanismos de resistência como, por exemplo, deficiência nas porinas, bombas de efluxo e o aumento na expressão do gene *blaKPC*, que podem conferir a resistência ao tratamento com CAZ/AVI.

Li et al.(55) em Henan, China</IDText><DisplayText>(55), em seu estudo de caso apresentam a evolução clínica de um paciente pós cirúrgico internado em um hospital em Jiaozuo, China, que apresentou amostras positivas para KPC, mesmo tratado com

a ceftazidima/avibactam, tigeciclina e polimixina. Após 6 dias de tratamento, foi observada a resistência ao tratamento de CAZ/AVI. Por outro lado, se observou aumento de suscetibilidade a alguns carbapenêmicos. Após a caracterização molecular da cepa, foi descoberto uma mutação do gene *KPC-2*, que resulta na substituição de um aminoácido da enzima. Também existem indicativos da existência de resistência bacteriana ao tratamento com CAZ/AVI em pacientes que nunca foram expostos a esses medicamentos anteriormente(56).

Matesanz e Mensa (2021)(57) em seu estudo sugerem que a resistência ao tratamento com CAZ/AVI é resultado de uma dosagem insuficiente do antibiótico dado a presença de uma alta bacteremia. E que há estudos in vitro na qual a associação de carbapenêmicos e a CAZ/AVI podem prevenir a seleção de cepas mutantes que apresentem a resistência, tornando uma possível opção para o tratamento de cepas que apresentam essa enzima. Porém os mecanismos de resistência da KPC à ceftazidima são incertos, dessa forma, ainda há a necessidade da realização de pesquisas para determinar o futuro da utilização desse medicamento na prática clínica.

### CEFOTAXIMA

A cefotaxima é um antibacteriano  $\beta$ -lactâmico do grupo das cefalosporinas de terceira geração. A principal diferença em relação as gerações anteriores é o aumento da penetração da droga em bactérias Gram-negativas, o que leva a expansão do espectro de ação e maior afinidade. Outra característica das cefalosporinas de terceira geração é a penetração no sistema nervoso central em concentrações significativas, permitindo a utilização no tratamento contra meningites e septicemias contra Gram-negativos(58).

O medicamento foi sintetizado pela primeira vez em 1976 para tratar bactérias anaeróbicas, Gram positivas e Gram negativas, apresentando ótimos resultados em comparação com outros compostos  $\beta$ -lactâmicos. Foi aprovado para uso no Brasil pela ANVISA no ano de 2003. A administração do antibiótico ocorre via intramuscular e intravenosa e é indicado para casos de infecções hospitalares leves, moderadas e graves (septicemias) e, infecções por gonorreia(59).

O mecanismo de ação da cefotaxima ocorre por meio da ligação irreversível à enzima transpeptidase, o que causa a inibição da atividade de transpeptidação da parede celular de peptidoglicano. Essa inibição da síntese da parede celular ocasiona a autólise da bactéria(59).

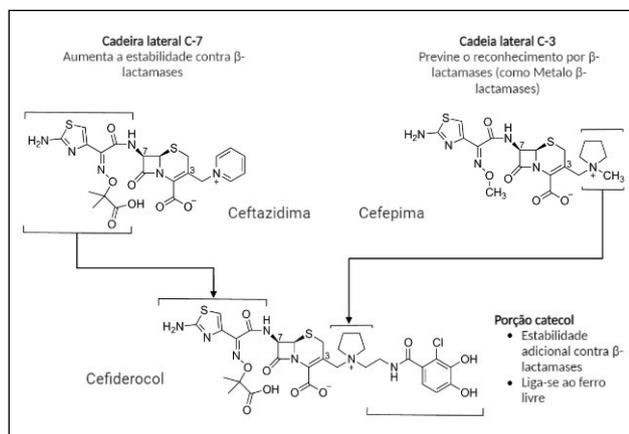
Estudos mostram uma prevalência de 79,2% de KPC resistentes à cefotaxima em pacientes com infecções nosocomiais, visto que a enzima KPC hidrolisa cefalosporinas de espectro estendido(60). Entretanto, novos estudos são necessários para compreender e avaliar a atividade da cefotaxima em cepas de KPC resistentes aos demais antimicrobianos.

