

Aspectos gerais, virulência e resistência a medicamentos da *Klebsiella pneumoniae*: uma breve revisão

General aspects, virulence and drug resistance of *Klebsiella pneumoniae*: a brief review

Ravenna Leite da Silva¹, Andrea Fernanda Ramos de Paula², Ana Isabelle Andrade Neves³, Bruna Araújo Pires⁴, Rafaela de Oliveira Nóbrega⁵ & Abrahão Alves de Oliveira Filho⁶

¹ Pós-graduanda do Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba. Orcid: 0000-0001-9270-0618. E-mail: ravennaleite3@gmail.com.

² Pós-graduanda do Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba. Orcid: 0000-0002-3661-9513. E-mail: andrea.fernanda@academico.ufpb.br.

³ Pós-graduanda do Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba. Orcid: 0000-0003-2353-6548. E-mail: ana_isabele@hotmail.com.

⁴ Pós-graduanda do Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba. Orcid: 0000-0003-2579-8242. E-mail: brunapires.fisioterapia@gmail.com.

⁵ Pós-graduanda do Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba. Orcid: 0000-0003-2303-9218. E-mail: rafaelaonobregaa@gmail.com.

⁶ Docente da Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba. Orcid:0000-0002-7466-9933. E-mail: abrahao.farm@gmail.com.

Resumo: Doenças relacionadas às bactérias patogênicas continuam sendo uma ameaça significativa para o corpo humano. Entre as principais bactérias patogênicas causadoras de infecções hospitalares encontramos a *Klebsiella pneumoniae* (KP) que se trata de um bacilo Gram negativo pertencente à microbiota oral, isolado rotineiramente em indivíduos imunodeprimidos, hospitalizados e que contenham uma doença base. Com base nisso o trabalho teve por objetivo realizar uma revisão de literatura sobre os aspectos gerais, virulência e resistência a medicamentos da *Klebsiella pneumoniae*. A KP pode ser categorizada em KP clássica (cKP) e KP hipervirulenta (hvKP) de acordo com suas características fenotípicas e genotípicas, esta última tem maior virulência e pode causar doenças infecciosas graves. Pacientes com infecções por *K. pneumoniae* apresentam tendência à disseminação metastática para locais distantes, as apresentações do hvKP são diversas e distintas das infecções causadas pelo cKP. O hvKP causa infecções invasivas adquiridas na comunidade caracterizadas por abscessos hepáticos e infecções metastáticas do pulmão, olhos, sistema nervoso central, sistema musculoesquelético e trato urinário. Os antibacterianos da classe das cefalosporinas e dos carbapenêmicos têm sido a base do tratamento de infecções graves causadas por KP, mas a eficácia tem sido comprometida pela aquisição generalizada de genes que codificam enzimas, como as lactamases de espectro estendido e carbapenemases. Diante disso, revela-se de grande importância a realização de estudos abordando o panorama atual das infecções causadas pela KP e os mecanismos associados ao aumento de sua virulência e resistência aos antimicrobianos, trazendo contribuições vantajosas e estimulando a pesquisa de novas formas farmacêuticas de antimicrobianos.

Palavras-chaves: Bactérias. Infecções bacterianas. Microbiologia.

Abstract: Diseases related to pathogenic bacteria remain a significant threat to the human body. Among the main pathogenic bacteria that cause hospital infections, we find *Klebsiella pneumoniae* (KP), which is a Gram-negative bacillus belonging to the oral microbiota, routinely isolated in immunocompromised, hospitalized individuals with a underlying disease. Based on this, the aim of the work was to carry out a literature review on the general aspects, virulence and drug resistance of *Klebsiella pneumoniae*. KP can be categorized into classical KP (cKP) and hypervirulent KP (hvKP) according to its phenotypic and genotypic characteristics, the latter has greater virulence and can cause serious infectious diseases. Patients with *K. pneumoniae* infections have a tendency to metastatic dissemination to distant sites. The presentations of hvKP are diverse and distinct from infections caused by cKP. hvKP causes community-acquired invasive infections characterized by liver abscesses and metastatic infections of the lung, eyes, central nervous system, musculoskeletal system, and urinary tract. Antibacterials from the cephalosporin and carbapenem classes have been the mainstay of treatment for serious infections caused by KP, but their effectiveness has been compromised by the widespread acquisition of genes encoding enzymes such as extended-spectrum lactamases and carbapenemases. In view of this, it is extremely important to carry out studies addressing the current panorama of infections caused by KP and the mechanisms associated with the increase in its virulence and resistance to antimicrobials, bringing advantageous contributions and stimulating research into new pharmaceutical forms of antimicrobials.

