

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

***Klebsiella pneumoniae* e suas implicações nas infecções respiratórias:
resistência, virulência, diagnóstico e tratamento**

Yasmim Bordignon Ferreira Nunes

**RIO DE JANEIRO
2025**

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

Yasmim Bordgnon Ferreira Nunes

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade do Grande
Rio “Prof. José de Souza Herdy”, como
requisito parcial para a obtenção do título
de Bacharel em
Biomedicina.**

**Orientadora: Dra. Bruna Ribeiro Sued
Karam Coorientadora: MSc. Hannay
Crystynah Almeida de Souza**

**RIO DE JANEIRO
2025**

***Klebsiella pneumoniae* e suas implicações nas infecções respiratórias:
resistência, virulência, diagnóstico e tratamento**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade do Grande
Rio “Prof. José de Souza Herdy”, como
requisito parcial para a obtenção do título
de Bacharel em
Biomedicina.**

**Orientadora: Dra. Bruna Ribeiro Sued
Karam Coorientadora: MSc. Hannay
Crystynah
Almeida de Souza**

Aprovada em:

Duque de Caxias, _____ de _____ de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Bruna Ribeiro Sued Karam (orientadora/FIOCRUZ)

Hannay Crystynah Almeida de Souza (co-orientadora/UFRJ)

Prof. Ana Carolini Natividade Peçanha (UNIGRANRIO)

Prof. Dr. Pedro Henrique Nunes Panzenhagen (UFRJ)

AGRADECIMENTOS

Graças a Deus por me conceder a oportunidade de realizar minha graduação. Sou grata pelas forças que me deram ao longo de toda essa trajetória, pela coragem que me proporcionou para enfrentar os desafios que surgiram no caminho e por sua presença constante em todos os momentos da minha vida.

A minha querida avó e mãe, Dilma e Luciene Bordignon Ferreira, merecem um agradecimento especial pelo amor incondicional, cuidado, carinho, dedicação e zelo que sempre demonstra ao longo de toda a minha jornada. Sua influência foi fundamental para que eu chegasse até aqui.

Aos meus tios e à minha prima Gabriela Martins, sou eternamente grata pelo apoio inabalável, pelos ensinamentos valiosos, pela ajuda em momentos de necessidade e por todo o amor que sempre dedicaram a mim. Cada um de vocês teve um papel essencial na minha formação.

Ao meu noivo, Douglas Andre Menezes Martins, meu parceiro, minha "tampa da panela de pressão" e melhor amigo, expresso minha profunda gratidão pela amizade sincera, pela enorme paciência, pelo amor, carinho e cuidado que você demonstrou durante todo esse processo. Eu te amo imensamente.

A minha amiga e parceira de graduação, Myllena dos Santos Pereira, obrigada por me ouvir, aconselhar, me ensinar, estudar comigo e por ter virado uma amiga além da faculdade.

A minha orientadora, Bruna Ribeiro Sued Karam e a minha coorientadora, Hannay Crystynah Almeida de Souza, agradeço por estarem presentes em cada etapa deste TCC e por acreditarem no meu potencial, mesmo quando eu mesma duvidava.

A todos vocês, meus sinceros agradecimentos!

"Para que todos vejam, e saibam, e considerem, e juntamente entendam que a mão do SENHOR fez isto, e o Santo de Israel o criou"— Isaías 41:20

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição de <i>K. pneumoniae</i> em infecções respiratórias por continente	11
Figura 2- Dez microrganismos mais frequentes em unidades de terapia intensiva (UTIs) brasileiras	12
Figura 3 - Sepsis neonatal	14
Figura 4 - Distribuição dos microrganismos isolados em infecções de sítio cirúrgico notificadas em pacientes hospitalizados, Santarém, Pará, Brasil, 2015-2019	14
Figura 5 - Fatores de risco para infecção por <i>K. pneumoniae</i> e estratégias de prevenção	15
Figura 6 - Perfis de resistência antimicrobiana e distribuição de genes de resistência em <i>K. pneumoniae</i>	16
Figura 7 - Mecanismos e genes de resistência envolvidos na multirresistência de <i>K. pneumoniae</i>	17
Figura 8 - Perfis de resistência antimicrobiana de <i>K. pneumoniae</i>	18
Figura 9 - Principais fatores de virulência de <i>K. pneumoniae</i>	18
Figura 10 - Esquema representativo das técnicas de diagnóstico	21
Figura 11 - Esquema representativo das estratégias de tratamento farmacológico.....	22

Figura 1 – Distribuição de <i>K. pneumoniae</i> em infecções respiratórias por continente.....	11
Figura 2 – Dez microrganismos mais frequentes em unidades de terapia intensiva (UTIs) brasileiras.....	12
Figura 3 – Sepsis neonatal.....	14

Figura 4 – Distribuição dos microrganismos isolados em infecções de sítio cirúrgico notificadas em pacientes hospitalizados, Santarém, Pará, Brasil, 2015-2019.....	14
Figura 5 – Fatores de risco para infecção por <i>K. pneumoniae</i> e estratégias de prevenção.....	15
Figura 6 – Perfis de resistência antimicrobiana e distribuição de genes de resistência em <i>K. pneumoniae</i>.....	16
Figura 7 – Mecanismos e genes de resistência envolvidos na multirresistência de <i>K. pneumoniae</i>.....	17
Figura 8 – Perfis de resistência antimicrobiana de <i>K. pneumoniae</i>.....	18
Figura 9 – Principais fatores de virulência de <i>K. pneumoniae</i>.....	18
Figura 10 – Esquema representativo das técnicas de diagnóstico.....	21
Figura 11 – Esquema representativo das estratégias de tratamento farmacológico.....	22

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. METODOLOGIA	10
3. RESULTADOS	11
3.1. Distribuição geográfica das infecções respiratórias por <i>K. pneumoniae</i>	11
3.2. Fatores de risco associados à infecção por <i>K. pneumoniae</i>	13

3.3. Principais mecanismos de resistência antimicrobiana em <i>K. pneumoniae</i>	15
3.4. Fatores de virulência e patogenicidade da <i>K. pneumoniae</i>	18
3.5. Diagnóstico	19
3.6. Estratégias terapêuticas	21
4. DISCUSSÃO	24
CONCLUSÃO	26
Referências	27

***KLEBSIELLA PNEUMONIAE* E SUAS IMPLICAÇÕES NAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS: RESISTÊNCIA, VIRULÊNCIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Yasmim Bordignon Ferreira Nunes¹

Bruna Ribeiro Sued Karam²

Hannay Crystynah Almeida de Souza³

RESUMO

As infecções respiratórias causadas por *Klebsiella pneumoniae* representam um desafio crescente à saúde pública mundial. Este trabalho tem como objetivo descrever a

¹ Graduanda do curso de Biomedicina na Instituição AFYA – UNIVERSIDADE UNIGRANRIO.

² Doutora em Ciências Médicas pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. ³

Mestre em Bioquímica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

epidemiologia de *K. pneumoniae* como agente etiológico de infecções respiratórias, abordando seus mecanismos de resistência antimicrobiana, fatores de virulência, métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas. A pesquisa consistiu em uma revisão narrativa da literatura científica publicada entre 2015 e 2025, utilizando as bases de dados PubMed e SciELO. Os resultados indicam que *K. pneumoniae* apresenta ampla distribuição geográfica e crescente prevalência de cepas multirresistentes. As cepas hipervirulentas expressam fatores como hipermucoviscosidade, evasão imune e elevada letalidade. O diagnóstico tem evoluído com o uso de métodos moleculares rápidos e testes imunocromatográficos. O surgimento de cepas resistentes limita severamente as opções terapêuticas. Conclui-se que a integração entre diagnóstico rápido, vigilância molecular e uso racional de antimicrobianos é essencial para conter a disseminação de *K. pneumoniae* em ambientes hospitalares e reduzir os impactos clínicos e epidemiológicos das infecções respiratórias associadas.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*. Resistência antimicrobiana. Virulência. Diagnóstico.

Terapia antimicrobiana.

ABSTRACT

Respiratory infections caused by *Klebsiella pneumoniae* represent a growing challenge to global public health. This study aims to describe the epidemiology of *K. pneumoniae* as an etiological agent of respiratory infections, addressing its antimicrobial resistance mechanisms, virulence factors, diagnostic methods, and therapeutic strategies. The research consisted of a narrative review of the scientific literature published between 2015 and 2025, using the PubMed and SciELO databases. The results indicate that *K. pneumoniae* has a wide geographical distribution and an increasing prevalence of multidrug-resistant strains. Hypervirulent strains express factors such as hypermucoviscosity, immune evasion, and high lethality. Diagnosis has advanced with the use of rapid molecular methods and immunochromatographic tests. The emergence of resistant strains severely limits therapeutic options. It is concluded that the integration of rapid diagnosis, molecular surveillance, and rational antimicrobial use is essential to contain the spread of *K. pneumoniae* in hospital environments and to reduce the clinical and epidemiological impacts of associated respiratory infections.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrobial resistance. Virulence. Diagnosis. Antimicrobial therapy.

1. INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade global, afetando principalmente pacientes idosos, imunocomprometidos e aqueles hospitalizados (WHO, 2024). Nesse contexto, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) destaca-se como um patógeno oportunista associado a infecções graves, como a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM). Em um estudo recente, Palacios et al. (2018), investigaram os fatores de virulência em cepas de *K.pneumoniae*

isoladas de casos PAVM e observaram que todas apresentaram cápsula, hemaglutinação e capacidade de formar biofilme, além de diversos genes de virulência, incluindo *ugE*, *wabG*, *ycfM*, *fimH*, *mrkD*, *ureA*, *iutA*, *ybtA*, *entB* e *fyuA*. Esses achados reforçam o papel de *K. pneumoniae* como agente etiológico relevante em infecções hospitalares.

Além disso, a emergência de cepas hipervirulentas (HvKP), principalmente dos sorotipos K1, K2 e K57, têm contribuído para o aumento da morbidade e mortalidade associadas, ocasionando quadros clínicos severos, como pneumonia necrosante, abscessos e sepse (ROUSSEAU et al., 2016). Genes como *rmpA*, *rmpA2*, *magA* e *iucA* estão relacionados à hiper mucoviscosidade e à maior capacidade invasiva, enquanto o sistema sideróforo yersiniabactina, codificado por *ybtA*, auxilia na evasão do sistema imune ao sequestrar ferro (CATALÁN-NÁJERA et al., 2017). A virulência dessa espécie também está associado à presença de cápsula polissacarídica, lipopolissacarídeos, sideróforos e fímbrias, que favorecem a adesão, colonização e evasão imune, frequentemente culminando em quadros de sepse e choque séptico (PEREIRA; VANETTI, 2015).

O uso indiscriminado de antimicrobianos, tanto em ambientes hospitalares quanto comunitários, exerce forte pressão seletiva sobre as populações bacterianas favorecendo a seleção e disseminação de cepas resistentes (VENTOLA, 2015). A exposição prolongada a antimicrobianos de amplo espectro intensifica esse processo ao promover a seleção de clones multirresistentes, limitando as opções terapêuticas disponíveis e agravando o prognóstico das infecções (HOLMES et al., 2016). Entre os principais mecanismos de resistência destacam-se a produção de carbapenemases como KPC, NDM, VIM e IMP e de β -lactamases de espectro estendido (ESBLs), incluindo CTX-M, SHV, TEM, frequentemente associadas a plasmídeos que favorecem a transferência horizontal de genes entre diferentes espécies bacterianas (BONOMO et al., 2018). Além disso, alterações em porinas e a superexpressão de bombas de efluxo reduzem ainda mais a eficácia terapêutica, consolidando *K. pneumoniae* como um dos principais desafios nosocomiais (DOMÉNECH-SÁNCHEZ et al., 2003; PITOUT; PEIRANO, 2019). Essa combinação entre elevada virulência e múltiplos mecanismos de resistência, como a produção de carbapenemases e ESBLs, é o que torna o papel de *K. pneumoniae* como um patógeno crítico na atualidade hospitalar.

O diagnóstico rápido e preciso é fundamental para o manejo das infecções, sendo empregadas ferramentas como hemocultura, testes de sensibilidade a antimicrobianos, espectrometria de massa (MALDI-TOF), detecção molecular de genes de resistência e, quando disponível, o sequenciamento genômico (MARTIN; BACHMAN, 2018; WYRES

et al., 2020). Paralelamente, medidas de prevenção, como a higienização adequada das mãos, o monitoramento contínuo da resistência e a capacitação de profissionais de saúde, são essenciais para conter a disseminação hospitalar (OLIVEIRA et al., 2022; WHO, 2019).

Diante desse cenário, compreender os mecanismos de resistência, os fatores de virulência e os padrões epidemiológicos de *K. pneumoniae* é indispensável para direcionar estratégias de diagnóstico, prevenção e tratamento. Assim, o presente trabalho tem como objetivo descrever a epidemiologia de *K. pneumoniae* como agente etiológico de infecções respiratórias, abordando aspectos relacionados à resistência antimicrobiana, virulência, diagnóstico, terapias disponíveis e medidas de prevenção, estabelecendo uma base sólida para o desenvolvimento de estratégias clínicas mais eficazes.

2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, baseada em análise abrangente de artigos científicos publicados entre 2015 e 2025, disponíveis na base de dados

PubMed e Scielo. Foram utilizados os seguintes termos de busca: "*Klebsiella pneumoniae*", "resistência", "virulência", "carbapenêmicos", "diagnóstico" e "tratamento", tanto em português, quanto em inglês. Tendo como critérios de inclusão:

Artigos científicos sobre o assunto entre os anos de 2015 a abril de 2025;

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*, infecções respiratórias, resistência antimicrobiana, fatores de virulência, métodos diagnósticos e/ou abordagens terapêuticas;

Nos idiomas: português e inglês.

E os critérios de exclusão:

Trabalhos cujo foco não estivesse relacionado às infecções respiratórias causadas por *K. pneumoniae*.

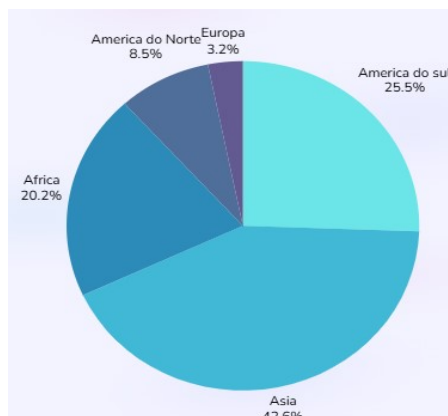
3. RESULTADOS

As infecções respiratórias causadas por *K. pneumoniae* têm apresentado um crescimento preocupante em nível global, configurando um sério desafio à saúde pública (XU et al., 2025). Esse cenário é ainda mais crítico em regiões com altas taxas de hospitalização e uso indiscriminado de antimicrobianos (NASR, 2023). A expansão dessas infecções está diretamente relacionada à elevada capacidade adaptativa da bactéria, que explora vulnerabilidades de ambientes hospitalares, especialmente em países com sistemas de saúde limitados ou sobrecarregados (LEE et al., 2016). *K. pneumoniae* pode ser classificada em duas categorias patogênicas: *Klebsiella pneumoniae* clássica (cKP) e a *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta (hvKP) (KOCHAN et al., 2023). A forma clássica (cKP) exibe altos níveis de resistência a antimicrobianos, particularmente aos carbapenêmicos, cujas taxas de resistência já excedem 10% (OWAID et al., 2024).

3.1. Distribuição geográfica das infecções respiratórias por *K. pneumoniae*

Globalmente, a incidência de *K. pneumoniae* apresenta variações significativas entre os continentes, refletindo diferenças em fatores como infraestrutura de saúde, práticas de controle de infecção e no uso de antimicrobianos (OLAITAN et al., 2025; SISAY et al., 2025; ZHANG et al., 2025). Dentre os continentes, as maiores taxas de prevalência de *K. pneumoniae* foram observadas na Ásia, América do Sul, África, América do Norte, Europa, Oceania e Antártida (Figura 1).

Figura 1 - Distribuição de *K. pneumoniae* em infecções respiratórias por continente.



Fonte: Adaptado de: Kannadasan et al., 2023; Xu et al., 2025; Parrott et al., 2021; Budia-Silva et al., 2023 Falagas, 2025 e Ecdc, 2025.

Apesar desse panorama global, o foco deste trabalho concentra-se no cenário brasileiro, onde a *K. pneumoniae* representa um importante desafio à saúde pública, especialmente em ambientes hospitalares. A Figura 2 ilustra os dez microrganismos mais frequentemente isolados em unidades de terapia intensiva (UTIs) brasileiras, destacando *K. pneumoniae* entre os principais agentes etiológicos, o que reforça sua importância clínica e epidemiológica nesse ambiente (SILVA et al., 2019).

Figura 2 - Dez microrganismos mais frequentes em unidades de terapia intensiva (UTIs) brasileiras



Fonte: Adaptado: Silva, et al., 2019.

No Brasil, a *K. pneumoniae* destaca-se como um dos principais agentes etiológicos associados a infecções hospitalares, especialmente em UTIs (OLIVEIRA et al., 2023).

A produção da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC-2) é o mecanismo de resistência mais prevalente entre os isolados clínicos brasileiros, sendo amplamente disseminada e responsável por diversos surtos hospitalares em todo o país (SAMPAIO et al., 2016).

Nos últimos anos, observou-se também um aumento expressivo da resistência à polimixina B, antibiótico frequentemente utilizado como última opção terapêutica contra cepas multirresistentes, o que agrava ainda mais o cenário terapêutico das infecções por *K. pneumoniae* (BARTOLLETTI et al., 2016). Em paralelo, estudos de genômica bacteriana identificaram a expansão de clones epidêmicos como o ST11, que combinam genes de resistência a carbapenêmicos e determinantes de hipervirulência, ampliando o risco de infecções invasivas e de difícil tratamento (ESPOSITO et al., 2023).

Além disso, tem sido relatada a coexistência de genes de resistência NDM-1 e KPC-2 em isolados clínicos brasileiros, evidenciando a emergência de cepas com múltiplos mecanismos de resistência e potencial disseminação em diferentes regiões do país (CAMARGO et al., 2022). Diante desse panorama, estudos recentes reforçam a importância de vigilância epidemiológica e molecular contínua, aliada a programas de uso racional de antimicrobianos, como medidas essenciais para reduzir a disseminação dessas cepas e mitigar o impacto clínico das infecções associadas (ALMEIDA et al., 2024).

