

PERFIL DE RESISTÊNCIA *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* CARBAPENEMASE EM UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO NEONATAL: REVISÃO NARRATIVA

KLEBSIELLA PNEUMONIAE CARBAPENEMASE RESISTANCE PROFILE IN A NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT: NARRATIVE REVIEW

PERFIL DE RESISTENCIA A CARBAPENEMASAS DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES: REVISIÓN NARRATIVA

Dayane Aparecida Lúcio Damasceno¹

Julia Barros de Farias Antunes²

Vitória Silva Falcão³

Daniela Sant'Ana de Aquino⁴

Joselita Brandão de Sant'Anna⁵

Ikaro Alves de Andrade⁶

RESUMO: **Objetivo:** Compreender os principais mecanismos de resistência associados à bactéria *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em unidades de tratamento intensivo (UTI) neonatal. **Revisão Bibliográfica:** Estudos indicaram a prevalência de KPC em diversos quadros patológicos de neonatos, o que destaca a necessidade de uma constante vigilância epidemiológica e de boas práticas de biossegurança. Essas estratégias são fundamentais para mitigar os riscos de infecção por KPC em UTI neonatal. Além disso, os mecanismos genéticos de resistência do KPC, concentram-se basicamente em mutações e eventos de transferência horizontal de genes.

4459

Considerações finais: Patógenos que detêm particularidades de resistência, como *Klebsiella pneumoniae* representam um desafio significativo para a terapia antimicrobiana e a segurança dos pacientes em ambientes hospitalares. Mediante a compreensão dos achados bibliográficos, observa-se uma preocupante tendência no aumento dos quadros de resistência a antibióticos, especialmente quando direcionados às bactérias pertencentes à família *Enterobacteriaceae*, como nos casos de carbapenêmicos, que são frequentemente considerados a última linha de defesa no tratamento de infecções bacterianas.

Palavras-chaves: Enterobactérias. Unidade de tratamento intensivo. Resistência antibiótica. Infecção hospitalar. Neonatos.

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário UniLS.

² Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário UniLS

³ Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário UniLS

⁴ Mestra em Medicina Tropical (Universidade de Brasília – UnB). Bacharel em Biomedicina (Faculdade Juscelino Kubitschek / Anhanguera). Docente nos cursos de Biomedicina e Farmácia do Centro Universitário UniLS

⁵ Especialista em Microbiologia Aplicada: Indústria e Meio Ambiente (Universidade Evangélica de Anápolis – UniEVANGÉLICA). Bacharel em Biologia (Faculdade da Terra de Brasília). Docente da Faculdade Anhanguera de Brasília (FAB)

⁶ Mestre em Biologia Microbiana (Universidade de Brasília - UnB). Bacharel em Biomedicina (Faculdade Anhanguera de Anápolis - FAA). Docente nos cursos de Biomedicina e Farmácia do Centro Universitário UniLS

ABSTRACT: Objective: To understand the main resistance mechanisms associated with the bacteria *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) in neonatal intensive care units (ICU). **Bibliographic Review:** Studies have indicated the prevalence of KPC in various pathological conditions in newborns, which highlights the need for constant epidemiological surveillance and good biosafety practices. These strategies are essential to mitigate the risks of KPC infection in the neonatal ICU. Furthermore, the genetic mechanisms of KPC resistance basically focus on mutations and horizontal gene transfer events. **Final considerations:** Pathogens that have resistance characteristics, such as *Klebsiella pneumoniae*, represent a significant challenge for antimicrobial therapy and patient safety in hospital environments. By understanding the bibliographical findings, a worrying trend towards an increase in antibiotic resistance is observed, especially when directed at bacteria belonging to the Enterobacteriaceae family, as in cases of carbapenems, which are often considered the last line of defense in the treatment of bacterial infections.

Keywords: Enterobacteria. Intensive treatment unit. Antibiotic resistance. Hospital infection. Neonates.