Key words: Bacteria. Bacterial infections. Microbiology.

1 Introdução

As bactérias são procaríotos, apresentam uma organização celular típica e são classificadas de acordo com sua parede celular em Gram-positivas e Gram-negativas. Estas

obtem nutrientes principalmente pela incorporação de pequenas moléculas através da parede celular, como aminoácidos, oligossacarídeos e pequenos peptídeos, estando sua taxa de crescimento e divisão das depende, em grande parte, da disponibilidade de nutrientes do ambiente

(GOERING *et al.*, 2020). O crescimento bacteriano pode ser inibido por agentes antimicrobianos, causando interrupção de funções celulares vitais, resultando em morte celular rápida (TAVARES *et al.*, 2020).

Em geral, estes agentes atuam ao nível da membrana bacteriana, que é uma estrutura crucial para a sobrevivência celular. A arquitetura e os componentes moleculares da parede periférica celular diferem entre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, particularmente no que diz respeito à estrutura e disposição da membrana e da parede celular. Sendo esta última mais complexa, contendo duas membranas lipídicas distintas, a membrana celular citoplasmática e a membrana externa, com uma fina camada de peptidoglicanos entre elas (TAVARES *et al.*, 2020).

Doenças relacionadas às bactérias patogênicas continuam sendo uma ameaça significativa para o corpo humano. Especificamente, as primeiras são a principal fonte de doenças epidêmicas e são infecciosas para os seres humanos devido ao seu aparecimento em alimentos, água e outras amostras biológicas. Entre os microrganismos patogênicos, as infecções bacterianas sozinhas são responsáveis por um terço da mortalidade global (SAI-ANAND *et al.*, 2019). As infecções associadas aos cuidados de saúde representam uma importante preocupação referente à segurança dos pacientes nos países em desenvolvimento, havendo uma prevalência global de até 15,5% de infecções relacionadas aos procedimentos de saúde, podendo chegar a 34,1% em pacientes gravemente enfermos nestes países (GIDEY *et al.*, 2023).

Entre as principais bactérias patogênicas causadoras de infecções hospitalares encontramos a *Klebsiella pneumoniae* que se trata de um bacilo Gram negativo pertencente à microbiota oral, isolado rotineiramente em indivíduos imunodeprimidos, hospitalizados e que contenham uma doença base. Nestes pacientes, as bactérias provocam principalmente a pneumonia, as infecções em feridas, a bacteremia, a rinite crônica e atrófica, as artrites, as enterites e as meningites em crianças (SOUSA, RAMALHO, CAMARGO, 2020).

Para Segala *et al.* (2021) a pandemia de SARS-CoV-2 levou a uma interrupção maciça dos sistemas de saúde em todos os níveis. Em ambientes de terapia intensiva, a exposição inadequada aos antimicrobianos e a descontinuação das medidas de controle de infecção podem direcionar a seleção e a difusão de patógenos resistentes a medicamentos.

Diante disso, o presente trabalho objetivou buscar na literatura as atualizações a respeito da *K. pneumoniae* e os principais fatores associados à sua virulência e resistência aos medicamentos. Necessário considerar o que é de suma importância pesquisas voltadas para o desenvolvimento de medicamentos, em especial na área de microbiologia e de novos produtos farmacêuticos com potencial antimicrobiano contra a *Klebsiella pneumoniae*.

2 Material e métodos

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura com o intuito de alcançar o objetivo proposto, uma vez que, esta modalidade de estudo procura adicionar conhecimentos teóricos e contextualizados a respeito de um dado tema proposto. Além disso, a revisão do tipo narrativa dedica-se à articulação do conhecimento acerca dos aspectos conceituais e empíricos importantes sobre o tema de estudo,

caracterizando-se como uma síntese teórico-analítica (FARO, PEREIRA, 2013).