3.2. Fatores de risco associados à infecção por *K. pneumoniae*

Dentre os fatores de risco para a infecção por *K. pneumoniae*, destacam-se os grupos populacionais, incluindo idosos, neonatos prematuros e pacientes imunocomprometidos (CHANG et al., 2021). Em um estudo realizado por Khaertynov et al. (2018) observou que em 50% de sepse neonatal (14 casos) foi causada por *Staphylococcus* spp., em 46% (13 casos) por *K. pneumoniae*, e em um caso foi devido a *Candida* spp. Sete neonatos morreram. A maioria deles (seis neonatos, 86%) eram neonatos com sepse causada por *K. pneumoniae* (Figura 3) Wei et al (2024) relataram que neonatos prematuros apresentam maior susceptibilidade a infecções invasivas por *K. pneumoniae*, com altas taxas de mortalidade e predominância de cepas multirresistentes em unidades de terapia intensiva neonatal. Essa vulnerabilidade está associada à

fisiologia imatura desses pacientes, que compromete suas defesas imunológicas (JIN et al., 2017).

Pacientes imunocomprometidos, incluindo indivíduos oncológicos, também apresentam risco elevado de infecção por *K. pneumoniae*, principalmente por cepas ESBLs, devido à imunidade comprometida (BARROS MELLO et al., 2016). De maneira semelhante, pacientes hospitalizados, com doenças crônicas ou idosos têm maior incidência de pneumonia e sepse por *K. pneumoniae*, frequentemente associadas a comorbidades e imunossupressão (MOHD ASRI et al., 2021; ZHOU et al., 2023). Além disso, Coutinho et al. (2024) relataram que 13,5% dos pacientes submetidos a procedimento cirúrgicos desenvolveram infecções de sítio cirúrgico por *K. pneumoniae* (Figura 4), evidenciando a necessidade de protocolos rigorosos de prevenção e controle de infecção hospitalar.

Figura 3 - Sepse neonatal



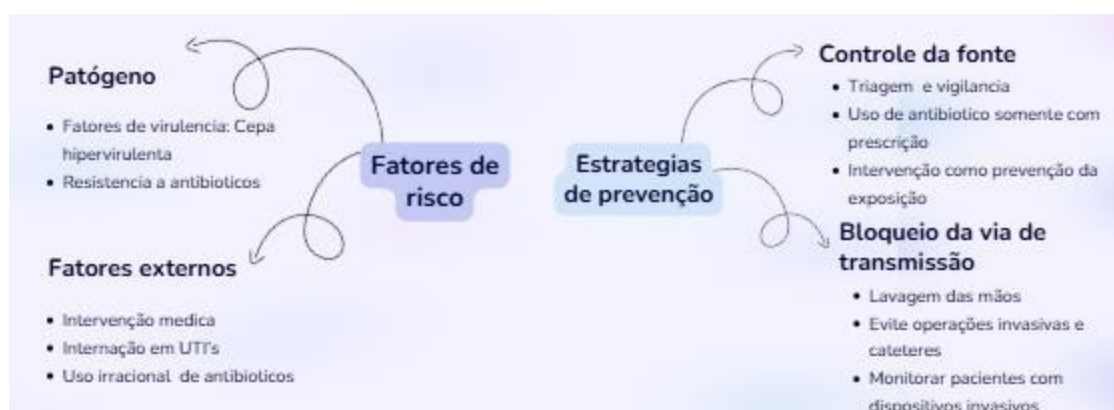
Fonte: Adaptado de Khaertynov et al. 2018

Figura 4 - Distribuição dos microrganismos isolados em infecções de sítio cirúrgico notificadas em pacientes hospitalizados, Santarém, Pará, Brasil, 2015-2019.

Microorganismo isolado	n	%
Gram-positivo (n = 16)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	35,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	8,1
Gram-negativo (n = 21)		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	5,4
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	2,7
<i>Escherichia coli</i>	2	5,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	13,5
<i>Proteus mirabilis</i>	2	5,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	13,5
<i>Serratia liquefaciens</i>	2	5,4
<i>Serratia marcescens</i>	2	5,4

Fonte: Coutinho et al., 2024.

Figura 5 - Fatores de risco para infecção por *K. pneumoniae* e estratégias de prevenção

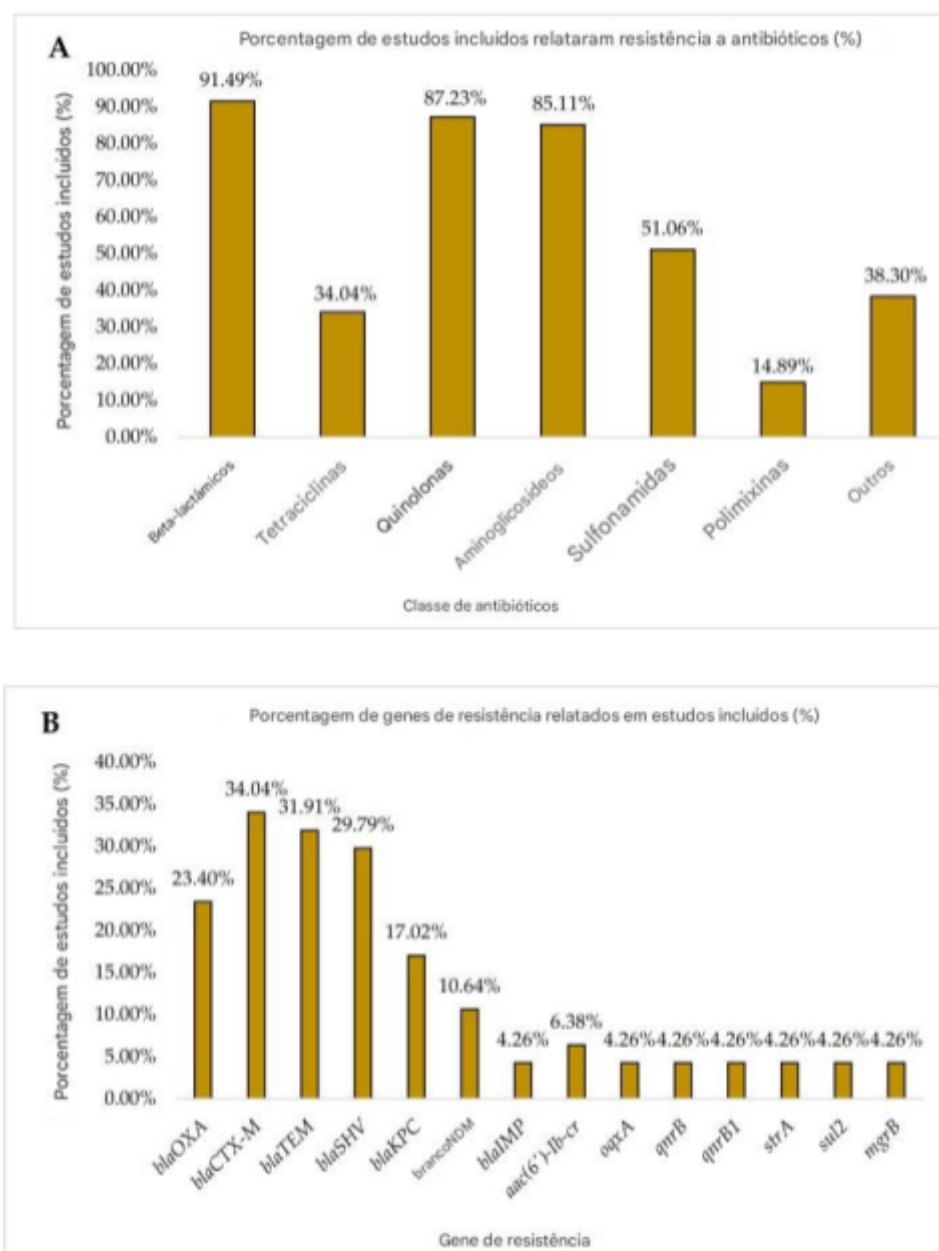


Fonte: Adaptado de Chang et al 2021.

3.3. Principais mecanismos de resistência antimicrobiana em *K. pneumoniae*

Em uma meta-análise conduzida por Mohd Asri et al. (2021), observou-se que as cepas de *K. pneumoniae* exibem elevados níveis de resistência a diferentes classes de antimicrobianos em diversas regiões do mundo. Os perfis de resistência variaram entre os estudos analisados. Das 47 publicações incluídas na meta-análise, 43 (91,5%) relataram resistência a betalactâmicos, 41 (87,2%) a quinolonas, 40 (85,1%) a aminoglicosídeos, 24 (51,1%) a sulfonamidas, 18 (38,3%) a outras classes antimicrobianas, 16 (34,0%) a tetraciclinas e 7 (14,9%) a polimixinas (Figura 5a). Conforme ilustrado na Figura 5b, os genes mais frequentes relacionados aos beta-lactâmicos foram: *bla*_{CTX-M} (34,0%), *bla*_{TEM} (31,9%), *bla*_{SHV} (29,8%), *bla*_{OXA} (23,4%), *bla*_{KPC} (17,0%), *bla*_{NDM} (10,6%) e *bla*_{IMP} (4,3%). Genes menos comuns, como *bla*_{DHA}, *bla*_{VIM} e *bla*_{CMY}, foram relatados isoladamente em três estudos distintos (2,1%). Além disso, outros genes de resistência, incluindo *aac(6')-Ib-cr* (6,4%), foram identificados com menor frequência entre os isolados analisados.