RESUMEN: Objetivo: Comprender los principales mecanismos de resistencia asociados a la bacteria *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC) en unidades de cuidados intensivos (UCI) neonatales. **Revisión bibliográfica:** Estudios han señalado la prevalencia de KPC en diversas condiciones patológicas en recién nacidos, lo que resalta la necesidad de una vigilancia epidemiológica constante y buenas prácticas de bioseguridad. Estas estrategias son esenciales para mitigar los riesgos de infección por KPC en la UCI neonatal. Además, los mecanismos genéticos de la resistencia a KPC se centran básicamente en mutaciones y eventos de transferencia horizontal de genes. **Consideraciones finales:** Los patógenos que tienen características de resistencia, como *Klebsiella pneumoniae*, representan un desafío importante para la terapia antimicrobiana y la seguridad del paciente en entornos hospitalarios. Al comprender los hallazgos bibliográficos, se observa una preocupante tendencia hacia el aumento de la resistencia a los antibióticos, especialmente cuando se dirigen a bacterias pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, como en el caso de los carbapenémicos, que a menudo se consideran la última línea de defensa en el tratamiento de infecciones bacterianas.

4460

Palabras clave: Enterobacterias. Unidad de tratamiento intensivo. Resistencia antibiótica. Infección hospitalaria. Neonatos.

1 INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana a antimicrobianos é um dos desafios mais observados na área clínico-hospitalar (OLIVEIRA et al., 2015; ARHOUNE et al., 2021). Dentre os diversos microrganismos presentes em ambientes nosocomiais, *Klebsiella pneumoniae* tem emergido como uma ameaça preocupante, em decorrência de sua capacidade em desenvolver resistência a diversos tipos de antibióticos, como os carbapenêmicos, o que resulta na produção da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) (SOUZA; ROQUE-BORDA; PAVAN, 2022)

Normalmente, a referida classe antimicrobiana é empregada como último recurso contra infecções bacterianas. Este cenário é ainda mais crítico quando se considera seu impacto em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), onde recém-nascidos prematuros e debilitados estão mais suscetíveis a infecções (RIBEIRO; NASCIMENTO, 2022).

As UTINs representam um ambiente crucial para o cuidado de recém-nascidos prematuros e gravemente enfermos, onde a administração de antimicrobianos é indispensável. No entanto, a disseminação de cepas produtoras da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) tem se destacado como um crescente desafio, o que compromete a eficácia dos tratamentos antibióticos e eleva as taxas de morbimortalidade nesses cenários (NUNES, 2023). Normalmente os quadros patológicos são atrelados à infecções do trato urinário. A KPC, uma β -lactamase de espectro estendido, confere resistência aos carbapenêmicos, o que representa uma vantagem adaptativa a cepas de *Klebsiella pneumoniae* e outras *Enterobacteriaceae*, e exige abordagens inovadoras de prevenção e controle de infecções (SANTOS; MARTINS, 2019).

O aumento da resistência a carbapenêmicos em UTINs é o resultado de uma interação complexa entre a exposição prolongada a antimicrobianos de amplo espectro, a disseminação de cepas resistentes no ambiente hospitalar e a vulnerabilidade imunológica dos neonatos. A disseminação do KPC nas UTIs neonatais representa um problema complexo de saúde pública, exigindo aprofundamento na compreensão de suas características e dinâmicas (FIGUEIRAL; FARIA, 2014; MIJAC et al., 2022).

4461

O objetivo deste estudo é compreender os principais mecanismos de resistência associados à bactéria *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em unidades de tratamento intensivo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 *Klebsiella pneumoniae* EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL

A presença de *Klebsiella pneumoniae* em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) constitui um desafio significativo para a assistência neonatal, dada a sua associação com infecções de início precoce e tardio, que levam a complicações graves em recém-nascidos prematuros ou com baixo peso ao nascer (SANTOS; MARITNS, 2019). Esta bactéria gram-negativa, pertencente à família *Enterobacteriaceae*, e apresenta uma capacidade intrínseca de adquirir mecanismos de resistência a antimicrobianos, o que a torna particularmente preocupante em ambientes hospitalares (RESENDE et al., 2015). A transmissão nosocomial de cepas resistentes de *K. pneumoniae* em UTINs pode ocorrer através de diversas vias, incluindo as

mãos dos profissionais de saúde, equipamentos e ambientes contaminados (MUKHERJEE et al., 2021).

