

PRINCIPAIS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS DA *Klebsiella pneumoniae*

Isaac moura Araújo¹;

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA.

<http://lattes.cnpq.br/4804278307317640>

Marta Regina Kerntopf²;

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA.

<http://lattes.cnpq.br/9077694744752087>

Ângella Eduarda da Silva Sousa³;

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA.

<http://lattes.cnpq.br/9167951815628224>

Mateus Ricardo da Silva⁴;

DDS, pós-graduando em Endodontia da Faculdade CECAPE.

Diógenes de Queiroz Dias⁵;

Doutor em Etnobiologia e Conservação da natureza - UFRPE.

<http://lattes.cnpq.br/0633553329436477>

Nelio Barreto Vieira⁶;

Departamento de Medicina, Universidade Federal do Cariri-UFCA.

<http://lattes.cnpq.br/1710661429430020>

Patrícia Rosane Leite de Figueiredo⁷;

Departamento de Medicina, Universidade Federal do Cariri-UFCA.

<http://lattes.cnpq.br/5252915507389120>

Andrezza Cristina Moura dos Santos⁸;

DDS, MsC, Phd, Docente do Curso de Odontologia da Faculdade CECAPE.

<http://lattes.cnpq.br/9453061133052497>

Alex Sousa Borges⁹;

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA.

<http://lattes.cnpq.br/1812623592556034>

Daniel Sampaio Alves¹⁰;

Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Regional do Cariri-URCA.

<http://lattes.cnpq.br/5327965333682707>

Luís Pereira de Moraes¹¹;

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA.

<http://lattes.cnpq.br/3425970032144286>

Anita Oliveira Brito Pereira Bezerra Martins¹².

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA.

<http://lattes.cnpq.br/1256452602214240>

RESUMO: *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria Gram-negativa, encapsulada, associada a infecções hospitalares graves devido à sua capacidade de formar biofilmes e desenvolver resistência a múltiplos antibióticos. Seus fatores de virulência incluem uma cápsula protetora, adesinas e sistemas de secreção que promovem a colonização e evasão do sistema imunológico. Os principais mecanismos de resistência envolvem a produção de beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs), carbapenemases como KPC e NDM, modificação de lipopolissacarídeos e bombas de efluxo, tornando o tratamento das infecções desafiador. A disseminação de genes de resistência é facilitada por transferência genética horizontal, aumentando a ameaça à saúde pública. Estratégias de controle incluem medidas rigorosas de prevenção hospitalar, uso racional de antibióticos e desenvolvimento de novas terapias.

PALAVRAS-CHAVE: Carbapenemases. Virulência. Multirresistência.

MAIN MECHANISMS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN *Klebsiella pneumoniae*

ABSTRACT: *Klebsiella pneumoniae* is a Gram-negative, encapsulated bacterium associated with serious hospital-acquired infections due to its ability to form biofilms and develop resistance to multiple antibiotics. Its virulence factors include a protective capsule, adhesins, and secretion systems that promote colonization and evasion of the immune system. The main resistance mechanisms involve the production of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), carbapenemases such as KPC and NDM, lipopolysaccharide modification, and efflux pumps, making treatment of infections challenging. The spread of resistance genes is facilitated by horizontal gene transfer, increasing the threat to public health. Control strategies include rigorous hospital prevention measures, rational use of antibiotics, and development of new therapies.

KEYWORDS: Carbapenemases. Virulence. Multidrug resistance.

1. Biologia e Estrutura de *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae é uma bactéria Gram-negativa, encapsulada, pertencente à família Enterobacteriaceae, comumente encontrada no trato gastrointestinal de humanos e animais. Seu formato é de bacilo (forma de bastonete), e a presença de uma cápsula espessa, formada por polissacarídeos capsulares, é um dos fatores de virulência mais significativos. A cápsula protege a bactéria da fagocitose e dos ataques do sistema imunológico, promovendo a sobrevivência da bactéria no hospedeiro (Bastidas-Caldes *et al.*, 2023; Cools *et al.*, 2018; Nguyen *et al.*, 2015).