Figura 6 - Perfis de resistência antimicrobiana e distribuição de genes de resistência em *K. pneumoniae*.



Fonte: Adaptado de Mohd Asri et al., 2021.

Dentro da classe dos beta-lactâmicos, os carbapenêmicos representam antimicrobianos de última linha, cuja resistência tem sido amplamente documentada e associada à produção de enzimas carbapenemases, incluindo KPC, NDM e OXA-48 por *K. pneumoniae* (WANG et al., 2023). Esses genes de resistência, como *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{OXA-48-like}, são frequentemente encontrados em clones epidêmicos, que favorecem a rápida disseminação intra e

interhospitalar (CARVALHO et al., 2021). Assim, os elevados níveis de resistência observados na metanálise, bem como a distribuição dos genes de beta-lactâmicos e carbapenemases descritos anteriormente (Figura 5), evidenciam o impacto significativo desses mecanismos na limitação das opções terapêuticas para o tratamento de infecções por *K. pneumoniae*.

Além da produção de β -lactamases e da resistência aos carbapenêmicos, a resistência antimicrobiana em *K. pneumoniae* é um fenômeno multifatorial, envolvendo diversos outros mecanismos. A formação de biofilmes, por exemplo, confere proteção à bactéria contra a ação de antimicrobianos e ao sistema imunológico do hospedeiro (LI et al., 2023).

Mutações em enzimas como KPC e AmpC, combinadas com alterações nas bombas de efluxo e na permeabilidade da membrana externa, contribuem para a resistência a inibidores de β -lactamase e a outros fármacos, incluindo mucinas, tigeciclina e ceftazidima-avibactam (NAVON-VENEZIA et al., 2017). Outros fatores-chave na resistência incluem modificações na permeabilidade da membrana, resultantes da deleção ou mutação das proteínas de poro OmpK35 e OmpK36, e alterações na estrutura do lipopolissacarídeo, como a adição de fosfoetanolamina ou galactosamina, estão associadas à resistência a antimicrobianos peptídicos (PALMEIRO et al., 2019)

A Figura 7 resume os principais mecanismos e genes de resistência envolvidos na multirresistência da *K. pneumoniae*, ilustrando como a combinação desses fatores contribui para a persistência e disseminação da bactéria em ambientes clínicos (AHMED et al., 2023).

Figura 7 - Mecanismos e genes de resistência envolvidos na multirresistência de *K. pneumoniae*

Mecanismo	Nome dos genes	Antibióticos
Formação de biofilme	AmpR	Amicacina, ampicilina, cefalosporinas, cefepima, cefoperazona, ceftazidima, ciprofloxacino, gentamicina, netilmicina, meropenem, piperacilina-tazobactam
Produção de β -lactamases	TEM, SHV, CTX-M, OXA	Carbapenêmicos, penicilinas, cefalosporinas, monobactamas
Modificação enzimática	AACs, ArmA, RmtB, RmtC	β -lactâmicos, lincosamida, aminoglicosídeos, estreptograminas, quinolonas
Bombas de efluxo	AcrAB, KdeA, CepA	Tetraciclina, quinolonas, fluoroquinolonas, nitrofurantoina, cloranfenicol, polimixinas, macrolídeos, aminoglicosídeos, cefalosporinas, clorexidina, rifampicina, cobre/prata
Reduzindo a permeabilidade da membrana	OmpK35, OmpK36	β -lactâmicos, quinolonas, cloranfenicol, colistina, aminoglicosídeos, ácido nalidíxico, tetraciclina

Fonte: Li et al., 2023.

Figura 8 - Perfis de resistência antimicrobiana de *K. pneumoniae*

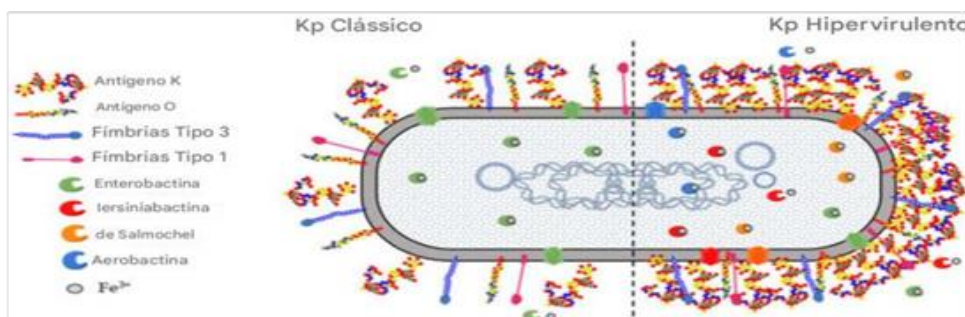


Fonte: Adaptado de Paczosa; Mecsas, 2016; Van Duin; Doi, 2017; Poirel et al., 2017; Wang et al., 2023.

3.4. Fatores de virulência e patogenicidade da *K. pneumoniae*

Cepas hipervirulentas de *K. pneumoniae*, que combinam múltiplos fatores de virulência e resistência antimicrobiana têm sido relatadas, configurando uma ameaça ainda maior (CHEN et al., 2023; MA et al., 2023). Entre os principais fatores de virulência observados destacam-se a cápsula polissacarídica, endotoxinas, sideróforos, sistemas de captação e eliminação de ferro, adesinas e fímbrias, os quais facilitam a colonização tecidual e a evasão das defesas imunes do hospedeiro (RUSSO; MARR, 2019; SHAO et al., 2022). O sucesso da colonização bacteriana e a gravidade clínica das infecções estão diretamente relacionados à capacidade da bactéria em expressar fatores de virulência que inibem a fagocitose e modulam a resposta inflamatória (Figura 9) (PACZOSA; MECSAS, 2016; RUSSO; MARR, 2019). Assim, cepas hipervirulentas podem evadir parcialmente a resposta imune inata, favorecendo a persistência e disseminação no hospedeiro (BENGOCHEA; PESSOA, 2019).

Figura 9 - Principais fatores de virulência de *K. pneumoniae*



Fonte: Adaptado de Arato et al., 2021.

Adesinas e fímbrias tipo 1 e 3 desempenham papel essencial na adesão e colonização de *K. pneumoniae*. As fímbrias tipo 1 atuam principalmente no trato urinário, enquanto as tipo 3 facilitam a adesão a superfícies abióticas e formação de biofilmes (LAN et al., 2020; SHANKAR et al., 2018). Proteínas como MrkA e MrkD promovem a fixação inicial e a persistência em ambientes adversos, sendo cruciais para a manutenção de biofilmes resistentes a antimicrobianos (LI AND NI., 2023).

Cepas hvKP podem adquirir genes ou plasmídeos de resistência, originando cepas multirresistentes hipervirulentas (MDR-hvKp) (CATALÁN-NÁJERA et al., 2017; LIU et al., 2019). Em contrapartida, cepas hipermucoviscosas podem apresentar adesão inicial reduzida devido ao excesso de cápsula, que pode mascarar fímbrias essenciais (CATALÁN-NÁJERA et al., 2017). A correlação entre a presença desses genes de virulência e os altos níveis de resistência observados, evidencia a complexidade do cenário atual e a urgência da implementação de estratégias eficazes de vigilância genômica e controle de infecções (LAN et al., 2020).

3.5. Diagnóstico

O diagnóstico de *Klebsiella pneumoniae* tem avançado significativamente com o desenvolvimento de metodologias moleculares rápidas e específicas. A reação em cadeia da polimerase (PCR) permanece como ferramenta indispensável no diagnóstico, especialmente para a detecção de genes de resistência, incluindo β -lactamases de espectro estendido (ESBL) e carbapenemases, bem como genes de virulência como *rmpA*

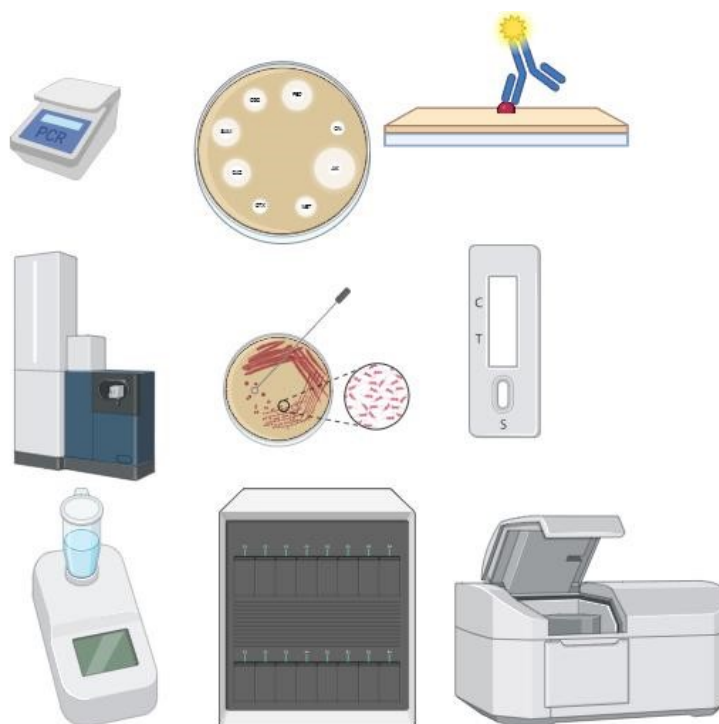
e *magA*, conferindo elevada sensibilidade e especificidade à caracterização molecular das cepas (RUSSO ET AL., 2021; WANG ET AL., 2023).

