



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

CARLOS YGOR COSTA MARTINS

**RESISTÊNCIA À POLIMIXINA EM KLEBSIELLA PNEUMONIAE NO CONTEXTO
BRASILEIRO: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

MOSSORÓ

2021

CARLOS YGOR COSTA MARTINS

**RESISTÊNCIA À POLIMIXINA EM KLEBSIELLA PNEUMONIAE NO CONTEXTO
BRASILEIRO: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Monografia apresentada a Universidade
Federal Rural do Semi-Árido como requisito
para obtenção do título de Bacharel em
Medicina.

Orientador: Caio Augusto Martins Aires, Prof.
Dr.

MOSSORÓ

2021

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

M379r Martins, Carlos Ygor Costa.
Resistência à Polimixina em *Klebsiella*
Pneumoniae no contexto brasileiro: uma revisão da
literatura / Carlos Ygor Costa Martins. - 2021.
36 f. : il.

Orientador: Caio Augusto Martins Aires.
Monografia (graduação) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Medicina, 2021.

1. *Klebsiella pneumoniae*. 2. Infecções por
Klebsiella. 3. Resistência Bacteriana a
Antibióticos. 4. Polimixinas. I. Aires, Caio
Augusto Martins, orient. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

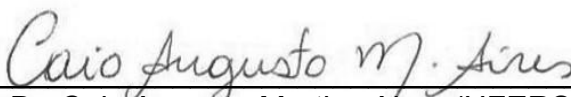
CARLOS YGOR COSTA MARTINS

**RESISTÊNCIA À POLIMIXINA EM *Klebsiella pneumoniae* NO CONTEXTO
BRASILEIRO: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Monografia a ser apresentada a
Universidade Federal Rural do
Semiárido como requisito para
obtenção do título de Bacharel em
Medicina.

Defendida em: 21 de maio de 2021

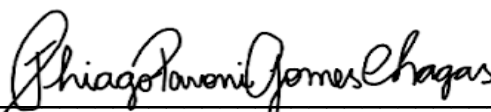
BANCADA EXAMINADORA



Prof. Dr. Caio Augusto Martins Aires (UFERSA)
Presidente



Prof. Dr. Francisco Vitor Aires Nunes (UFERSA)
Membro Examinador



Prof. Dr. Thiago Pavoni Gomes Chagas (UFF)
Membro Examinador Externo

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meu pais, Luiz Carlos Dias Martins e Francisca Márcia Costa Martins, por todo o amor e suporte sem os quais eu jamais teria alcançado essa conquista; obrigado por entenderem minhas ausências, quando são necessárias, e nunca vacilar nesse apoio incondicional que me têm destinado!

Agradeço a Luzia Carla, minha companheira mais que incrível, que não só me apoiou durante todo esse percurso, mas em muitos momentos me ajudou na própria escrita deste trabalho; muito obrigado pela oportunidade de, todos os dias, aprender a ser uma pessoa melhor com você – e, quando o aprendizado é muito pesado, obrigado por dividir o peso comigo!

Agradeço a meu orientador, Caio Aires, pelo apoio imenso, contínuo, e descomplicado ao longo de toda a escrita desse trabalho; obrigado por todas as mensagens respondidas fora do horário comercial, pela paciência de me ensinar sobre os temas que eu não dominava e por abrir meus olhos para o que, de fato, é ciência – ainda mais em tempos como esses, em que tanto precisamos dela. É uma honra ser orientado por esse gigante da ciência brasileira!

Agradeço aos meus amigos Álvaro Vitor, Priscila Aigner e João Vitor por todo o companheirismo ao longo de toda minha trajetória acadêmica. Sem seus ombros amigos, sem todas as nossas conversas sobre a vida e a morte, sobre a carreira e felicidade e, principalmente, sobre como acordar às 3 da manhã sem sentir sono, eu não teria chegado até aqui!

Aprenda com as bactérias: quanto mais
complexo fores, mais frágil serás!