Um dos fatores de virulência que contribui para a patogenicidade de *K. pneumoniae* em UTINs é a produção de fatores de colonização e adesão, como fímbrias e adesinas, que facilitam a fixação da bactéria nas superfícies celulares epiteliais e a formação de biofilmes (DING et al., 2019). Adicionalmente, a capacidade de *K. pneumoniae* em produzir cápsulas de polissacarídeos contribui para a resistência a mecanismos de defesa do hospedeiro e para a evasão do sistema imunológico. Essa combinação de fatores de virulência pode potencializar a colonização e subsequente invasão de tecidos, aumentando o risco de infecções sistêmicas em neonatos vulneráveis (FLANNERY et al., 2022).

Entre as principais manifestações clínicas associadas a esta bactéria, destacam-se as infecções do trato urinário, sepse neonatal e pneumonia. Além disso, a propensão da *Klebsiella pneumoniae* à formação de biofilme em dispositivos médicos, como cateteres urinários e intravenosos, amplifica o risco de infecções hospitalares (MULANI; ESKAPE, 2019; ZARRAS et al., 2023).

No entanto, é importante ressaltar que a variabilidade genética dentro da espécie *K. pneumoniae* também pode resultar em perfis de virulência distintos entre as cepas. Tipagens moleculares têm demonstrado a diversidade genética de *K. pneumoniae* em UTINs, com a identificação de diferentes clones e plasmídeos de resistência. Essa diversidade pode ter implicações clínicas significativas, o que afeta a gravidade das infecções, a resposta aos tratamentos, e as estratégias de prevenção (HAN et al., 2020).

A prevenção da disseminação de *K. pneumoniae* em UTINs é essencial e requer a implementação rigorosa de medidas de controle de infecção, incluindo a higienização adequada das mãos, a limpeza e desinfecção regular de equipamentos e superfícies, bem como a adoção de precauções de contato ao lidar com pacientes colonizados ou infectados. Além disso, a vigilância epidemiológica ativa e a rastreabilidade de cepas resistentes são cruciais para identificar e controlar surtos em tempo hábil (BAEK et al., 2020). Por sua vez, o tratamento eficaz de infecções por *Klebsiella pneumoniae* em UTINs requer uma abordagem multidisciplinar e cuidadosa seleção de agentes antimicrobianos. No entanto, a crescente prevalência de cepas resistentes a múltiplos fármacos tem complicado significativamente as opções terapêuticas (ZARRAS et al., 2023).

2.2 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DE *Klebsiella pneumoniae* CARBAPENEMASE

A disseminação global de cepas de *Klebsiella pneumoniae* portadoras do gene KPC, responsável pela produção da enzima KPC, tem suscitado sérias preocupações no cenário da saúde pública. A enzima pertence à classe das carbapenemases de classe A, que se caracteriza pela capacidade de hidrolisar carbapenêmicos, o que confere resistência a uma ampla gama de antibióticos β -lactâmicos de última geração. Essa enzima se destaca por sua eficiência na inativação de carbapenêmicos, tornando-se um mecanismo de resistência de particular relevância clínica (SANTOS; MARTINS, 2019; NUNES, 2023).

Além da KPC, a resistência a carbapenêmicos em *Klebsiella pneumoniae* pode ser mediada por outras classes de carbapenemases, como as metalo- β -lactamases (MBLs), de classe B; e as serina-carbapenemases, de classe C. As MBLs, incluindo *New Delhi Metallo- β -lactamase* (NDM), *Verona integron-encoded MBL* (VIM) e *Imipenem-resistant* (IMP), representam uma ameaça adicional, uma vez que são capazes de hidrolisar carbapenêmicos por meio da ativação de íons metálicos (FLANNERY et al., 2022). Já as serina-carbapenemases, como a OXA-48-like, têm sido cada vez mais relatadas em cepas de *K. pneumoniae*, acrescentando complexidade ao panorama da resistência (HASSUNA et al., 2020; MIJAC et al., 2022).