O isolamento bacteriano em cultura permanece sendo essencial, fornecendo colônias puras para a confirmação microbiológica, testes de sensibilidade antimicrobiana e análises moleculares subsequentes (GUPTA et al., 2019; SINGH et al., 2022). Meios como TSA (*Tryptic Soy Agar*) e MacConkey agar são amplamente utilizados para o crescimento e diferenciação, garantindo a integridade das amostras para procedimentos diagnósticos posteriores (SINGH et al., 2022; LEE et al., 2016). A espectrometria de massa por ionização e dessorção a laser assistida por matriz (MALDI-TOF MS) consolidou-se como técnica de identificação proteica rápida e acurada, permitindo a detecção de *K. pneumoniae* diretamente a partir de colônias bacterianas, com alta precisão e significativa redução do tempo diagnóstico em laboratórios de rotina (SMITH & JONES, 2019; RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ ET AL., 2020). Após o isolamento e a identificação, testes fenotípicos rápidos, como Carba NP e BlueCarba, permitem a detecção da hidrólise de carbapenêmicos e outras β -lactamases em poucas horas (DORTET et al., 2016; SHIN et al., 2021). O desenvolvimento de ensaios imunocromatográficos de fluxo lateral multiplex rápidos (LFIA), que se baseiam na detecção imunológica de epítomos de enzimas oferecem triagem eficiente para carbapenemases e ESBL, superando algumas das limitações diagnósticas existentes, apresentando boa sensibilidade e especificidade. Esses LFIA são considerados testes confirmatórios práticos, ágeis e confiáveis para identificar as carbapenemases mais prevalentes e clinicamente relevantes em Enterobactérias (como as enzimas NDM, KPC, IMP, VIM e OXA-48), tanto em culturas bacterianas de meios sólidos quanto diretamente em hemoculturas positivas (MEINKE et al., 2021; HOPKINS et al., 2022). Testes moleculares de genes de carbapenemase foram incorporados em painéis sindrômicos na última década (DUMKOW et al., 2021). Essa abordagem resultou em uma redução significativa do tempo de diagnóstico (DUMKOW et al., 2021) e em benefícios para a administração antimicrobiana (DUMKOW et al., 2021). As infecções da corrente sanguínea, a partir de hemoculturas positivas, as infecções do trato respiratório inferior, a partir de lavado broncoalveolar ou aspirado brônquico, e as infecções ósseas e articulares, a partir do fluido sinovial, são exemplos de aplicações (DUMKOW et al., 2021).

Seguindo os avanços tecnológicos em diagnósticos e a necessidade de aumentar a rapidez do diagnóstico microbiológico, várias ferramentas moleculares baseadas em

diferentes testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs), como PCR em tempo real e amplificação isotérmica mediada por loop, possivelmente em combinação com microarrays, rapidamente assumiram um lugar de destaque no laboratório clínico (Nantharaman et al., 2021; Petersen et al., 2019). No geral, os NAATs são vantajosos sobre os métodos fenotípicos devido aos tempos de resposta mais rápidos, maior sensibilidade, possível uso diretamente com amostras clínicas e capacidade de fornecer informações diretas sobre a natureza dos genes da carbapenemase, o que hoje em dia tem implicações terapêuticas relevantes (Nantharaman et al., 2021). Por fim, painéis moleculares rápidos, incluindo sistemas multiplex point-of-care (ex.: GeneXpert® Carba-R, FilmArray® BCID2), permitem a detecção direta de genes de resistência (*bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{OXA-LIKE}) e de virulência (*rmpA*, *magA*), permitindo ajustes rápidos na antibioticoterapia empírica (WANG et al., 2023; PETERSEN et al., 2019).

Figura 10 -. Esquema representativo das técnicas de diagnóstico



Fonte: Elaboração própria (2025).

3.6. Estratégias terapêuticas

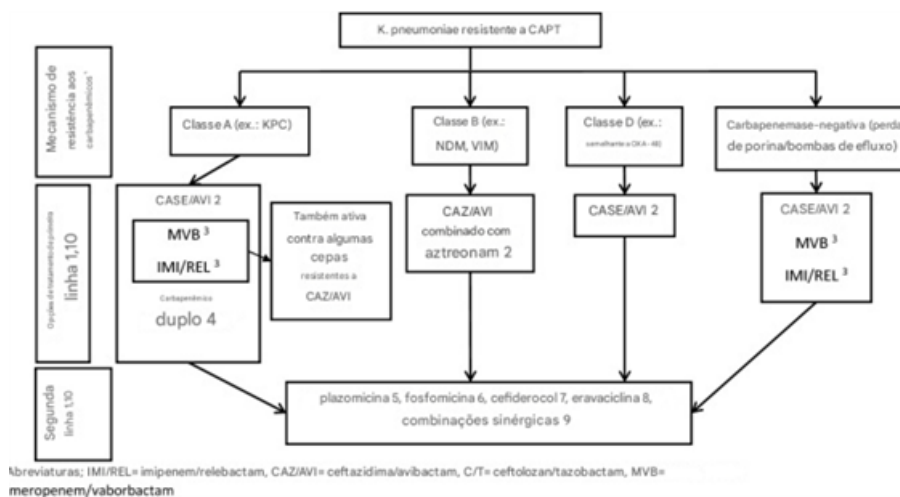
Diante da crescente resistência de *K. pneumoniae*, diversas estratégias terapêuticas têm sido desenvolvidas para reduzir a mortalidade e complicações

associadas. Entre as abordagens preventivas, destacam-se as vacinas, que visam proteínas como MrkA, presente na fímbria tipo 3, responsável pela adesão bacteriana. Estudos em modelos animais demonstraram que vacinas direcionadas a essa proteína podem bloquear a adesão e promover a opsonização, oferecendo uma alternativa preventiva promissora (CHOI et al., 2019). Outro foco são as vacinas baseadas no polissacarídeo capsular (CPS), direcionadas principalmente aos sorotipos K1 e K2, que têm apresentado eficácia na redução de bacteremia em pacientes críticos, embora a durabilidade da resposta imunológica possa ser limitada (MICOLI et al., 2018). Complementarmente, vacinas glicoconjugadas ou bioconjugadas, assim como anticorpos monoclonais humanizados anti-Opolissacarídeo, demonstraram proteção em modelos murinos, especialmente quando combinadas com antimicrobianos, evidenciando efeito adjuvante (ZURAWSKI et al., 2020).

No tratamento medicamentoso, várias combinações de antimicrobianos são empregadas contra cepas produtoras de carbapenemase não-metallo beta-lactamase. Entre as mais utilizadas estão ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam e imipenem/relebactam, eficazes contra carbapenemases de Classe A (TOMPKINS; VAN DUIN, 2021).

Para cepas produtoras de metallo beta-lactamase (MBL), as opções terapêuticas são mais limitadas, pois muitas combinações de β -lactâmicos com inibidores não apresentam atividade efetiva. A associação de aztreonam com avibactam tem se mostrado promissora, combinando a resistência natural do aztreonam à hidrólise por MBLs com a inibição de betalactamases auxiliares pelo avibactam, sendo eficaz em regimes empíricos (Sociedade Brasileira de Infectologia, 2024). Entre os agentes de última geração, o cefiderocol destaca-se como uma cefalosporina siderófora capaz de penetrar na célula bacteriana via transporte de ferro (Estratégia - Cavalo de Tróia), mantendo estabilidade frente a múltiplas β -lactamases, incluindo NDM, VIM e IMP, mostrando eficácia mesmo contra cepas altamente resistentes (TUMBARELLO et al., 2021).

Figura 11 - Esquema representativo das estratégias de tratamento farmacológico



Fonte: Adaptado de Karakonstantis et al., 2020.

Dentre as abordagens inovadoras para o combate à resistência antimicrobiana em *K. pneumoniae*, destacam-se estratégias baseadas no sistema CRISPR-Cas. Estudos recentes demonstraram que o sistema CRISPR-Cas3, associado a um sistema de restrição-modificação do tipo I, foi capaz de reduzir a transferência de plasmídeos IncF portadores do gene *bla*_{KPC} (Yang et al., 2024). De forma complementar, um plasmídeo de entrega de amplo espectro, denominado pKJK5:csg contendo Cas9 direcionado contra genes de resistência aos β lactâmicos, promoveu a eliminação de plasmídeos resistentes já presentes e impediu a aquisição de novos plasmídeos em cepas ambientais e clínicas (SÜNDERHAUF et al., 2023).