A estrutura da parede celular de *K. pneumoniae*, característica de bactérias Gram-negativas, é composta por uma fina camada de peptidoglicano entre a membrana citoplasmática e uma membrana externa. Essa última contém lipopolissacarídeos (LPS), que desempenham um papel importante na resposta imune do hospedeiro. O LPS é uma potente endotoxina e um dos principais mediadores da inflamação associada a infecções por

K. pneumoniae. A estrutura do LPS contribui para a resistência à ação de vários antibióticos e está envolvida em respostas imunológicas intensas, podendo levar a quadros graves de sepse (Brandenburg *et al.*, 2023; Bulati *et al.*, 2021; Choi *et al.*, 2024).

A habilidade de *K. pneumoniae* de sobreviver em ambientes hospitalares e de colonizar superfícies é intensificada pela produção de biofilmes. Estes biofilmes consistem em comunidades de células bacterianas embebidas em uma matriz extracelular que oferece proteção contra agentes antimicrobianos e permite à bactéria sobreviver por longos períodos em dispositivos médicos e outros materiais hospitalares. Essa característica é fundamental para a disseminação de infecções associadas a cuidados médicos, como pneumonias e infecções do trato urinário em pacientes com cateteres (Andersen *et al.*, 2022; de Oliveira Júnior; Franco, 2020).

2. Mecanismos de Resistência em *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae desenvolveu vários mecanismos de resistência que dificultam significativamente o tratamento de infecções, tornando-se uma das principais ameaças no cenário das infecções hospitalares. A capacidade de desenvolver e adquirir resistência a antibióticos deriva de sua plasticidade genética, incluindo a aquisição de genes de resistência através de plasmídeos, transposons e integrons. Esse processo facilita a transferência horizontal de genes de resistência entre bactérias e gera uma variedade de mecanismos de defesa contra diferentes classes de antibióticos, como beta-lactâmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e polimixinas (de Oliveira Júnior; Franco, 2020; Sabbagh *et al.*, 2021).

2.1 Resistência a Beta-lactâmicos

Beta-lactâmicos, como penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos, são uma das classes mais utilizadas de antibióticos para tratar infecções bacterianas. Eles agem inibindo a síntese da parede celular bacteriana, interferindo na transpeptidação, uma etapa essencial para a formação de ligações cruzadas no peptidoglicano, o que enfraquece a estrutura celular. Em resposta, *K. pneumoniae* desenvolveu múltiplos mecanismos para inativar esses antibióticos, principalmente por meio da produção de enzimas beta-lactamases (Gokmen *et al.*, 2016; Kumar *et al.*, 2022; Venkata; Ellebrecht; Tripathi, 2021).

2.1.1 Produção de Beta-lactamases de Espectro Ampliado (ESBL)

As beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs) são enzimas que hidrolisam antibióticos beta-lactâmicos de amplo espectro, como cefalosporinas de terceira e quarta gerações e monobactâmicos. Essas enzimas, como a TEM, SHV e CTX-M, atuam clivando o anel beta-lactâmico, inativando o antibiótico antes que ele alcance seu alvo. Cepas de *K. pneumoniae* portadoras de ESBLs são resistentes a uma gama ampla de beta-lactâmicos, exceto aos carbapenêmicos, o que restringe as opções terapêuticas. A prevalência de ESBLs está associada ao uso extensivo de cefalosporinas, exercendo uma pressão seletiva que favorece a disseminação desses genes (Bajpai *et al.*, 2017; El Aila; Al Laham; Ayes,

2023; Mansury *et al.*, 2016).

2.1.2 Produção de Carbapenemases

Os carbapenêmicos são considerados antibióticos de última linha contra infecções graves por bactérias multirresistentes, mas *K. pneumoniae* desenvolveu resistência a essa classe por meio da produção de carbapenemases, enzimas que hidrolisam carbapenêmicos e outros beta-lactâmicos. As carbapenemases incluem as enzimas KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase), OXA-48 e VIM (Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase) (Lai; Yu, 2021; Sarowska *et al.*, 2022).

KPC: Identificada inicialmente em *K. pneumoniae*, a KPC é uma das carbapenemases mais prevalentes. Essa enzima é codificada por genes plasmidiais e se espalha facilmente entre diferentes cepas bacterianas. Estudos mostram que cepas produtoras de KPC apresentam altos níveis de resistência a vários antibióticos, sendo um dos principais fatores de disseminação da resistência a carbapenêmicos (Calia *et al.*, 2017; Lee; Choi, 2021; Sarowska *et al.*, 2022).