Sendo assim, a revisão narrativa foi escolhida, pois permite uma discussão ampliada acerca da *K. pneumoniae* e seus aspectos particulares relacionados à virulência e resistência aos fármacos. Desta forma, a revisão de literatura do tipo narrativa propicia um debate aprofundado da temática proposta e colaborando para a atualização do conhecimento.

As buscas foram realizadas nas bases de dados: *Pubmed* e *Google acadêmico* no período de maio a junho de 2024. Utilizou-se os seguintes termos de busca: *Klebsiella pneumoniae*, *virulence* e *bacterial resistance* isolados e intercalados com o operador booleano *and*. Foram selecionados trabalhos em inglês e português, incluindo artigos de revisão, artigos originais, teses, dissertações e guias de protocolo clínicos internacionais. Seguindo estes passos, foram levantadas publicações dos últimos 10 anos (2014-2024). Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis na íntegra e com proposta de acordo com os objetivos do estudo. E como critérios de exclusão: trabalhos fora do período determinado, relatos de casos e editoriais.

3 Resultados e discussão

3.1 Aspectos gerais

As bactérias pertencentes ao gênero *Klebsiella spp.* são bactérias Gram-negativas em forma de bastonete que podem viver em uma ampla variedade de ambientes e um membro da família *Enterobacteriaceae* (SANTAJIT, INDRAWATTANA, 2016). O gênero *Klebsiella* contém mais de uma dúzia de espécies, muitas das quais causam infecções oportunistas em humanos. O complexo de espécies *K. pneumoniae*, incluindo *K. pneumoniae*, *K. quasipneumoniae*, *K. varicola* e *K. africanensis*, causa a maior carga de doenças em humanos (WYRES, HOLT, 2018; GONZALEZ-FERRER *et al.*, 2021).

As infecções causadas por *K. pneumoniae* incluem pneumonia, abscessos hepáticos, bacteremia, infecções de tecidos moles, infecções do trato urinário (ITU), endoftalmite e meningite (PACZOSA, MECSAS, 2016). As possibilidades pelas quais *Klebsiella spp.* causam infecções mais frequentes em comparação com outros patógenos oportunistas Gram-negativos incluem a capacidade de resistir à fome, resistir naturalmente aos antibacterianos, superar outras bactérias, trocar prontamente DNA com outros membros do microbioma humano e adquirir elementos genéticos móveis que codificam uma ampla gama de genes de resistência a antibacterianos e de aumento de virulência (GONZALEZ-FERRER *et al.*, 2021).

A *K. pneumoniae* (KP) tornou-se uma das principais causas mundiais de infecções nosocomiais, principalmente infecções respiratórias, com uma taxa de mortalidade crescente em indivíduos imunossuprimidos, recém-nascidos e idosos. É um organismo identificado como uma ameaça urgente à saúde humana devido ao seu fácil contágio entre seres humanos, à sua virulência, aumento da resistência aos antibacterianos e à sua ampla distribuição geográfica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Bioquimicamente pode ser identificada através de provas de: lisina positiva, citrato e indol negativos, tríplice açúcar ferro (TSI) positivo com produção de gás, ornitina descarboxilase negativa, metabolização da lactose, hidrólise

da ureia e utilização do citrato como fonte de carbono, além disso, na cultura de ágar MacConkey suas colônias, crescem rápido, apresentando-se em grande número e com de cor rósea brilhante, em decorrência de ser lactase positiva (FERREIRA, 2022).

3.2 Virulência e resistência aos medicamentos

A KP pode ser categorizada em *Klebsiella pneumoniae* clássica (cKP) e *Klebsiella pneumoniae hipervirulenta* (hvKP) de acordo com suas características fenotípicas e genotípicas, esta última tem maior virulência e pode causar doenças infecciosas graves (HAN *et al.*, 2022).

A cKP é uma bactéria oportunista que causa infecções associadas à assistência à saúde em hospedeiros com comorbidades associadas que são imunocomprometidos ou que realizam manobras invasivas (por exemplo, dispositivos intravasculares, tubo endotraqueal ou ferida cirúrgica). Já hvKP é melhor descrito como um patógeno virulento, a maioria das infecções relatadas pela hvKP são adquiridas na comunidade, estes são capazes de infectar indivíduos saudáveis de qualquer idade, bem como causar múltiplas infecções e/ou subsequente disseminação (MOHAMED *et al.*, 2024).