4463

A estrutura tridimensional da KPC revela uma conformação ativa que facilita a acomodação e subsequente hidrólise dos antibióticos. O sítio ativo estendido permite uma interação otimizada com os substratos, o que confere à enzima uma eficácia notável na degradação de carbapenêmicos. Adicionalmente, a KPC exibe um amplo espectro de atividade, incluindo a capacidade de hidrolisar cefalosporinas e outros β -lactâmicos, ampliando ainda mais seu potencial de resistência (AIRES et al., 2020; HOBSON et al., 2022).

Além dos mecanismos intrínsecos à KPC, a resistência de cepas de *Klebsiella pneumoniae* a carbapenêmicos também pode ser atribuída à presença de porinas impermeáveis na membrana externa, como a OmpK35 e a OmpK36, que dificultam a entrada dos antibióticos na célula bacteriana. Mutações em sistemas de transporte de efluxo, como o complexo AcrAB-TolC, têm sido identificadas como contribuintes adicionais para a resistência a carbapenêmicos (KHALIFA et al., 2021).

A disseminação de genes de resistência, que também abrange KPC, é frequentemente mediada por plasmídeos, o que facilita a transferência horizontal entre diferentes linhagens bacterianas. A mobilidade genética desses elementos ressalta a importância da vigilância epidemiológica e da implementação de medidas de controle para conter a disseminação de cepas

resistentes em ambientes clínicos (SANTOS; MARITNS, 2019; RIBEIRO; NASCIMENTO, 2022).

A dinâmica evolutiva da KPC é uma faceta crucial na compreensão da disseminação da resistência (HAN et al., 2020). Observa-se a emergência de novos alelos da KPC ao longo do tempo, que confere diferentes perfis de resistência aos hospedeiros bacterianos. Essa evolução é frequentemente atribuída a eventos de recombinação genética e mutações pontuais, o que indica a notável adaptabilidade desta enzima à pressão seletiva exercida pelos antimicrobianos (DING et al., 2019).

A coexistência de diferentes mecanismos de resistência em uma única cepa de *K. pneumoniae*, conhecida como resistência combinada, apresenta um desafio adicional no tratamento de infecções. A presença simultânea de KPC com outras enzimas carbapenemases ou mecanismos de resistência, como por exemplo, a produção de β -lactamases de espectro estendido (ESBLs), pode resultar em perfis de resistência ainda mais complexos e limitar ainda mais as opções terapêuticas disponíveis (RIWU; EFFENDI; RANTAM, 2020).

3.3 PREVENÇÃO DE INFECÇÃO POR *Klebsiella pneumoniae* CARBAPENEMASE EM UTIN

4464

A prevenção de infecções por *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em UTINs é de extrema importância, dada a vulnerabilidade dos recém-nascidos a infecções bacterianas (NUNES et al., 2023). A adoção de estratégias rigorosas de controle de infecção desempenha um papel fundamental na redução da incidência de infecções associadas à KPC nessas unidades. Uma das medidas mais essenciais é a implementação de práticas de higiene das mãos eficazes entre os profissionais de saúde que atuam em UTIN. A lavagem das mãos com água e sabão, ou o uso de soluções alcoólicas, é crucial para interromper a transmissão nosocomial de KPC. Profissionais de saúde devem ser treinados e constantemente lembrados da importância desta prática (MIJAC et al., 2022).

Além disso, a triagem ativa de pacientes admitidos na UTIN para identificação de portadores assintomáticos de KPC é uma estratégia valiosa. Isolamento e precauções de contato devem ser implementados para pacientes colonizados ou infectados, evitando a disseminação do patógeno para outros recém-nascidos. A rápida identificação e isolamento de portadores são medidas cruciais para conter a propagação da resistência (PETROSILLO; TAGLIETTI; GRANATA, 2019).