NDM: Outra carbapenemase amplamente disseminada, a NDM confere resistência não só aos carbapenêmicos, mas também a outras classes de antibióticos, como aminoglicosídeos e fluoroquinolonas, dificultando ainda mais o tratamento. A NDM é especialmente prevalente em cepas provenientes da Índia e do Paquistão, mas tem se espalhado globalmente, impulsionada pela mobilidade de genes em plasmídeos (Botelho *et al.*, 2020; Pesesky *et al.*, 2015).

A presença dessas enzimas, associada à facilidade de transferência gênica horizontal, torna *K. pneumoniae* um patógeno particularmente problemático em ambientes hospitalares, onde o uso de carbapenêmicos é comum (Element *et al.*, 2023).

2.2 Resistência a Aminoglicosídeos

Aminoglicosídeos, como a gentamicina, tobramicina e amicacina, são utilizados para tratar infecções graves causadas por bactérias Gram-negativas. Eles atuam ao se ligar ao ribossomo bacteriano, interferindo na síntese proteica e causando a morte celular. No entanto, *K. pneumoniae* desenvolveu resistência a essa classe de antibióticos por meio de mecanismos enzimáticos, modificadores de ribossomos e sistemas de efluxo (Bassenden *et al.*, 2016; Dou *et al.*, 2023).

2.2.1 Enzimas Modificadoras de Aminoglicosídeos

A resistência a aminoglicosídeos em *K. pneumoniae* é predominantemente mediada por enzimas que alteram a estrutura do antibiótico, impedindo sua ligação ao ribossomo. Essas enzimas incluem: **Acetiltransferases:** Essas enzimas acetilam grupos amins dos aminoglicosídeos, reduzindo sua afinidade pelo ribossomo. **Fosfotransferases:** Essas enzimas adicionam grupos fosfato aos aminoglicosídeos, inativando o antibiótico. **Nucleotidiltransferases:** Essas enzimas adicionam nucleotídeos ao aminoglicosídeo,

interferindo na ação do fármaco (Bassenden *et al.*, 2016).

Esses genes de resistência são frequentemente localizados em plasmídeos, o que facilita a disseminação entre diferentes cepas e espécies bacterianas (Bassenden *et al.*, 2016).

2.3 Resistência a Fluoroquinolonas

Fluoroquinolonas, como ciprofloxacina e levofloxacina, são antibióticos bactericidas que inibem as enzimas DNA girase e topoisomerase IV, essenciais para a replicação e transcrição do DNA. A resistência a fluoroquinolonas em *K. pneumoniae* ocorre principalmente devido a mutações nos genes que codificam essas enzimas e à presença de bombas de efluxo (Antunes *et al.*, 2015; Valenzuela *et al.*, 2020).

2.3.1 Mutações nas Enzimas DNA Girase e Topoisomerase IV

As mutações nos genes *gyrA* e *parC*, que codificam, respectivamente, a DNA girase e a topoisomerase IV, alteram a conformação dessas enzimas, diminuindo a afinidade pelo antibiótico. Essas mutações são altamente prevalentes em cepas de *K. pneumoniae* que apresentam resistência a fluoroquinolonas e frequentemente surgem após o uso prolongado desses antibióticos (Geisinger *et al.*, 2019; Nguyen *et al.*, 2018).

2.3.2 Bombas de Efluxo

As bombas de efluxo são proteínas de membrana que expulsam o antibiótico do interior da célula, reduzindo sua concentração intracelular e impedindo sua ação. Em *K. pneumoniae*, bombas de efluxo como a AcrAB-TolC desempenham um papel importante na resistência a fluoroquinolonas. Essas bombas são reguladas por genes que podem ser ativados em resposta à presença de fluoroquinolonas, aumentando a resistência em ambientes com alta concentração do antibiótico (Langevin; El Meouche; Dunlop, 2020; Sturge *et al.*, 2019).

2.4 Resistência a Polimixinas

As polimixinas, como a colistina e a polimixina B, são antibióticos de última linha usados contra infecções causadas por bactérias Gram-negativas multirresistentes, incluindo *K. pneumoniae*. Esses antibióticos interagem com os lipopolissacarídeos (LPS) da membrana externa, desestabilizando a membrana e causando a morte celular. Contudo, *K. pneumoniae* desenvolveu resistência a polimixinas principalmente por meio de modificações no LPS e pela aquisição de genes específicos (Lu *et al.*, 2023; Mohapatra; Dwibedy; Padhy, 2021).