4. DISCUSSÃO

As infecções respiratórias por *K. pneumoniae* continuam sendo um dos maiores desafios de saúde pública e prática clínica, devido à combinação da resistência antimicrobiana e fatores de virulência que favorecem desfechos graves. Os achados deste estudo demonstram a importância de compreender como a epidemiologia, a vulnerabilidade dos grupos de risco, os mecanismos genéticos envolvidos, as estratégias diagnósticas e as alternativas terapêuticas se relacionam, permitindo não apenas interpretar a literatura, mas também identificar lacunas para pesquisas futuras.

Do ponto de vista epidemiológico, observou-se que continentes como a Ásia apresentam prevalência significativamente maior de cepas resistentes, em consonância com Kannadasan et al. (2023). Em contraste, a resistência na Europa é inferior (1–12%), conforme dados de ECDC (2025) e Falagas (2025). Tais diferenças refletem não apenas o uso indiscriminado de antimicrobianos em algumas regiões e a eficácia de vigilância e controle hospitalar em outras, mas também na presença ou ausência de clones epidêmicos e a circulação de cepas específicas, que podem variar de acordo com fatores geográficos, populacionais e genéticos

Determinados grupos populacionais, incluindo idosos, recém-nascidos e pacientes imunocomprometidos, apresentam maior risco de desenvolver infecções graves (FERREIRA et al., 2025). Entre os recém-nascidos, especialmente prematuros, a alta suscetibilidade se relaciona à imaturidade imunológica e ao uso de dispositivos invasivos (TRAGANTE et al., 2023). Nos idosos, a mortalidade hospitalar pode atingir 30%, influenciada tanto por comorbidades quanto pela imunossenescência (PACZOSA; MECSAS, 2016; SADIGHI AKHA, 2018). Além disso, o uso de antimicrobianos, glicocorticoides e procedimentos invasivos aumenta o risco de infecção (LI et al., 2020; ALCÁNTAR-CURIEL; GIRÓN, 2018).

No âmbito molecular, os genes *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM} e *bla*_{OXA-48} são os mais frequentemente identificados, codificando carbapenemases responsáveis pela resistência a β -lactâmicos de amplo espectro, especialmente carbapenêmicos (ANDRADE et al., 2021; WEI et al., 2016). O *bla*_{KPC}, uma serina-carbapenemase da classe A, hidrolisa penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos, disseminando-se globalmente desde sua primeira identificação em 2001 (GARSEVANYAN; BARLOW, 2024; BARAL et al., 2024). O gene *bla*_{NDM} dependente de zinco da classe B, foi descrito na Índia em 2008 e rapidamente se espalhou devido à presença em plasmídeos conjugativos, conferindo

resistência a quase todos os β -lactâmicos, com exceção de colistina e tigeciclina (KHAN et al., 2017). O *bla*_{OXA}, classe D, codifica oxacilinas com atividade hidrolítica reduzida frente a carbapenêmicos, mas suficiente para comprometer a eficácia terapêutica (BOYD et al., 2022; MENG et al., 2023). A prevalência dessas carbapenemases reflete forte pressão seletiva pelo uso de antimicrobianos, favorecendo a manutenção e disseminação de plasmídeos portadores desses genes (MARTIN; BACHMAN, 2018; SHADI AGHAMOHAMMAD et al., 2023).

Os fatores de virulência, incluindo cápsula, lipopolissacarídeos e sideróforos, desempenham papel crucial na evasão imunológica e persistência bacteriana (PARROTT et al., 2021; RUSSO; MARR, 2019). Genes como *rmpA*, *rmpA2*, *maga* e *iucA* são marcadores de hipervirulência, enquanto sideróforos como yersiniabactina (*ybt*) são determinantes críticos para colonização pulmonar (CATALÁN-NÁJERA et al., 2017; PACZOSA; MECSAS, 2016). Cepas hipervirulentas podem adquirir genes de resistência, resultando em isolados MDRhKp, representando um risco duplo: maior invasividade e menor resposta terapêutica (LAN et al., 2020).

No diagnóstico, PCR e MALDI-TOF permanecem métodos de referência, garantindo alta acurácia e redução do tempo diagnóstico (MARTIN; BACHMAN, 2018; WYRES et al., 2020). O MALDI-TOF, por exemplo, permite identificação de cepas produtoras de carbapenemase em menos de 3 horas, alcançando 100% de concordância com métodos moleculares (CORREA-MARTÍNEZ et al., 2019; ZHANG et al., 2022). O *string test*, embora amplamente utilizado para triagem de fenótipo hipervirulento, deve ser considerado complementar devido à menor sensibilidade e especificidade (ZHAO et al., 2024).

Quanto à terapêutica, polimixinas e tigeciclina ainda apresentam alguma eficácia (VAN DUIN; DOI, 2017), embora genes como *mcr-1* representem ameaça crescente (POIREL et al., 2017). Novas estratégias incluem cefiderocol, inibidores de β -lactamases e abordagens inovadoras baseadas em CRISPR-Cas. O sistema CRISPR-Cas3 demonstrou reduzir a transferência de plasmídeos IncF portadores do *bla*_{KPC} (YANG et al., 2024), enquanto ferramentas baseadas em Cas9, como o plasmídeo pKJK5, eliminam plasmídeos resistentes existentes e impedem a aquisição de novos, evidenciando potencial terapêutico para conter a disseminação de resistência (SÜNDERHAUF et al., 2023).

Em síntese, os resultados obtidos se alinham amplamente à literatura internacional, mas também apontam lacunas que merecem investigação, como a interação entre fatores de virulência e resistência, e a aplicabilidade clínica de novas

tecnologias diagnósticas e terapêuticas. A integração de estratégias de vigilância epidemiológica, diagnóstico precoce, uso racional de antimicrobianos e desenvolvimento de novas terapias se mostra indispensável para reduzir a morbimortalidade associada às infecções respiratórias por *K. pneumoniae*.

5. CONCLUSÃO

A análise da literatura evidencia que *Klebsiella pneumoniae* permanece como um dos principais agentes etiológicos de infecções respiratórias graves, especialmente em ambientes hospitalares e entre pacientes imunocomprometidos, idosos e neonatos. A elevada capacidade adaptativa dessa espécie, impulsionada pela aquisição de genes plasmidiais de resistência e fatores de virulência, contribui para o surgimento de cepas hipervirulentas e multirresistentes, como as produtoras de carbapenemases do tipo KPC, NDM e OXA-48. Essa combinação de resistência e virulência torna as infecções por *K. pneumoniae* particularmente desafiadoras, uma vez que limita as opções terapêuticas disponíveis e aumenta significativamente a mortalidade associada.

Os avanços tecnológicos em diagnóstico têm desempenhado papel fundamental na detecção precoce e precisa de cepas resistentes e hipervirulentas, com destaque para o uso da espectrometria de massa (MALDI-TOF MS), testes imunocromatográficos multiplex e técnicas moleculares rápidas, como PCR em tempo real e amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP). No entanto, a dependência contínua de métodos fenotípicos e o custo elevado de tecnologias avançadas ainda limitam a aplicação ampla dessas ferramentas em instituições públicas brasileiras.

Dessa forma, o controle efetivo das infecções respiratórias por *K. pneumoniae* requer uma abordagem integrada, que inclua vigilância epidemiológica ativa, diagnóstico molecular rápido, monitoramento genético das cepas circulantes e políticas rígidas de uso racional de antimicrobianos. Além disso, o incentivo à pesquisa voltada para o desenvolvimento de novas moléculas antibacterianas e vacinas representa um passo essencial para conter a disseminação dessas cepas e reduzir o impacto clínico e socioeconômico das infecções.

Em síntese, a compreensão aprofundada dos mecanismos de resistência e virulência de *K. pneumoniae* é indispensável para o aprimoramento das estratégias terapêuticas e preventivas, garantindo respostas mais eficazes frente à crescente ameaça representada por esse patógeno no contexto das infecções respiratórias modernas.

6. Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Manual de normas e procedimentos para prevenção e controle de infecção relacionada à assistência à saúde*. Brasília: Anvisa, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em: 9 jul. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Vigilância epidemiológica em serviços de saúde*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2022

AGHAMOHAMMAD, S. et al. Decoding the genetic structure of conjugative plasmids in international clones of *Klebsiella pneumoniae*: a deep dive into *blaKPC*, *blaNDM*, *blaOXA-48* and *blaGES* genes. *PLOS ONE*, v. 18, n. 11, p. e0292288, 16 nov. 2023.

AHMED, O. B. et al. Characterization of aminoglycoside resistance genes in multidrugresistant *Klebsiella pneumoniae* collected from tertiary hospitals during the COVID-19 pandemic. *PLOS ONE*, v. 18, n. 7, p. e0289359, 28 jul. 2023.

ALCÁNTAR-CURIEL, M. D. et al. Association of antibiotic resistance, cell adherence, and biofilm production with the endemicity of nosocomial *Klebsiella pneumoniae*. *BioMed Research International*, v. 2018, 23 set. 2018.

ANDRADE, N. L. et al. Infective endocarditis caused by Enterobacteriaceae: phenotypic and molecular characterization of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Rio de Janeiro, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 52, n. 4, p. 1887–1896, 22 set. 2021.

ARATO, V. et al. Prophylaxis and treatment against *Klebsiella pneumoniae*: current insights on this emerging anti-microbial resistant global threat. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 8, p. 4042, 14 abr. 2021.