Um caso único de *K. pneumoniae* causado por abscesso hepático juntamente com endoftalmite foi relatado pela primeira vez em Taiwan na década de 1980, e o organismo causador foi designado como hvKP, desde então, o hvKP foi reconhecido como outro patótipo circulante além do clássico cKP, associado a alta patogenicidade e mortalidade por hipervirulência (Lan *et al.*, 2020). Os fatores que contribuem para a hipervirulência incluem principalmente cápsula, sideróforos, lipopolissacarídeo (LPS) e fímbrias (ou pili) (PARROTT *et al.*, 2020).

Segundo Wang *et al.* (2020) e Liu *et al.* (2020) a *K. pneumoniae* é composto por adesinas, pili tipo 1 e tipo 3, e promove adesão bacteriana a células epiteliais, imunes e superfícies abióticas. RmpA é um fator de virulência localizado no plasmídeo de KP, regulando a síntese de polissacarídeos capsulares e significativamente associadas ao fenótipo de hvKP com alto teor de muco e à infecção purulenta do tecido. Embora a cápsula desempenhe um papel vital na proteção de *K. pneumoniae* das respostas imunitárias do hospedeiro, a sua virulência pode ser causada por outros fatores.

O LPS nas principais cepas de *K. pneumoniae* pode ser modificado em parte, e isso faz com que KP não seja reconhecido pela célula hospedeira, enquanto outras cepas podem usar a cápsula para camuflar o LPS e evitar a detecção do receptor tipo toll 4 (TLR4). A resposta inflamatória é inibida e a depuração para bactérias é reduzida por essas modificações. Ao mesmo tempo, a capacidade de obter ferro é fundamental para o crescimento e replicação das bactérias, devido a isso existem quatro moléculas absorventes de ferro (transportadores de ferro) na *K. pneumoniae*: enterobactina, yersiniabactina, salmochelina e aerobactina, respectivamente (WANG *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020).

Pacientes com infecções por *K. pneumoniae* apresentam tendência à disseminação metastática para locais distantes, as apresentações do hvKP são diversas e distintas das infecções causadas pelo cKP. O hvKP causa infecções invasivas adquiridas na comunidade caracterizadas por abscessos hepáticos e infecções metastáticas do pulmão, olhos, sistema nervoso central, sistema musculoesquelético e trato urinário (CHOBY, HOWARD-ANDERSON, WEISS, 2020).

Em contraste com o hvKP, o cKP causa infecções com mais frequência e surge comumente no ambiente hospitalar como, pneumonia adquirida no hospital, infecções do trato urinário e bacteremia em pacientes imunocomprometidos com comorbidades. As infecções hvKP são frequentemente adquiridas na comunidade e causam infecções do sistema nervoso central, olhos, fígado, baço e tecidos moles. Infecções por cKP, que frequentemente evoluem com multirresistência, comumente surgem em ambiente hospitalar. Descobriu-se que *K. pneumoniae* clássica e hipervirulenta causam bacteremia, pneumonia, infecções de sítio cirúrgico e infecções do trato urinário (GONZALEZ-FERRER *et al.*, 2021).

As cKP adquiriram extensivamente elementos genéticos móveis que codificam genes de resistência antimicrobiana. A beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) e a *K. pneumoniae* que codifica a carbapenemase (conjuntamente referidas como MDR-KP) estão disseminadas globalmente e causam infecções que muitas vezes são difíceis de tratar, colocando a MDR-KP no topo das listas atuais de ameaças significativas para saúde pública pelo CDC e pela OMS. A resistência a múltiplas drogas do MDR-Kp e a correspondente suscetibilidade antimicrobiana do hvKP é uma distinção importante entre esses dois patógenos (RUSSO *et al.*, 2018; CLEGG, MURPHY, 2016; PACZOSA, MECSAS, 2016). A tabela 1 resume as principais características de ambas as cepas.