2.4.1 Modificação do Lipopolissacarídeo (LPS)

A modificação do LPS ocorre pela adição de grupos catiônicos, como fosfoetanolamina, aos lipopolissacarídeos. Esse processo reduz a afinidade das polimixinas pela membrana externa e é mediado por genes reguladores como *phoP/phoQ* e *pmrA/pmrB*, que respondem

a estímulos ambientais, ativando a expressão de enzimas responsáveis pela modificação do LPS (Guo *et al.*, 2022; Hong; Chen; Groisman, 2018).

2.4.1 Gene mcr-1

O gene *mcr-1*, que confere resistência a colistina, foi descoberto inicialmente em isolados de *Escherichia coli* e, posteriormente, identificado em *K. pneumoniae*. Esse gene é carregado em plasmídeos, o que permite sua transferência entre diferentes cepas e espécies bacterianas, contribuindo para a disseminação da resistência a polimixinas. Essa descoberta gerou grande preocupação devido ao impacto na eficácia de um dos últimos recursos terapêuticos contra infecções por Gram-negativos multirresistentes (Liu *et al.*, 2023; Quan *et al.*, 2017; Xu *et al.*, 2022).

3. Atividades Biológicas e Virulência de *Klebsiella pneumoniae*

3.1 Fatores de Virulência

Klebsiella pneumoniae apresenta vários fatores de virulência que contribuem para sua patogenicidade, incluindo a cápsula, adesinas e sistemas de secreção. A cápsula de polissacarídeos é o principal fator de virulência, protegendo a bactéria contra a fagocitose e permitindo a colonização e proliferação no hospedeiro. Além disso, *K. pneumoniae* possui adesinas de superfície, que facilitam a aderência às células do hospedeiro e às superfícies de dispositivos médicos, permitindo a formação de biofilmes e aumentando sua capacidade de causar infecções persistentes (Gomes *et al.*, 2021; Pertics *et al.*, 2021).

O sistema de secreção tipo VI é outro fator de virulência relevante, que permite a exportação de proteínas tóxicas diretamente nas células do hospedeiro ou em outras bactérias competidoras. Este sistema é utilizado tanto para a sobrevivência em ambientes competitivos quanto para a evasão do sistema imunológico, contribuindo para a virulência em infecções severas, como pneumonias e infecções de corrente sanguínea em pacientes imunocomprometidos (Hachani; Wood; Filloux, 2016; Singh; Kumari, 2023).

3.2 Formação de Biofilmes

A formação de biofilmes é um dos principais fatores que aumentam a capacidade de *Klebsiella pneumoniae* de persistir em ambientes hospitalares e em dispositivos médicos. Biofilmes são estruturas multicelulares onde as bactérias compartilham recursos e se protegem contra o sistema imunológico e antibióticos. Em *K. pneumoniae*, a formação de biofilmes é facilitada por fatores de adesão e pela produção de uma matriz extracelular que protege as células internas contra condições adversas (Guerra *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2020).

Estudos indicam que biofilmes formados por *K. pneumoniae* em dispositivos médicos, como cateteres e ventiladores, estão associados a infecções persistentes e difíceis de tratar, que frequentemente requerem a remoção do dispositivo para o controle da infecção. A capacidade de formar biofilmes, juntamente com a resistência a múltiplos antibióticos, torna as infecções hospitalares causadas por *K. pneumoniae* um grande desafio para os

profissionais de saúde (Chung, 2016; Vogel *et al.*, 2024).

4. Implicações Clínicas e Terapêuticas

4.1 Abordagens Terapêuticas e Desafios

O tratamento de infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae* resistente a múltiplos fármacos é um desafio devido à resistência a antibióticos comuns, incluindo beta-lactâmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e, em alguns casos, polimixinas. A presença de mecanismos de resistência combinados frequentemente requer o uso de terapias combinadas e de drogas de última linha, como colistina e tigeciclina, para o controle efetivo das infecções (Płusa, 2019).