### CEFIDEROCOL

O cefiderocol é um medicamento novo que estava em fase

de testes e foi recentemente aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos, em 2019. O fármaco até então não foi regulamentado pela ANVISA e não chegou ao Brasil. O cefiderocol é o primeiro do seu grupo, uma cefalosporina siderófora indicada para combater infecções causadas por bactérias Gram negativas e Enterobacteriaceae produtores de carbapenemase. A administração é realizada via intramuscular e intravenosa em pacientes maiores de 18 anos para tratamento de infecções do trato urinário com complicações, quadros de pneumonia nosocomial e infecções causadas por Gram negativos produtores de carbapenemase(61).

O medicamento tem como princípio o uso de moléculas de ferro em sua forma insolúvel ( $Fe^{3+}$ ), que é um nutriente essencial nos processos celulares tanto dos humanos, quanto dos animais e microrganismos. As bactérias necessitam de moléculas de ferro para o processo de redox celular e, para sobreviver no corpo humano, passam a produzir e liberar no meio extracelular moléculas de sideróforos que buscam o ferro livre e formam o complexo sideróforo-ferro, que podem ser classificados como: hidroxamato, carboxilato e catecolato(62). A partir desse princípio, o cefiderocol possui na sua estrutura química uma combinação de sideróforo do tipo catecol combinado a um antibiótico estruturalmente parecido com a ceftazidima e cefepima, formando um complexo sideróforo-ferro no meio extracelular para penetrar na membrana externa de bactérias Gram-negativas, além da difusão passiva através das porinas da membrana(61) (Fig. 2).

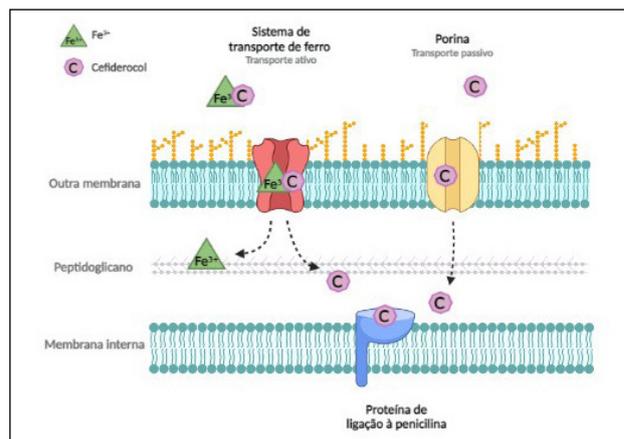


**Figura 2.** Estrutura molecular do Cefiderocol relacionado com a estrutura de Cefepima e Ceftazidima. **Fonte:** Adaptado de Zhanel *et al*, 2019(1).

Conhecido como “Cavalo de Tróia”, o cefiderocol uma vez dentro da bactéria, passa a se conectar às proteínas de ligação à penicilina (PBP), inibindo a síntese celular bacteriana de peptidoglicano, que resulta em lise e morte do microrganismo(63) (Fig. 3).

De acordo com Yamano *et al*(64), o cefiderocol tem mostrado uma potente atividade contra bactérias Gram-negativas resistentes a carbapenemase, caracterizadas pela dificuldade de tratamento. Para a atividade de cefiderocol *in vitro*, foi demonstrado um MIC90

de 2  $\mu$ g/mL para isolados de KPC3-3, o que representa uma ótima efeito antimicrobiano. A capacidade da droga estaria associada a rápida penetração do fármaco pelos canais de transporte de ferro. Além disso, pesquisas de Wu *et al* (61) mostraram que a potente atividade para combater a KPC *in vitro* é ocasionada pela maior estabilidade contra a hidrólise das  $\beta$ -lactamases. O estudo cinético demonstrou que o cefiderocol apresenta de 3 a 10 vezes menor velocidade de hidrólise comparado com meropenem, ceftazidima e cefepima.



**Figura 3.** Mecanismo de ação do Cefiderocol. **Fonte:** Adaptado de Yao *et al*, 2021(2).

Já os estudos de Hobson *et al*(65) demonstraram que a atividade de cefiderocol *in vitro* para cepas de KPC-2 e KPC-3 apresentam um valor de MIC baixo, de 0,25 mg/L e 0,12 mg/L, respectivamente. Entretanto, as cepas de KPC mutantes, KPC-33 e KPC-31, atingiram um valor de MIC 2mg/L e 4mg/L, respectivamente. As mutações teriam aumentado o espectro da  $\beta$ -lactamase ao cefiderocol, conferindo uma resistência cruzada. Já estudos mais recentes de Karakonstantis *et al*(66) confirmam que variantes da KPC-3, KPC-41 e KPC-50 são responsáveis pela redução de susceptibilidade do cefiderocol. Até mesmo relatos *in vivo* já reportam casos de variantes de KPC resistentes ao fármaco.