Nota-se também que a limpeza e desinfecção adequadas de equipamentos e superfícies na UTIN são elementos importantes na prevenção de infecções por KPC. A utilização de desinfetantes eficazes contra *Klebsiella pneumoniae* e a manutenção de práticas de limpeza regular são estratégias eficazes para reduzir o risco de contaminação ambiental. A atenção aos detalhes na limpeza de áreas de alto toque, como maçanetas e interruptores de luz, é particularmente importante (KARAIKOS; GIAMARELLOU, 2020; PULINGAM et al., 2022).

Além das medidas diretas de prevenção, é necessário estabelecer um sistema adequado de monitoramento e vigilância epidemiológica para rastrear e responder a possíveis surtos de infecções por *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase nestes ambientes hospitalares. A detecção precoce de casos e a identificação de cepas resistentes são passos fundamentais para conter a disseminação do patógeno. Isso pode ser alcançado por meio da implementação de protocolos de vigilância ativa e do estabelecimento de um sistema de notificação eficaz (MULANI; ESKAPE, 2019; WYRES et al., 2020).

Além disso, a genotipagem das cepas de KPC isoladas pode fornecer informações cruciais sobre a origem e a disseminação do patógeno na UTIN. Técnicas como a eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE) e a sequenciamento de nova geração (NGS) permitem a análise de padrões de similaridade genética entre as cepas, o que pode revelar possíveis fontes de contaminação e rotas de transmissão (WYRES et al., 2020; KHALIFA et al., 2021).

4465

Aliado à abordagem genética, a implementação de políticas de antimicrobianos e o estabelecimento de comitês de controle de infecção são ferramentas cruciais na prevenção de infecções por KPC em UTINs. Estas políticas devem incluir a restrição e monitoramento do uso de antimicrobianos de amplo espectro, como carbapenêmicos, para evitar o desenvolvimento de resistência. A revisão regular das prescrições e o ajuste das terapias conforme os resultados de culturas e testes de susceptibilidade são práticas essenciais (PULINGAM et al., 2022).

CONCLUSÃO

A presente revisão da literatura sobre o perfil de resistência de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em UTINs destaca a relevância desse tema no campo da saúde. A resistência do KPC representa um desafio significativo para a terapia antibiótica e a segurança dos recém-nascidos. A prevalência do microrganismo nestes ambientes está associada a múltiplos fatores, o que inclui a exposição a antibióticos de amplo espectro, procedimentos invasivos e a presença de pacientes colonizados ou infectados. Portanto, o perfil de resistência de *K. pneumoniae* é um

desafio complexo que requer atenção constante e esforços multidisciplinares para mitigar seus impactos na saúde neonatal.