No entanto, a toxicidade e os efeitos adversos dessas terapias de última linha limitam seu uso, especialmente em pacientes debilitados. Além disso, a emergência de cepas resistentes a polimixinas e carbapenêmicos evidencia a necessidade de desenvolvimento de novos antibióticos e de estratégias terapêuticas alternativas, como terapias baseadas em bacteriófagos, uso de inibidores de beta-lactamase e o desenvolvimento de vacinas contra *K. pneumoniae* (De Oliveira *et al.*, 2020; Lu *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

Klebsiella pneumoniae é um patógeno notoriamente resistente, associado a infecções hospitalares graves e à rápida disseminação de genes de resistência, como os genes de carbapenemases (KPC) e ESBL, que inativam antibióticos essenciais para o tratamento clínico. A presença de fatores de resistência, como as beta-lactamases, e a produção de biofilmes reforçam a dificuldade em tratar infecções causadas por essa bactéria. A capacidade de adquirir e transmitir elementos genéticos de resistência, inclusive por transferência horizontal, torna *K. pneumoniae* uma ameaça significativa à saúde pública. O controle de infecções por *K. pneumoniae* requer abordagens combinadas, incluindo vigilância rigorosa, medidas de controle em hospitais, desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos e uso criterioso dos antibióticos existentes para evitar a expansão de cepas multirresistentes.

REFERÊNCIAS

- ANDERSEN, Marissa Jeme *et al.* Inhibiting host-protein deposition on urinary catheters reduces associated urinary tract infections. **Elife**, [s. l.], v. 11, p. e75798, 2022.
- ANTUNES, Nuno T *et al.* Mechanisms involved in quinolone resistance in *Mycoplasma mycoides* subsp. *capri*. **The Veterinary Journal**, [s. l.], v. 204, n. 3, p. 327–332, 2015.
- BAJPAI, Trupti *et al.* Prevalence of TEM, SHV, and CTX-M Beta-Lactamase genes in the urinary isolates of a tertiary care hospital. **Avicenna journal of medicine**, [s. l.], v. 7, n. 01, p. 12–16, 2017.
- BASSENDEN, Angelia V *et al.* Structural analysis of the tobramycin and gentamicin clinical resistome reveals limitations for next-generation aminoglycoside design. **ACS chemical biology**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 1339–1346, 2016.

BASTIDAS-CALDES, Carlos *et al.* Colistin resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in humans and backyard animals in Ecuador. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [s. l.], v. 47, p. e48, 2023.

BOTELHO, João *et al.* Comprehensive genome data analysis establishes a triple whammy of carbapenemases, ICEs and multiple clinically relevant bacteria. **Microbial genomics**, [s. l.], v. 6, n. 10, p. e000424, 2020.

BRANDENBURG, Klaus *et al.* A Comparison between SARS-CoV-2 and Gram-Negative Bacteria-Induced Hyperinflammation and Sepsis. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 20, p. 15169, 2023.

BULATI, M *et al.* ***Klebsiella pneumoniae* lipopolysaccharides serotype O2afg induce poor inflammatory immune responses ex vivo.** **Microorganisms** 2021; **9**: 1317. [S. l.: s. n.], 2021.

CAI, Shiqi *et al.* The correlation between intestinal colonization and infection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, [s. l.], 2024.

CALIA, Carla *et al.* Carbapenemases-producing *Klebsiella pneumoniae* in hospitals of two regions of Southern Italy. **Apmis**, [s. l.], v. 125, n. 5, p. 491–498, 2017.

CHOI, Jessica K *et al.* Deeply branching *Bacillota* species exhibit atypical Gram-negative staining. **Microbiology spectrum**, [s. l.], v. 12, n. 10, p. e00732-24, 2024.

CHUNG, Pooi Yin. The emerging problems of *Klebsiella pneumoniae* infections: carbapenem resistance and biofilm formation. **FEMS microbiology letters**, [s. l.], v. 363, n. 20, p. fnw219, 2016.

COOLS, F *et al.* *Streptococcus pneumoniae* galU gene mutation has a direct effect on biofilm growth, adherence and phagocytosis in vitro and pathogenicity in vivo. **Pathogens and disease**, [s. l.], v. 76, n. 7, p. fty069, 2018.