Tabela 1 – Características das cepas clássicas e hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae*

Parâmetro	Característica(s) para tipo de cepa	
	Clássico	Hipervirulento
Tipos comuns de infecção	Pneumonia, ITU, bacteremia	Abscesso hepático piogênico; bacteremia; abscessos pulmonares, cervicais e renais; pneumonia; celulite; fascíte necrosante; miosite, meningite; endoftalmite
População(ões) suscetível(s)	Imunossuprimidos (diabéticos, pacientes com doenças malignas)	Diabéticos, pessoas saudáveis
Tipo(s) de cápsula	Sorotipos de cápsula K1–K78	Sorotipo de hipercápsula K1 (93%) ou K2
Sideróforos (% de cepas que expressam sideróforo)	Enterobactina (100), yersiniabactina (17–46), salmochelina (2–4), aerobactina (6)	Enterobactina (100), yersiniabactina (90), salmochelina (>90), aerobactina (93–100)

Tipo de infecção adquirida principalmente	Nosocomial	Aquisição comunitária
Frequência de relatos de resistência a antibacterianos	Frequente (produtora de ESBL e carbapenemases)	Pouco frequente

Fonte: Paczosa e Meccas (2016).

Até recentemente, a maioria dos hvKP eram sensíveis aos antimicrobianos, em contraste com as cepas cKPs, que eram mais frequentemente multirresistentes (MDR cKP) ou extensivamente resistentes (XDR cKP) a medicamentos. Infelizmente, hvKP MDR, hvKP produtor de β -lactamase de espectro estendido (ESBL), hvKp resistente à polimixina e hvKP resistente a carbapenêmicos está surgindo e pode substituir a *K. pneumoniae* clássica como o patógeno dominante nosocomial e associado às infecções relacionadas aos cuidados de saúde (ou infecções hospitalares e nosocomiais) (LIU *et al.*, 2020).

As infecções hospitalares (IH) são consideradas um problema de saúde pública, por aumentarem a mortalidade e a morbidade, aumentarem o tempo de internação e os custos muito elevados com a saúde. Na Europa, as IRAS causam 16 milhões de dias de hospitalização adicionais por ano, com custos superiores a 7 mil milhões de euros anuais. A prevalência de IRAS em países de alta renda é de 7,5%, embora outros tenham relatado taxas de 5,7% a 7,1% na Europa e 4,5% nos EUA, enquanto em países de baixa e média renda a taxa de prevalência varia entre 5,7% e 19,2% (VOIDAZAN *et al.*, 2020).

O número crescente de agentes patogênicos resistentes aos antimicrobianos, que estão cada vez mais associados à infecção hospitalar, representa um fardo significativo para os sistemas de saúde e tem custos económicos globais importantes. Os efeitos incluem altas taxas de mortalidade e morbidade e aumento dos custos de tratamento. Relatórios recentes utilizando dados de estudos de vigilância hospitalares, bem como da *Infectious Diseases Society of America*, começaram a referir-se a um grupo de patógenos nosocomiais como “patógenos ESKAPE”, espécies *Enterobacter* (SANTAJIT, INDRAWATTANA, 2016; VENKATESWARAN *et al.*, 2023).

O grupo de bactérias conhecido como ESKAPE que é um acrônimo para o conjunto de bactérias, abrangendo espécies Gram-positivas e Gram-negativas, composto por *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* estando entre os microorganismos mais prevalentes nas mais variadas infecções bacterianas (SANTAJIT, INDRAWATTANA, 2016).

Apesar do desenvolvimento de várias formulações antimicrobianas o tratamento de infecções relacionadas com ESKAPE ainda é desafiador. Este cenário se deve à capacidade da bactéria ESKAPE de adquirir perfis de multirresistência (MDR), extensa resistência a medicamentos (XDR) e pan-resistência a medicamentos (PDR) (PUNJATAEWAKUPT, NAPAVICHAYANUN, ARAMWIT, 2019; RAHIMI *et al.*, 2020).

De fato, determinantes de resistência e plasmídeos que medeiam a resistência a antibacterianos tópicos, como mupirocina, ácido fusídico e neomicina e prata, foram detectados em isolados clínicos de bactérias ESKAPE. Além disso, esses patógenos apresentam alto índice de incidência em

ambientes hospitalares e diversas cepas apresentam fenótipos de multirresistência. Assim como, determinantes de resistência e plasmídeos que medeiam a resistência a antibacterianos tópicos, como mupirocina, ácido fusídico e neomicina e prata, foram detectados em isolados clínicos de bactérias (SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016; MACEDO *et al.*, 2021).