## CONCLUSÃO

As infecções nosocomiais por KPC representam um grande desafio na prática clínica em virtude da alta morbidade, mortalidade e custos da propagação da bactéria a saúde mundial. Por outro lado, a disseminação da KPC no ambiente hospitalar ocorre de forma muito rápida, desse modo, a detecção precoce e o correto diagnóstico do patógeno podem indicar melhor prognóstico para o paciente. As infecções por KPC são acompanhadas por resistência a  $\beta$ -lactâmicos por esse motivo a terapêutica nessas situações é restrita, logo o manejo e o uso correto de antibióticos devem ser monitorados cuidadosamente.

A importância da higienização correta compreende uma das formas de prevenir o contágio tanto da KPC quanto a outros

microrganismos em meio hospitalar. Um estudo recente tem mostrado 30% da redução das taxas de transmissão da KPC, somente quando incentivada a realização da assepsia correta

das mãos(67). Além disso limpeza e a desinfecção de superfícies contribui para melhor segurança tanto dos profissionais de saúde quanto para os pacientes internados.

#### Características dos principais antimicrobianos da classe das Cefalosporinas

Nome	Geração	Mecanismo de ação	Atividade	Uso
<b>Cefepima</b>	Quarta geração	Inibição da síntese celular bacteriana por meio da <i>penicillin-binding proteins</i> (PBP), o que impede a formação da parede celular, provocando destruição das bactérias.	Bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.	Pneumonia, infecções do trato urinário, infecções de pele e de estruturas cutâneas, septicemias, pacientes neutropênicos febris, meningite bacteriana.
<b>Ceftazidima</b>	Terceira geração	Inibição da síntese celular bacteriana por meio da <i>penicillin-binding proteins</i> (PBP), o que impede a formação da parede celular, provocando destruição das bactérias.	Bacilos Gram-negativos. <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> sensível à oxacilina.	Infecções abdominais, trato respiratório, meningite, entre outras.
<b>Cefotaxima</b>	Terceira geração	Inibição da síntese celular bacteriana por meio da <i>penicillin-binding proteins</i> (PBP), o que impede a formação da parede celular, provocando destruição das bactérias.	Bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.	Infecção da pele e dos tecidos moles, infecção intra-abdominal, infecção pélvica, infecção urinária, pneumonia, septicemia, gonorreia não complicada, infecção articular, infecção óssea, meningite.
<b>Cefiderocol</b>	-----	Complexo sidéfóro-ferro capaz de penetrar a membrana externa das Gram-negativas e uma vez dentro da célula, conecta-se a proteínas de ligação à penicilina (PBP), inibindo a síntese de peptidoglicano e resultando em lise celular.	Bactérias Gram-negativas aeróbias.	Infecções do trato urinário, incluindo pielonefrite e pneumonia bacteriana adquirida em hospital e associada à ventilação mecânica.

**Tabela 1.** Comparação entre gerações, mecanismos de ação e aplicações dos principais antimicrobianos do grupo das Cefalosporinas.

**Fonte:** Autoria própria.

Existem outras metodologias que auxiliam na prevenção na dissipação de patógenos em recinto hospitalar, tal como a cultura de vigilância. A cultura de vigilância, é um método de detecção de microrganismos multirresistentes (MDR) em ambiente hospitalar de modo a minimizar a transmissão entre pacientes possivelmente infectados. Esse procedimento possui um papel essencial na identificação de novos possíveis surtos, analisar tendências epidemiológicas, observar a efetividade das mediações realizadas pelo corpo clínico(68).