DE OLIVEIRA, David M P *et al.* Repurposing a neurodegenerative disease drug to treat Gram-negative antibiotic-resistant bacterial sepsis. **Science translational medicine**, [s. l.], v. 12, n. 570, p. eabb3791, 2020.

DE OLIVEIRA JÚNIOR, Nelson G; FRANCO, Octávio L. Promising strategies for future treatment of *Klebsiella pneumoniae* biofilms. **Future Microbiology**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 63–79, 2020.

DOU, Qin *et al.* 4F-indole enhances the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycoside antibiotics. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. e04519-22, 2023.

EL AILA, Nabil Abdullah; AL LAHAM, Nahed Ali; AYESH, Basim Mohammed. Prevalence of extended spectrum beta lactamase and molecular detection of blaTEM, blaSHV and blaCTX-M genotypes among Gram negative bacilli isolates from pediatric patient population in Gaza strip. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 99, 2023.

ELEMENT, Sarah J *et al.* Growth in a biofilm promotes conjugation of a bla NDM-1-bearing plasmid between *Klebsiella pneumoniae* strains. **Msphere**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. e00170-23, 2023.

- GEISINGER, Edward *et al.* The landscape of phenotypic and transcriptional responses to ciprofloxacin in *Acinetobacter baumannii*: acquired resistance alleles modulate drug-induced SOS response and prophage replication. **MBio**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 10–1128, 2019.
- GOKMEN, Tulin Guven *et al.* NDM-1 and *rmtC*-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Turkey. **Jundishapur journal of microbiology**, [s. l.], v. 9, n. 10, 2016.
- GOMES, Ana Érika Inácio *et al.* Functional insights from KpfR, a new transcriptional regulator of fimbrial expression that is crucial for *Klebsiella pneumoniae* pathogenicity. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 11, p. 601921, 2021.
- GUERRA, Maria Eduarda Souza *et al.* *Klebsiella pneumoniae* biofilms and their role in disease pathogenesis. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, [s. l.], v. 12, p. 877995, 2022.
- GUO, Haoran *et al.* The role of the two-component system PhoP/PhoQ in intrinsic resistance of *Yersinia enterocolitica* to polymyxin. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 13, p. 758571, 2022.
- HACHANI, Abderrahman; WOOD, Thomas E; FILLoux, Alain. Type VI secretion and anti-host effectors. **Current opinion in microbiology**, [s. l.], v. 29, p. 81–93, 2016.
- HONG, Xinyu; CHEN, H Deborah; GROISMAN, Eduardo A. Gene expression kinetics governs stimulus-specific decoration of the *Salmonella* outer membrane. **Science signaling**, [s. l.], v. 11, n. 529, p. eaar7921, 2018.
- KUMAR, Gaurav *et al.* Penicillin binding proteins and β -lactamases of *Mycobacterium tuberculosis*: reexamination of the historical paradigm. **MSphere**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. e00039-22, 2022.
- LAI, Chih-Cheng; YU, Wen-Liang. *Klebsiella pneumoniae* harboring carbapenemase genes in Taiwan: its evolution over 20 years, 1998–2019. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s. l.], v. 58, n. 1, p. 106354, 2021.
- LANGÉVIN, Ariel M; EL MEOUCHE, Imane; DUNLOP, Mary J. Mapping the role of AcrAB-TolC efflux pumps in the evolution of antibiotic resistance reveals near-MIC treatments facilitate resistance acquisition. **MSphere**, [s. l.], v. 5, n. 6, p. 10–1128, 2020.
- LEE, Miyoung; CHOI, Tae-Jin. Antimicrobial resistance caused by KPC-2 encoded by promiscuous plasmids of the *Klebsiella pneumoniae* ST307 strain. **Annals of Laboratory Medicine**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 86–94, 2021.
- LIU, Yi-Yun *et al.* Greater Invasion and Persistence of *mcr-1*-Bearing Plasmids in *Escherichia coli* than in *Klebsiella pneumoniae*. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. e03223-22, 2023.
- LIU, Yan *et al.* Nonclassical biofilms induced by DNA breaks in *Klebsiella pneumoniae*. **MSphere**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 10–1128, 2020.
- LU, Jing *et al.* Lipid A Modification and Metabolic Adaptation in Polymyxin-Resistant, New Delhi Metallo- β -Lactamase–Producing *Klebsiella pneumoniae*. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. e00852-23, 2023.
- MANSURY, Davood *et al.* Antibiotic susceptibility pattern and identification of extended

spectrum β -lactamases (ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from Shiraz, Iran. **Iranian journal of microbiology**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 55, 2016.