A resistência antimicrobiana é descrita como a capacidade dos microrganismos sobreviverem na presença de agentes antimicrobianos em concentrações normalmente suficientes para inibi-los ou matá-los. Pode ainda ser explicado como um processo multifatorial que, do ponto de vista bacteriano, representa uma associação de exposição contínua a antibacterianos e à plasticidade do genoma microbiano (WATKINS, BONOMO, 2016; GORRIE *et al.*, 2022).

Consequentemente, esta evolução levou ao surgimento de cepas de *Enterobacteriaceae* multirresistentes (MDR) e extremamente resistentes a medicamentos (XDR), que são resistentes a quase todos os antibacterianos atualmente em uso. A propagação da MDR *Klebsiella pneumoniae* está principalmente associada a ambientes clínicos onde é facilitada por fatores como espaço fechado e propagação entre pacientes que são tipicamente imunocomprometidos através do que é denominado infecções hospitalares (NDLOVU *et al.*, 2023).

A crise de resistência antimicrobiana (RAM) que os hospitais enfrentam em todo o mundo é impulsionada pelos patógenos ESKAPE que são responsáveis pela maioria das infecções em hospitais pacientes que são difíceis de tratar com terapia antimicrobiana (WYRES, HOLT, 2018).

Os antibacterianos da classe das cefalosporinas e dos carbapenêmicos têm sido a base do tratamento de infecções graves causadas por *Enterobacteriaceae*, como *K. pneumoniae*, mas a eficácia tem sido comprometida pela aquisição generalizada de genes que codificam enzimas, como as lactamases de espectro estendido e carbapenemases, que medeiam a respectiva resistência a essas drogas críticas e apresentando taxas de mortalidade, muitas vezes superiores a 40%, associadas a infecções graves causadas por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenêmicos (VENKATESWARAN *et al.*, 2023).

Verificou-se resistência a agentes antimicrobianos, incluindo ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, aztreonam, trimetoprim/sulfametoxazol, gentamicina, ácido nalidíxico, tetraciclina, amicacina, imipenem, ofloxacina em isolados de cKP. Já o hvKP apresenta taxas de resistência significativamente mais baixas a todos os agentes antimicrobianos do que o cKP, exceto ao sulfametoxazol-trimetoprima e à ampicilina (RASTEGAR *et al.*, 2019).

Os modos de resistência aos antibacterianos na *K. pneumoniae* são codificados intrinsecamente ou adquiridos através de mutação e aquisição de genes de resistência. Vários fatores, incluindo a aquisição de determinantes de resistência induzida pelo estresse, funções alteradas da barreira da membrana e promoção da formação de biofilme, podem

influenciar a resposta adaptativa de *K. pneumoniae* (Tabela 2)
(NDLOVU *et al.*, 2023).

Tabela 2 – Genes de resistência antimicrobiana da *K. pneumoniae*

Gene de resistência aos aminoglicosídeos	Os aminoglicosídeos, que podem inibir a síntese de proteínas bacterianas. O mecanismo de tolerância cromossômica da KP aos aminoglicosídeos inclui modificação da permeabilidade celular e genes de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos
Gene de resistência às quinolonas	Os antibacterianos quinolônicos têm como alvo as topoisomerasas bacterianas para inibir a replicação do DNA. O mecanismo de resistência de KP à fluoroquinolona inclui principalmente mutação do gene alvo, produção de bomba de efluxo MDR e modificação de enzimas e proteínas de proteção alvo.
Gene de resistência β-lactâmico	Os antibacterianos β-lactâmicos têm sido utilizados clinicamente desde a década de 1940, a resistência à penicilina da KP foi encontrada pela primeira vez na década de 1960, o que também levou à descoberta da primeira classe de genes β-lactamase (blaSHV-1 e blaTEM-1). Vinte anos depois, o primeiro gene blaSHV-2 da β-lactamase de amplo espectro foi identificado em <i>K. pneumoniae</i> . Este gene exibe um amplo espectro de atividades de tolerância a β-lactâmicos (incluindo cefalosporinas e monocosaminas). Logo, outra variante ESBL mediada por plasmídeo, blaTEM-3, foi encontrada em <i>K. pneumoniae</i> na França.
Gene de resistência à polimixina	A polimixina perturba a integridade da membrana pelo deslocamento de íons extracelulares (Ca ²⁺ /Mg ²⁺) com ligação ao lipopolissacarídeo carregado negativamente (LPS) e causando lise celular.
Gene de resistência à tigeciclina	A tigeciclina é a primeira geração de gliciliclina [85], que tem sido usada desde 2005 e é usada para tratar a infecção por <i>K. pneumoniae</i> . A tigeciclina é um medicamento promissor com atividade antibacteriana de amplo espectro e é eficaz mesmo para cepas derivadas de ESBL. Os mecanismos conhecidos de tolerância à tigeciclina são codificados cromossomicamente, incluindo modificações dos alvos das unidades ribossômicas 30S e 16S, bem como alterações na permeabilidade celular.