Outra forma de combater a resistência bacteriana consiste na conscientização de profissionais da saúde sobre a prescrição,

controle e uso correto de antimicrobianos. O treinamento médico, restrição de medicamentos disponíveis (uso consciente) e a existência Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) são boas estratégias reduzir o avanço das bactérias multirresistentes.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhanel GGG, A R. Zelenitsky, S. Wiebe, K. Lawrence, C K. Adam, H J. Idowu, T. Domalaon, R. Schweizer, F. Zhanel, M A. Lagacé-Wiens, P R S. Walkty, A J. Noreddin, A. Lynch Iii, J P. Karlowsky, J A. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with

- Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs*. 2019;79(3).
2. Yao JW, J. Chen, M. Cai, Y. Cefiderocol: An Overview of Its in-vitro and in-vivo Activity and Underlying Resistant Mechanisms. *Frontiers in medicine*. 2021;8.
  3. Moreno M C, Universidad de Chile C, González E R, Pontificia Universidad Católica de Chile C, Beltrán C, Pontificia Universidad Católica de Chile C. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2009;69(2):185-92.
  4. O'NEILL J. TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS. Review on Antimicrobial Resistance. 2016.
  5. Yokomizo CH, Souza MN, Berto MD, Balzan LLR, T C. *Bacteriologia Clínica*2019.
  6. Nordmann PC, G. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a call for action! *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(5).
  7. ANVISA. NOTA TÉCNICA Nº 01/2013 MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES POR ENTEROBACTÉRIAS MULTIRESISTENTES.: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2013.
  8. Beirão EF, JJ.Girardello, R.Ferreira, F, H.Gales, AC. Clinical and microbiological characterization of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in Brazil. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2011;15(1).
  9. ANVISA. Detecção e Identificação de Bactérias de Importância Médica 2004 [Available from: [https://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo3/gramn\\_lacta4.htm](https://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/gramn_lacta4.htm)].
  10. Murray PRP, A. Rosenthal, K S. *Microbiologia Médica*. 8 ed2017. 8883 p.
  11. Brisse SG, F. Grimont P A D. The Genus *Klebsiella*. *The Prokaryotes*. 2021:159-96.
  12. Madigan MTM, J M. Bender, K S. Buckley, D H. Stahl, D A. *Microbiologia de Brock*. 14 ed2016. 1032 p.
  13. Wyres KLL, M M C. Holt, K.E. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. *Nature reviews Microbiology*. 2020;18(6).
  14. Podschun RU, U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clinical microbiology reviews*. 1998;11(4).
  15. Dong NY, X. Chan, E WC. Zhang, R. Chen, S. *Klebsiella* species: Taxonomy, hypervirulence and multidrug resistance - *eBioMedicine*. *The Lancet*. 2022;79.
  16. Vermelho ABP, A. Coelho, R. Souto-Pradrón, T. *Práticas de Microbiologia*2019.
  17. Tan STT, Y. Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Medical Journal*. 2015;7:366-7.
  18. Rossi FA, D B. Resistência bacteriana: interpretando o antibiograma2005.
  19. Brooks GFC, K C. Butel, J S. Morse, S A. Mietzner, T A. Senna, J P M. Rocha-de-Souza, C M. *Microbiologia Médica*. 26 ed2014. 872 p.
  20. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. *Microbiologia*. 12 ed2017.
  21. Riedel SM, S A. Mietzner, T A. Miller, S. Rocha-de-Souza, C M. Senna, J P M. *Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg*. 28 ed2022. 880 p.
  22. Paula VGQ, 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. 2016;14.
  23. ANVISA. III. Gram-negativos - resistência aos antimicrobianos 2007 [Available from: [https://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo3/gramn\\_lacta4.htm](https://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/gramn_lacta4.htm)].
  24. Cunha VO. BACTÉRIAS MULTIRESISTENTES *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase – ENZIMA KPC nas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS2014. p. 55.
  25. Andrade LND, A L C. Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos. Curso Básico de Antimicrobianos Divisão de MI – CM – FMRP-USP2018.
  26. Larsson DGJF, CF. Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;20(5):257-69.
  27. Vera-Leiva AB-L, C. Carrasco-Anabalón, S. Lima, C. Aguayo-Reyes, A. Domínguez, M. Bello-Toledo, H. González-Rocha, G. KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, main carbapenemase in Enterobacteriaceae. *Revista chilena de infectología*. 2017;34(5):476-84.
  28. Silva RMT, J. Galato, D. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae*: a review of epidemiological and clinical aspects. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2012;12(6).
  29. Soares VM. Emergência de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em um hospital terciário. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2022;48:251-3.
  30. Porreca AMS, K V. Gallagher, J C. The Epidemiology, Evolution, and Treatment of KPC-Producing Organisms. *Current Infectious Disease Reports*. 2018;20(6):1-12.
  31. Arnold RST, K A. Sharma, S. Phillips, M. Kristie Johnson, J. Morgan, DJ. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Southern medical journal*. 2011;104(1).
  32. Findlay JP, L. Juhas, M. Nordmann, P. KPC-Mediated Resistance to Ceftazidime-Avibactam and Collateral Effects in *Klebsiella pneumoniae*. 2021;65.
  33. Wang GZ, G. Chao, X. Xie, L. Wang, H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(17).
  34. Beltrão LF, H R. USO INADEQUADO DAS CEFALOSPORINAS E A ATUAÇÃO DA COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR. *Revista de Saúde e Biologia*. 2011;6.
  35. ANVISA. MICROBIOLOGIA CLÍNICA PARA O CONTROLE DE INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE. Módulo 10 – Detecção dos Principais Mecanismos de

- Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos pelo Laboratório de Microbiologia Clínica. 1 ed2020. 160 p.
36. Bui TP, C V. Cephalosporins. In StatPearls: StatPearls Publishing; 2022 2022 Jan.
  37. Guerreiro LF. Cefalosporinas e Carbapenemos no tratamento de infecções provocadas por bactérias Gram-negativas. Universidade do Algarve - Faculdade de Ciências e Tecnologia.2018. p. 86.
  38. O'Connor AL, M J. Eranki, A P. Cefepime. In StatPearls: StatPearls Publishing; 2022 2022 Jan.
  39. Pais GMC, J. Barreto, E F. Stitt, G. Downes, K J. Alshaer, M H. Lesnicki, E. Panchal, V. Bruzzone, M. Bumanglag, A V. Burke, S N. Scheetz, M H. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefepime. *Clinical pharmacokinetics*. 2022;61(7).
  40. Meurant AG, F. Le Hello, S. Saint-Lorant, G. de La Blanchardière, A. Cefepime use: A need for antimicrobial stewardship. *Infectious diseases now*. 2021;51(5).
  41. Livermore DMM, S. Warner, M. Turner, S J. Woodford, N. Potential of high-dose cefepime/tazobactam against multiresistant Gram-negative pathogens. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73(1):126-33.
  42. Mushtaq SG, P. Vickers, A. Woodford, N. Livermore, DM. Cefepime/tazobactam compared with other tazobactam combinations against problem Gram-negative bacteria. *International journal of antimicrobial agents*. 2021;57(5).
  43. Castanheira MD, L R. Rhomberg, P R. Sader, H S. Enhanced activity of cefepime-tazobactam (WCK 4282) against KPC-producing Enterobacteriaceae when tested in media supplemented with human serum or sodium chloride. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2017;89(4):305-9.
  44. Joshi PS, R. Bhagwat, S. Patel, M. Activity of  $\beta$ -lactam plus  $\beta$ -lactam-enhancer combination cefepime/zidebactam against *Klebsiella pneumoniae* harbouring defective OmpK35/36 porins and carbapenemases. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2021;101(2).
  45. Barros EM, A. Sprinz, E. Antimicrobianos: Consulta Rápida. 5 ed2012. 560 p.
  46. ANVISA. RESOLUÇÃO-RE Nº 1.634, DE 21 DE JUNHO DE 2018 2018 [Available from: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/27155502/do1a-2018-06-25-resolucao-re-n-1-634-de-21-de-junho-de-2018-27155475](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/27155502/do1a-2018-06-25-resolucao-re-n-1-634-de-21-de-junho-de-2018-27155475).
  47. Yahav DG, C G. Grāmatniece, A. Abodakpi, H. Tam, V H. Leibovici, L. New  $\beta$ -Lactam- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clinical microbiology reviews*. 2020;34(1).
  48. Bassetti MC, N. Pallotto, C. Righi, E. Di Caprio, G. Bernardo, M. Sodano, G. Mallardo, E. Francisci, D. Sartor, A. Graziano, E. Tascini, C. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* gut decolonisation following ceftazidime/avibactam-based combination therapy: A retrospective observational study. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2019;17:109-11.
  49. Levasseur PG, A. Miossec, C. Pace, J. Coleman, K. In Vitro Antibacterial Activity of the Ceftazidime-Avibactam Combination against Enterobacteriaceae, Including Strains with Well-Characterized  $\beta$ -Lactamases. 2015;59.
  50. Niu SC, K D. Wei, J. Zou, C. Marshall, S H. Dhawan, P. Wang, D. Bonomo, R A. Kreiswirth, B N. Chen, L. A Ceftazidime-Avibactam-Resistant and Carbapenem-Susceptible *Klebsiella pneumoniae* Strain Harboring blaKPC-14 Isolated in New York City. *mSphere*. 2020;5(4).
  51. Huang YW, T. Perez, O. Rana, A P. Chen, L. Kreiswirth, B N. Satlin, M J. Bulman, Z P. In vitro Optimization of Ceftazidime/Avibactam for KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in microbiology*. 2021;12.
  52. Barnes MDW, M L. Taracila, M A. Page, M G. Desarbre, E. Kreiswirth, B N. Shields, R K. Nguyen, MH. Clancy, C. Spellberg, B. Papp-Wallace, K M. Bonomo, R A. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2 (KPC-2), Substitutions at Ambler Position Asp179, and Resistance to Ceftazidime-Avibactam: Unique Antibiotic-Resistant Phenotypes Emerge from  $\beta$ -Lactamase Protein Engineering. 2017;8.
  53. Nelson KH, P. Sun, D. Rubio-Aparicio, D. Tsivkovski, R. Yang, S. Sebra, R. Kasarskis, A. Nguyen, H. Hanson, B M. Leopold, S. Weinstock, G. Lomovskaya, O. Humphries, R M. Resistance to Ceftazidime-Avibactam Is Due to Transposition of KPC in a Porin-Deficient Strain of *Klebsiella pneumoniae* with Increased Efflux Activity. 2017;61.
  54. Sun LL, H. Wang, Q. Liu, Y. Cao, B. Increased gene expression and copy number of mutated bla KPC lead to high-level ceftazidime/avibactam resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *BMC microbiology*. 2021;21(1).
  55. Li DL, K. Dong, H. Ren, D. Gong, D. Jiang, F. Shi, C. Li, J. Zhang, Q. Yan, W. Li, Y. Ceftazidime-Avibactam Resistance in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 11 Due to a Mutation in Plasmid-Borne bla kpc-2 to bla kpc-33, in Henan, China. *Infection and drug resistance*. 2021;14.
  56. Gaibani PR, M C. Campoli, C. Viale, P L. Ambretti, S. Bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* resistant to ceftazidime/avibactam: epidemiology and genomic characterization. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2020;26(4).
  57. Matesanz MM, J. Ceftazidime-avibactam. *Revista espanola de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia*. 2021;34 Suppl 1(Suppl1).
  58. Consorti LS, H R N. A Critical Review of Analytical Methods for Quantification of Cefotaxime. *Critical reviews in analytical chemistry*. 2017;47(4).
  59. Padda ISN, S. Cefotaxime. *StatPearls: StatPearls Publishing; 2022 2022 Jan*.
  60. Effah CYS, T. Liu, S. Wu, Y. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2020;19(1).
  61. Wu JYS, P. Pogue, J M. Cefiderocol: A Novel Agent for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms. *Infectious diseases and therapy*. 2020;9(1).
  62. Ribeiro KVCA, E S. Guedes, G M M. Maia, D C B S C. O USO DO "CAVALO DE TROIA" COMO ESTRATÉGIA