MOHAPATRA, Saswat S; DWIBEDY, Sambit K; PADHY, Indira. Polymyxins, the last-resort antibiotics: Mode of action, resistance emergence, and potential solutions. **Journal of Biosciences**, [s. l.], v. 46, n. 3, p. 85, 2021.

NGUYEN, Dat T *et al.* Complete genome sequence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* siphophage Sushi. **Genome Announcements**, [s. l.], v. 3, n. 5, p. 10–1128, 2015.

NGUYEN, Kinh Van *et al.* Mutations in the *gyrA*, *parC*, and *mexR* genes provide functional insights into the fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated in Vietnam. **Infection and Drug Resistance**, [s. l.], p. 275–282, 2018.

PERTICS, Botond Zsombor *et al.* Isolation and characterization of a novel lytic bacteriophage against the K2 capsule-expressing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain 52145, and identification of its functional depolymerase. **Microorganisms**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 650, 2021.

PESESKY, Mitchell W *et al.* KPC and NDM-1 genes in related Enterobacteriaceae strains and plasmids from Pakistan and the United States. **Emerging infectious diseases**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 1034, 2015.

PŁUSA, Tadeusz. Pathogenetic conditions of treatment of infections caused by antibiotic-resistant strains *Klebsiella pneumoniae*. **Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego**, [s. l.], v. 46, n. 276, p. 251–256, 2019.

QUAN, Jingjing *et al.* Prevalence of *mcr-1* in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* recovered from bloodstream infections in China: a multicentre longitudinal study. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 400–410, 2017.

SABBAGH, Parisa *et al.* Integron and its role in antimicrobial resistance: A literature review on some bacterial pathogens. **Iranian journal of basic medical sciences**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 136, 2021.

SAROWSKA, Jolanta *et al.* Occurrence and characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from hospitalized patients in Poland—A single centre study. **Pathogens**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 859, 2022.

SINGH, Rajnish Prakash; KUMARI, Kiran. Bacterial type VI secretion system (T6SS): an evolved molecular weapon with diverse functionality. **Biotechnology letters**, [s. l.], v. 45, n. 3, p. 309–331, 2023.

STURGE, Carolyn R *et al.* AcrAB–TolC inhibition by peptide-conjugated phosphorodiamidate Morpholino oligomers restores antibiotic activity in vitro and in vivo. **ACS infectious diseases**, [s. l.], v. 5, n. 8, p. 1446–1455, 2019.

VALENZUELA, Myriam V *et al.* Antibacterial activity of a DNA topoisomerase I inhibitor versus fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. **PloS One**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. e0241780, 2020.

VENDITTI, Carolina *et al.* Isolation of KPC 3-producing *Enterobacter aerogenes* in a patient colonized by MDR *Klebsiella pneumoniae*. **NEW MICROBIOLOGICA**, [s. l.], v. 39, n. 4, p.

310–313, 2016.

VENKATA, Kalyan C Nagulapalli; ELLEBRECHT, Morgan; TRIPATHI, Siddharth K. Efforts towards the inhibitor design for New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1). **European journal of medicinal chemistry**, [s. l.], v. 225, p. 113747, 2021.

VOGEL, Christian *et al.* Glycomimetics as candidates for treatment and prevention of catheter-associated biofilms formed by *Pseudomonas aeruginosa*. **European Urology Focus**, [s. l.], 2024.

WALKER, Christopher D; SHANKARAN, Shivanjali. Extended antibiotic resistance in carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: A case series. **American journal of infection control**, [s. l.], v. 44, n. 9, p. 1050–1052, 2016.

XU, Linna *et al.* Emergence of colistin resistance gene *mcr-10* in Enterobacterales isolates recovered from fecal samples of chickens, slaughterhouse workers, and a nearby resident. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. e00418-22, 2022.

ZHU, Chendi *et al.* Characterizing mobilized virulence factors and multidrug resistance genes in carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Sri Lankan Hospital. **Frontiers in microbiology**, [s. l.], v. 9, p. 2044, 2018.