REFERÊNCIAS

1. AIRES, Caio Augusto Martins et al. Population structure of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from surveillance rectal swabs in Brazil. **Microbial Drug Resistance**, v. 26, n. 6, p. 652-660, 2020.
2. ARHOUNE, Btissam et al. Intense intestinal carriage and subsequent acquisition of multidrug-resistant enterobacteria in neonatal intensive care unit in Morocco. **PLoS One**, v. 16, n. 6, p. 1 - 13, 2021.
3. BAEK, Eun-Hwa et al. Successful control of an extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* ST307 outbreak in a neonatal intensive care unit. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 166, p. 1-8, 2020.
4. DING, Yijun et al. Systematic review of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* causing neonatal sepsis in China. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, v. 18, n. 1, p. 1-8, 2019.
5. FIGUEIRAL, Angélica Cardoso Damaceno; FARIA, Maria Graciela Iecher. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase: um problema sem solução. **Braz J Surg Clin Res**, v. 9, n. 1, p. 45-48, 2014.
6. FLANNERY, Dustin D. et al. Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management. **Pediatric research**, v. 91, n. 2, p. 380-391, 2022.
7. HAN, Renru et al. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolated from adult and children patients in China. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 10, n. 314, p. 1 - 8, 2020.
8. HASSUNA, Noha A. et al. Extensively-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* recovered from neonatal sepsis cases from a major NICU in Egypt. **Frontiers in microbiology**, v. 11, p. 1 -11, 2020.
9. HOBSON, Claire Amaris et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase variants resistant to ceftazidime-avibactam: an evolutionary overview. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 66, n. 9, p. 1 -18, 2022.
10. KARAIKOS, Ilias; GIAMARELLOU, Helen. Carbapenem-sparing strategies for ESBL producers: when and how. **Antibiotics**, v. 9, n. 2, p. 1 - 23, 2020.
11. KHALIFA, Sara M. et al. β -lactam resistance associated with β -lactamase production and porin alteration in clinical isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae*. **PLoS One**, v. 16, n. 5, p. 1 - 22, 2021.
12. MIJAC, Vera et al. Intestinal Colonization of Preterm Neonates with Carbapenem Resistant Enterobacteria at Hospital Discharge. **Antibiotics**, v. 12, n. 2, p. 1 - 12, 2023.
13. MUKHERJEE, Subhankar et al. Neonatal sepsis: the impact of carbapenem-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. 1 -25, 2021.
14. MULANI, Mansura S. et al. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 1 - 24, 2019.
15. NUNES, Matheus Kruschewsky de Meireles. RESISTÊNCIA BACTERIANA POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE CARBAPENEMASE (KPC) EM AMBIENTE HOSPITALAR. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 5, p. 2765-2776, 2023.

16. OLIVEIRA, M. S. et al. Treatment of KPC-producing *Enterobacteriaceae*: suboptimal efficacy of polymyxins. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 2, p. 1 - 7, 2015.
17. PETROSILLO, Nicola; TAGLIETTI, Fabrizio; GRANATA, Guido. Treatment options for colistin resistant *Klebsiella pneumoniae*: present and future. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 7, p. 934, 2019.
18. PULINGAM, Thiruchelvi et al. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 170, p. 1 - 18, 2022.
19. RESENDE, J. P. et al. Infecção e Colonização por Bactéria Produtora de Carbapenemase em Pacientes de um Hospital Terciário: Caracterização Clínica e Epidemiológica. **Revista Médica da UFPR**, v. 2, n. 3, p. 113-117, 2015.
20. RIBEIRO, Davi; NASCIMENTO, Júlia. Prevalência de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva. **Anais do 24º Simpósio de TCC do Centro Universitário ICESP**, v. 24, p. 84 - 94, 2022.
21. RIWU, Katty Hendriana Priscilia; EFFENDI, Mustofa Helmi; RANTAM, Fedik Abdul. A Review of Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) Producing *Klebsiella pneumoniae* and Multidrug Resistant (MDR) on Companion Animals. **Systematic Reviews in Pharmacy**, v. 11, n. 7, p. 270 - 277, 2020.
22. SOUZA, Guilherme da Costa; ROQUE-BORDA, Cesar Augusto; PAVAN, Fernando R. Beta-lactam resistance and the effectiveness of antimicrobial peptides against KPC-producing bacteria. **Drug Development Research**, v. 83, n. 7, p. 1534-1554, 2022.
23. SANTOS, Paulo Cesar Ferreira; MARTINS, Maria Joana de Lima. Infecções relacionadas à assistência à saúde na UTI neonatal: uma revisão integrativa. **Revista H-Tec Humanidades e Tecnologia**, v. 3, n. 2, p. 164-191, 2019.
24. WYRES, Kelly L. et al. Genomic surveillance for hypervirulence and multi-drug resistance in invasive *Klebsiella pneumoniae* from South and Southeast Asia. **Genome medicine**, v. 12, p. 1-16, 2020.
25. ZARRAS, Charalampos et al. Neonatal Bloodstream Infection with Ceftazidime-Avibactam-Resistant bla KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Carrying bla VEB-25. **Antibiotics**, v. 12, n. 8, p. 1 -11, 2023.