BARAL, R. et al. Detection of *blaKPC* gene among carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from different clinical specimens at tertiary care hospital of Nepal. *BMC Microbiology*, v. 24, n. 1, 25 abr. 2024.

BARROS MELLO, L. F. et al. Fatores de risco para a infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) em pacientes oncológicos adultos: estudo de coorte prospectiva. *SemanticScholar*, 2016.

BARTOLLETI, F. et al. Polymyxin B resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, São Paulo, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, v. 22, n. 10, p. 1849–1851, out. 2016.

BENGOCHEA, J. A.; PESSOA, J. S. *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 43, n. 2, p. 123–144, mar. 2019.
BONOMO, R. A.; et al. Carbapenemase-producing organisms: a global scourge. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 66, n. 8, p. 1290–1297, 15 abr. 2018.

BOYD, S. E. et al. OXA-48-like β -lactamases: global epidemiology, treatment options, and development pipeline. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 66, n. 8, 20 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Sistema de vigilância epidemiológica das infecções relacionadas à assistência à saúde: relatório anual, 2023*. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

BUDIA-SILVA, M. et al. International and regional spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe. *Nature Communications*, v. 15, n. 1, 14 jun. 2024.

BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 54, n. 3, p. 969–976, 7 dez. 2010.

CAMARGO, C.H. et al. Genomic diversity of NDM-producing *Klebsiella* species from Brazil, 2013–2022. *Antibiotics*, v. 11, n. 10, p. 1395, 12 out. 2022.

CARDOSO, A. P. et al. Long-term occurrence of multiple antimicrobial drug resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates harboring virulent potential in a tertiary hospital from Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, 14 mai. 2024.

CARVALHO, I. et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* harboring extended spectrum β -lactamase encoding genes isolated from human septicemias. *PLOS ONE*, v. 16, n. 5, p. e0250525, 4 mai. 2021.

CATALÁN-NÁJERA, J. C. et al. Hypervirulence and hypermucoviscosity: two different but complementary *Klebsiella* spp. phenotypes? *Virulence*, v. 8, n. 7, p. 1111–1123, 3 out. 2017.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). *Healthcare-associated infections (HAIs)*. Atlanta: CDC, 2021.

CHEN, J. et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Infection and Drug Resistance*, v. 16, p. 5243–5249, 11 ago. 2023.

CHOI, M. et al. Progress towards the development of *Klebsiella* vaccines. *Expert Review of Vaccines*, v. 18, n. 7, p. 681–691, 28 jun. 2019.

CORREA-MARTÍNEZ, C. L. et al. Rapid detection of extended-spectrum β -lactamases (ESBL) and AmpC β -lactamases in Enterobacterales: development of a screening panel using the MALDI-TOF MS-based direct-on-target microdroplet growth assay. *Frontiers in Microbiology*, v. 10, 24 jan. 2019.

COUTINHO, S. B. et al. Infecções de sítio cirúrgico em cirurgias ortopédicas de um hospital do estado do Pará, Brasil. *Revistas UNAL*, 2024.

DOMÉNECH-SÁNCHEZ, A. et al. Role of *Klebsiella pneumoniae* OmpK35 porin in antimicrobial resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 47, n. 10, p. 3332–3335, out. 2003.

DOMINGO-CALAP, P. et al. Isolation of four lytic phages infecting *Klebsiella pneumoniae* K22 clinical isolates from Spain. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 2, p. 425, 9 jan. 2020.

DORTET, L. et al. Rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* from blood cultures by using the Carba NP test. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 60, n. 4, p. 2233–2239, 2016.

DUMKOW, L. E.; WORDEN, L. J.; RAO, S. N. Testes diagnósticos sindrômicos: uma nova maneira de abordar o cuidado ao paciente no tratamento de doenças infecciosas. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 76, suppl. 3, p. III4–III11, 2021.

ESPOSITO, F. et al. Expansion of healthcare-associated hypervirulent KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11/KL64 beyond hospital settings. *One Health*, v. 17, p. 100594, 26 jun. 2023.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Rapid risk assessment - carbapenem-resistant Enterobacterales – third update. 3 fev. 2025. Disponível em:
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/carbapenem-resistant-enterobacterales-rapid-risk-assessment-third-update>.

FALAGAS, M. E. et al. Global epidemiology and antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Gram-negative clinical isolates: a review. *Microorganisms*, v. 13, n. 7, p. 1697, 19 jul. 2025.

FERREIRA, I. C. S. et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill neonates: evidence from a Brazilian cohort. *Australian Critical Care*, v. 38, n. 6, p. 101444, nov. 2025.

FERREIRA, R. L. et al. High prevalence of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* harboring several virulence and β -lactamase encoding genes in a Brazilian intensive care unit. *Frontiers in Microbiology*, v. 9, 22 jan. 2019.

GARSEVANYAN, S.; BARLOW, M. The *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) β -

lactamase has evolved in response to ceftazidime avibactam. *Antibiotics*, v. 13, n. 1, p. 40, 1 jan. 2024.

GIORDANO, L. et al. Simplified testing method for direct detection of carbapenemase-producing organisms from positive blood cultures using the NG-Test Carba 5 assay. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 63, n. 7, 7 mai 2019.

GUPTA, S. et al. Clinical microbiology practices in *Enterobacterales* identification and antimicrobial testing. *Frontiers in Microbiology*, v. 10, p. 2478, 2019.

HOLMES, A. H. et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*, v. 387, n. 10014, p. 176–187, jan. 2016.

HOPKINS, K. L. et al. Evaluation of lateral flow immunoassays for rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacterales*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 77, n. 7, p. 1941–1948, 2022.

JIN, Y. et al. Molecular epidemiology of clonally related metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from newborns in a hospital in Shandong, China. *Jundishapur Journal of Microbiology*, v. 10, n. 9, 2 set. 2017.

KANNADASAN, A. B. et al. A global comprehensive study of the distribution of Type I-E and Type I-E* CRISPR-Cas systems in *Klebsiella pneumoniae*. *Indian Journal of Community Medicine*, v. 48, n. 4, p. 567–572, 2023.

KANNADASAN, E. et al. Interplay of scales during the spatial evolution of energy-containing motions in wall-bounded turbulent flows. *Journal of Fluid Mechanics*, v. 985, 16 abr. 2024.

KARAKONSTANTIS, Stamatis et al. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection*, v. 48, n. 6, p. 835–851, 1 set. 2020.

KHAN, A. U. et al. Structure, genetics and worldwide spread of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM): a threat to public health. *BMC Microbiology*, v. 17, n. 1, 27 abr. 2017.

KOCHAN, T. J. et al. *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with features of both multidrugresistance and hypervirulence have unexpectedly low virulence. *Nature Communications*, v. 14, n. 1, p. 7962, 2 dez. 2023.

LAN, P. et al. Core genome allelic profiles of clinical *Klebsiella pneumoniae* strains using a random forest algorithm based on multilocus sequence typing scheme for hypervirulence analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 221, supplement_2, p. S263–S271, 16 mar. 2020.

LEE, C. R. et al. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. *Frontiers in Microbiology*, v. 7, p. 895, 2016.

LI, Y. et al. Characteristics of antibiotic resistance mechanisms and genes of *Klebsiella pneumoniae*. *Open Medicine*, v. 18, n. 1, p. 20230707, 12 maio 2023.

LI, Y.; NI, M. Regulation of biofilm formation in *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Microbiology*, v. 14, 7 set. 2023.

LIAO, C. H. et al. LAMP para detecção do gene *peg-344* em cepas hipervirulentas. *Frontiers in Microbiology*, [S. l.], 2020.

LIN, T.-L. et al. Development of *Klebsiella pneumoniae* capsule polysaccharide-conjugated vaccine candidates using phage depolymerases. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 843183, 21 mar. 2022.

LIU, C.; GUO, J. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hypermucoviscous and aerobactin positive) infection over 6 years in the elderly in China: antimicrobial resistance patterns, molecular epidemiology and risk factor. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, v. 18, n. 1, 21 jan. 2019.

LIU, Y. et al. Whole genome assembly and functional portrait of hypervirulent extensively drug-resistant NDM-1 and KPC-2 co-producing *Klebsiella pneumoniae* of capsular serotype K2 and ST86. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 74, n. 5, p. 1233–1240, 6 mar. 2019.

MA, X. et al. Genetic characterization of an ST5571 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain co-producing NDM-1, MCR-1, and OXA-10 causing bacteremia. *Infection and Drug Resistance*, v. 15, p. 2293–2299, abr. 2022.

MARTIN, R. M.; BACHMAN, M. A. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 8, 22 jan. 2018.

MEINKE, R. et al. Performance of rapid immunochromatographic assays for detection of major carbapenemases in Enterobacterales. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 99, n. 2, 2021.

MENG, L. et al. The distribution characteristics of global *blaOXA*-carrying *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Infectious Diseases*, v. 23, n. 1, 29 mar. 2023.

MICOLI, F. et al. Potential targets for next generation antimicrobial glycoconjugate vaccines. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 42, n. 3, p. 388–423, 14 mar. 2018.

MOHD ASRI, N. A. et al. Global prevalence of nosocomial multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*, v. 10, n. 12, p. 1508, 8 dez. 2021.