Fonte: Wang *et al.* (2020).

As altas taxas de resistência à 3ª geração de cefalosporinas relatadas para *K. pneumoniae* significam que o tratamento de infecções suscetíveis de serem causadas por estas bactérias em muitos ambientes devem contar com os carbapenêmicos, o último recurso para tratar doenças graves adquiridas na comunidade e em infecções hospitalares. Estes antibacterianos são mais caros, podem não estar disponíveis em recursos limitados configurações, e também são suscetíveis de acelerar ainda mais o desenvolvimento de resistência (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Todo este contexto aponta para a importância de realização de novos produtos farmacêuticos para o tratamento de infecções causadas pela *K. pneumoniae*.

4 Conclusão

As infecções causadas por *K. pneumoniae* abrangem os diversos sistemas configurando-se uma das principais causas mundiais de infecções hospitalares, principalmente infecções respiratórias, apresentando uma taxa de mortalidade crescente em indivíduos imunossuprimidos, recém-nascidos e idosos. Associado a isso, a exposição contínua a antibacterianos e a plasticidade do genoma microbiano levou ao surgimento de cepas de *K. pneumoniae* multirresistentes com diversos modos de resistência aos antibacterianos que são codificados intrinsecamente ou adquiridos através de mutação e aquisição de genes de resistência, a exemplo da aquisição de determinantes de resistência induzida pelo estresse, funções alteradas da barreira da membrana e promoção da formação de biofilme levando a necessidade de uso dos carbapenêmicos o

que pode favorecer o aumento da resistência aos antibacterianos.

Diante disso, revela-se de grande importância a realização de estudos abordando o panorama atual das infecções causadas pela *K. pneumoniae* e os mecanismos associados ao aumento de sua virulência e resistência aos antimicrobianos, trazendo contribuições vantajosas e estimulando a pesquisa de novas formas farmacêuticas de antimicrobianos.

Referências

- CHOBY, J. E.; HOWARD-ANDERSON, J.; WEISS, D. S. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*—clinical and molecular perspectives. *Journal of internal medicine*, v. 287, n. 3, p. 283-300, 2020.
- CLEGG, Steven; MURPHY, Caitlin N. Epidemiology and virulence of *Klebsiella pneumoniae*. *Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management*, p. 435-457, 2017.
- FARO, André; PEREIRA, Marcos Emanuel. Medidas do estresse: uma revisão narrativa. *Psicologia, Saúde e doenças*, v. 14, n. 1, p. 101-124, 2013.
- FERREIRA, Joana Margarida Costa. *Klebsiella pneumoniae e a ameaça da resistência aos antibióticos*. Dissertação de Mestrado. 2022. 55f. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade de Lisboa. Faculdade de Farmácia, 2022.