TERAPÊUTICA PARA PATÓGENOS RESISTENTES. 2021;5(3):1.

63. Bavaro DFB, A. Diella, L. Stufano, M. Romanelli, F. Scalone, L. Stolfa, S. Ronga, L. Maurmo, L. Dell'Aera, M. Mosca, A. Dalfino, L. Grasso, S. Saracino, A. Cefiderocol-Based Combination Therapy for "Difficult-to-Treat" Gram-Negative Severe Infections: Real-Life Case Series and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2021;10(6).

64. Yamano Y. In Vitro Activity of Cefiderocol Against a Broad Range of Clinically Important Gram-negative Bacteria. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69(7):544-51.

65. Hobson CAC, A. Jacquier, H. Choudhury, A. Magnan, M. Courroux, C. Tenailon, O. Bonacorsi, S. Birgy, A. Cross-resistance to cefiderocol and ceftazidime-avibactam in KPC  $\beta$ -lactamase mutants and the inoculum effect. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021;27(8).

66. Karakonstantis SR, M. Kritsotakis, E I. Cefiderocol: Systematic Review of Mechanisms of Resistance, Heteroresistance and In Vivo Emergence of Resistance. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2022;11(6).

67. Bassetti MG, 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 : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018;24(2).

68. Bissoli AZ. IMPÔRTANCIADACULTURADEVIGILÂNCIA NA SEGURANÇA DE PACIENTES HOSPITALIZADOS. 2018.