MURPHY, C. N.; CLEGG, S. *Klebsiella pneumoniae* and type 3 fimbriae: nosocomial infection, regulation and biofilm formation. *Future Microbiology*, v. 7, n. 8, p. 991–1002, ago. 2012.

NANTHARAMAN, K. et al. Rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacterales* from positive blood cultures using multiplex PCR panels. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 59, n. 4, 2021.

NASR, A. et al. Global epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* infections: a systematic review. *Journal of Infection*, v. 87, n. 1, p. 10–22, 2023.

NAVON-VENEZIA, S. et al. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 41, n. 3, p. 252–275, 1 maio 2017.

OLAITAN, M. O. et al. Extended-spectrum beta-lactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis from a One Health perspective. *BMC Infectious Diseases*, v. 25, n. 1, p. 843, jan. 2025.

OLIVEIRA, D. et al. Diagnostic challenges of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in resource-limited settings. *Tropical Medicine & International Health*, v. 28, n. 3, p. 232–241, 2023.

OLIVEIRA, R. D. de; BUSTAMANTE, P. F. O.; BESEN, B. A. M. P. Tackling healthcare-associated infections in Brazilian intensive care units: we need more than collaboration. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 34, n. 3, p. 313–315, 2022.

OWAID, H. A.; AL-OUQAILI, M. T. S. Molecular and bacteriological investigations for the co-existence CRISPR/Cas system and β -lactamases of types extended-spectrum and carbapenemases in multidrug, extensive drug and pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Saudi Journal of Biological Sciences*, v. 31, n. 7, p. 104022, jul. 2024.

PACZOSA, M. K.; MECSAS, J. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 80, n. 3, p. 629–661, 15 jun. 2016.

PALACIOS, M. et al. Identification of two regulators of virulence that are conserved in *Klebsiella pneumoniae* classical and hypervirulent strains. *mBio*, v. 9, n. 4, 5 set. 2018.

PALMEIRO, J. K. et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in a Brazilian tertiary hospital. *Frontiers in Microbiology*, v. 10, p. 1669, 23 jul. 2019.

PARROTT, A. M. et al. Detection of multiple hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains in a New York City hospital through screening for virulence genes. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 27, n. 4, p. 583–589, 2021.

PATRICK, S. et al. Antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*: challenges and strategies in intensive care units. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 60, n. 5, e01234-21, 2022.

PETERSEN, L. M. et al. Sequenciamento de terceira geração no laboratório clínico: explorando as vantagens e os desafios do sequenciamento de nanoporos. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 58, p. e01315–e01319, 2019.

PETERSEN, T. N. et al. Clinical impact of multiplex PCR on management of bloodstream infections. *Clinical Infectious Diseases*, v. 69, n. 10, p. 1764–1772, 2019.

PIPERAKI, E.-T. et al. *Klebsiella pneumoniae*: virulence, biofilm and antimicrobial resistance. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 36, n. 10, p. 1002–1005, out. 2017.

PITOUT, J. D. D.; PEIRANO, G. O aumento global da *Escherichia coli* produtora de CTX-M continua. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, v. 30, n. 5, p. 345–352, 2019.

POIREL, L. et al. Polymyxins: antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 30, n. 2, p. 557–596, 8 mar. 2017.

RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, B. et al. MALDI-TOF mass spectrometry for rapid identification of Gram-negative bacilli. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 26, n. 7, p. 894–901, 2020.

RUSSO, T. A. et al. Definição molecular para cepas hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases*, [S. l.], 2021.

RUSSO, T. A.; MARR, Candace M. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 32, n. 3, p. e00001-19, 15 mai. 2019.

SADIGHI AKHA, A. Aging and the immune system: an overview. *Journal of Immunological Methods*, v. 463, p. 21–26, dez. 2018.

SAMPAIO, J. L M.; GALES, A. C. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 47, p. 31–37, 1 dez. 2016.

SHANKAR, C. et al. Whole genome analysis of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates from community and hospital acquired bloodstream infection. *BMC Microbiology*, v. 18, n. 1, 8 jan. 2018.

SHAO, C. et al. Phenotypic and molecular characterization of K54-ST29 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* causing multi-system infection in a patient with diabetes. *Frontiers in Microbiology*, v. 13, 31 mai. 2022.

SHIN, J. et al. Evaluation of the Blue-Carba test for detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in clinical isolates. *Frontiers in Microbiology*, v. 12, 2021.

SILVA, et al. Prevalência de *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos em amostras hospitalares. *Revista Interfaces Saúde Humanas e Tecnologia*, v. 12, n. 4, p. 4901–4912, 14 mar. 2025.

SILVA, R. et al. High prevalence of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Brazilian intensive care units: clinical and epidemiological aspects. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 26, n. 4, p. 302–312, 2022.

SILVA. *Klebsiella pneumoniae* carbapenamase (KPC): bactéria multirresistente a antibióticos. *Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde*, v. 1, n. 1, 2019.

SINGH, N. P. et al. Rapid detection and characterization of *Klebsiella pneumoniae* in clinical isolates. *Diagnostics*, v. 12, n. 3, 2022.

SISAY, A. et al. Prevalence of genes encoding carbapenem-resistance in *Klebsiella pneumoniae* recovered from clinical samples in Africa: systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, v. 25, n. 1, 18 abr. 2025.

SMITH, A. et al. Emerging hypervirulent and multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains: challenges for healthcare systems. *Microbial Pathogenesis*, v. 164, p. 105395, 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. [S. l.], 2024.

SPAZIANTE, M. et al. What are the treatment options for resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing bacteria? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17 jun. 2020, p. 1–7.

SÜNDERHAUF, David et al. Removal of AMR plasmids using a mobile, broad host-range CRISPR-Cas9 delivery tool. *Microbiology*, v. 169, n. 5, 25 mai. 2023.

TAKEUCHI, D. et al. Clinical evaluation of the Xpert Carba-R assay for rapid detection of carbapenemase genes in Enterobacteriaceae. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 98, n. 4, 2020.

TOMPKINS, K.; VAN DUIN, D. Treatment for carbapenem-resistant *Enterobacterales* infections: recent advances and future directions. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 40, n. 10, p. 2053–2068, 24 jun. 2021.

TUMBARELLO, M. et al. Ceftazidime-avibactam use for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* infections: a retrospective observational multicenter study. *Clinical Infectious Diseases*, v. 73, n. 9, p. 1664–1676, 22 fev. 2021.

VAN DUIN, D.; DOI, Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing

Enterobacteriaceae. *Virulence*, v. 8, n. 4, p. 460–469, 11 ago. 2016.

VASILAKOPOULOU, A. et al. Detection of KPC, NDM and VIM-producing organisms directly from rectal swabs by a multiplex lateral flow immunoassay. *Microorganisms*, v. 9, n. 5, p. 942, 27 abr. 2021.

VENTOLA, C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, v. 40, n. 4, p. 277, abr. 2015.

WANG, Q. et al. Molecular epidemiology and resistance mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *Microorganisms*, v. 11, n. 5, 2023.

WEI, D. D.; CHEN, K. Q.; WANG, L. H. Características clínicas e moleculares da pneumonia por *Klebsiella* de alta virulência em infecção em unidade de terapia intensiva. *Chinese Journal of Nosocomiology*, v. 26, n. 1, p. 50–56, 2016.

WEI, X. et al. Clinical features and risk factors of *Klebsiella pneumoniae* infection in premature infants: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, v. 24, n. 1, p. 1311, 2024.

WEI, Y. et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* with a hypermucoviscosity phenotype challenges strategies of water disinfection for its capsular polysaccharides. *Water Research*, v. 266, p. 122416, 8 set. 2024.

XU, et al. Clinical characteristics and independent risk factors for multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: a retrospective analysis from China. *Infection and Drug Resistance*, v. 18, p. 3993–4006, ago. 2025.

YANG, J. et al. Comparative genomic analyses of *Klebsiella pneumoniae* K57 capsule serotypes isolated from bovine mastitis in China. *Journal of Dairy Science*, v. 107, n. 5, p. 3114–3126, 8 nov. 2023.

YU, Q. et al. *Klebsiella pneumoniae* with two carbapenemases: where molecular research stands now. *Infection and Drug Resistance*, v. 18, p. 4917–4929, out. 2025.

ZHANG, F. et al. Dynamic global variation in resistance and hypervirulence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* between 2010 and 2023. *Journal of Infection*, v. 90, n. 6, p. 106493, 24 abr. 2025.

ZHANG, Y. et al. Virulence genotype and correlation of clinical severeness with presence of the Type VI secretion system in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bloodstream infections. *Infection and Drug Resistance*, v. 15, p. 1487–1497, 1 abr. 2022.

ZHAO, M. et al. Antibacterial effect of phage cocktails and phage-antibiotic synergy against pathogenic *Klebsiella pneumoniae*. *mSystems*, 21 ago. 2024.

ZHOU, C. et al. Risk factors and mortality of elderly patients with hospital-acquired pneumonia of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infection and Drug Resistance*, v. 16, p. 6767–6779, 1 out. 2023.

ZHOU, Q. et al. Characterization of hypervirulent and carbapenem-resistant *K. pneumoniae* isolated from neurological patients. *Infection and Drug Resistance*, v. 16, p. 403–411, 1 jan. 2023.