- GIDEY, Kidu et al. Clinical and economic burden of healthcare-associated infections: A prospective cohort study. **Plos one**, v. 18, n. 2, p. e0282141, 2023.
- GOERING et al. Bactérias. In: GOERING et al. **MIMS Microbiologia Médica e Imunologia**. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.
- GONZALEZ-FERRER, Shekina et al. Finding order in the chaos: outstanding questions in *Klebsiella pneumoniae* pathogenesis. **Infection and immunity**, v. 89, n. 4, p. 10.1128/iai.00693-20, 2021.
- GORRIE, Claire L. et al. Genomic dissection of *Klebsiella pneumoniae* infections in hospital patients reveals insights into an opportunistic pathogen. **Nature communications**, v. 13, n. 1, p. 3017, 2022.
- HAN, Yu-Ling et al. Epidemiological characteristics and molecular evolution mechanisms of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. **Frontiers in microbiology**, v. 13, p. 1003783, 2022.
- LIU, Chao et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* is emerging as an increasingly prevalent *K. pneumoniae* pathotype responsible for nosocomial and healthcare-associated infections in Beijing, China. **Virulence**, v. 11, n. 1, p. 1215-1224, 2020.
- MACEDO, Gustavo Henrique Rodrigues Vale et al. Interplay between ESKAPE pathogens and immunity in skin infections: An overview of the major determinants of virulence and antibiotic resistance. **Pathogens**, v. 10, n. 2, p. 148, 2021.
- MOHAMED, Nesma Atef et al. Distribution, characterization and antibiotic resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKp) strains versus classical strains (CKp) causing healthcare associated infections in Sohag University Hospitals. **Microbes and Infectious Diseases**, v. 5, n. 2, p. 734-744, 2024.
- NDLOVU, Thando et al. Evaluation of Potential Factors Influencing the Dissemination of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* and Alternative Treatment Strategies. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 8, n. 8, p. 381, 2023.
- PACZOSA, Michelle K.; MECSAS, Joan. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. **Microbiology and molecular biology reviews**, v. 80, n. 3, p. 629-661, 2016.
- PARROTT, A. M. et al. Detection of multiple hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains in a New York City hospital through screening of virulence genes. **Clinical microbiology and infection**, v. 27, n. 4, p. 583-589, 2021.
- PUNJATAEWAKUPT, Apirujee; NAPAVICHAYANUN, Supamas; ARAMWIT, Pornanong. The downside of antimicrobial agents for wound healing. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 38, p. 39-54, 2019.
- RAHIMI, Mahdi et al. Carbohydrate polymer-based silver nanocomposites: Recent progress in the antimicrobial wound dressings. **Carbohydrate polymers**, v. 231, p. 115696, 2020.
- RASTEGAR, Sanaz et al. Virulence factors, capsular serotypes and antimicrobial resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* and classical *Klebsiella pneumoniae* in Southeast Iran. **Infection & chemotherapy**, v. 51, 2019.
- RUSSO, Thomas A. et al. Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*. **Journal of clinical microbiology**, v. 56, n. 9, p. 10.1128/jcm.00776-18, 2018.
- SAI-ANAND, Gopalan et al. Recent progress on the sensing of pathogenic bacteria using advanced nanostructures. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 92, n. 1, p. 216-244, 2019.
- SANTAJIT, Sirijan; INDRAWATTANA, Nitaya. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. **BioMed research international**, v. 2016, n. 1, p. 2475067, 2016.
- SOUSA, Ana Beatriz Alves; RAMALHO, Fernanda Lobato; CAMARGO, Beatriz. Prevalência de Infecções nosocomiais ocasionadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em indivíduos hospitalizados. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 1915-1932, 2020.
- TAVARES, Tânia D. et al. Activity of specialized biomolecules against gram-positive and gram-negative bacteria. **Antibiotics**, v. 9, n. 6, p. 314, 2020.
- VENKATESWARAN, Parvathy et al. Revisiting ESKAPE Pathogens: Virulence, resistance, and combating strategies focusing on quorum sensing. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 13, 2023.
- VOIDAZAN, Septimiu et al. Healthcare associated infections—a new pathology in medical practice?. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 3, p. 760, 2020.
- WANG, Guoying et al. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 17, p. 6278, 2020.
- WATKINS, Richard R.; BONOMO, Robert A. Overview: global and local impact of antibiotic resistance. **Infectious Disease Clinics**, v. 30, n. 2, p. 313-322, 2016.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. **World Health Organization**. Regional Office for Europe, 2022.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2020. **World Health Organization**, 2020.
- WYRES, Kelly L.; HOLT, Kathryn E. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. **Current opinion in microbiology**, v. 45, p. 131-139, 2018.