Shirlei de Sousa Oliveira

RESUMO

Klebsiella pneumoniae é uma bactéria Gram-negativa, pertencente à família *Enterobacteriaceae*, classificada como um dos patógenos oportunistas mais comuns em todo o mundo no contexto clínico. Esta bactéria tem distribuição mundial, e naturalmente coloniza pele, faringe ou trato gastrointestinal do ser humano (QURESHI, 2019). A disseminação de *K. pneumoniae* resistente às polimixinas no Brasil tem constituído um desafio a ser manejado no contexto da saúde pública (AIRES et al., 2017). Diante desse contexto, esta revisão tem como escopo a descrição do mecanismo de ação da polimixina, dos respectivos mecanismos de resistência a esta droga em *K. pneumoniae* e da sua distribuição no Brasil. Os principais mecanismos identificados no país ainda são mutações nos TCS relacionados à modificação do LPS, principalmente o *mgrB*. O gene plasmidial *mcr* ainda tem pouca prevalência no país, mas sua capacidade de disseminação horizontal destaca-o como um mecanismo a ser vigiado. A corresponsabilidade a polimixinas e carbapenêmicos e β -lactâmicos foi uma constante em todos os estudos e muitas vezes se associava, também, à resistência a quinolonas e aminoglicosídeos. Nenhum estudo com isolados provenientes da região Norte foi identificado. Fazem-se necessárias ações de vigilância microbiológica da resistência às polimixinas, principalmente quando associada a clones de alto risco ou a outros elementos de resistência.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*. Infecções por *Klebsiella*. Resistência Bacteriana a Antibióticos. Polimixinas.

ABSTRACT

Klebsiella pneumoniae is a Gram-negative bacterium, belonging to the Enterobacteriaceae family, classified as one of the most common opportunistic pathogens worldwide in the clinical context. This bacterium has worldwide distribution, and naturally colonizes the human being's skin, pharynx or gastrointestinal tract (QURESHI, 2019). The spread of polymyxin-resistant *K. pneumoniae* in Brazil has proved to be a challenge to be dealt with in the context of public health (AIRES et al., 2017). In this context, this review aims to describe the mechanism of action of polymyxin, the mechanisms of resistance to this drug in *K. pneumoniae* and its distribution in Brazil. The main mechanisms identified in the country are still mutations in the two-component systems related to the modification of LPS, mainly in the *mgrB* gene. The plasmidial gene *mcr* has low prevalence in the country, but its capacity for horizontal dissemination highlights it as a mechanism to be monitored. The resistance to polymyxins and carbapenems and β -lactams was constant in all studies and was often associated with resistance to quinolones and aminoglycosides. No study from the North region has been identified. Microbiological surveillance for resistance to polymyxins is required, especially when associated with high-risk clones or other elements of resistance.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*. Klebsiella infections. Drug Resistance, Bacterial. Polymyxins.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	–	Estrutura geral das polimixinas	19
----------	---	---------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Isolados brasileiros de <i>K. pneumoniae</i> de portadores de mutações em <i>mgrB</i>	24
Tabela 2	– Isolados brasileiros de <i>K. pneumoniae</i> de portadores de <i>mcr</i>	26
Tabela 3	– Isolados brasileiros de <i>K. pneumoniae</i> de portadores de mutações em <i>pmrA/B</i> e <i>PhoP</i>	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional De Vigilância Sanitária
CarbaR-Kp	K. pneumoniae resistente aos carbapenêmicos
ESBLs	B-Lactamases De Espectro Estendido
IMP	Imipenemase
IPCS	Infecções Primárias De Corrente Sanguínea
IRAS	Infecções Relacionadas À Assistência À Saúde
ITU	Infecção Do Trato Urinário
KPC	do inglês <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
L-Ara4N	4-amino-4-deoxi-L-arabinose
LPS	Lipopolissacarídeo
MCR/mcr	do inglês <i>mobile colistin resistance</i>
NDM	do inglês <i>New Delhi metallo-beta-lactamase</i>
OXA	Oxacilinase
PEtN	Fosfoetanolamina
PLP	Proteínas Ligadoras De Penicilinas
PolR-KP	<i>K. pneumoniae</i> resistente à polimixina
ST	do inglês <i>Sequence Type</i>
TCS	two component systems
WHO	do inglês <i>World Health Organization</i> ,

LISTA DE SÍMBOLOS

β Beta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
		
2	METODOLOGIA.....	16
3	REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1	Evolução da resistência aos antimicrobianos em <i>Klebsiella pneumoniae</i>	17
3.2	Polimixinas	18
3.3	Mecanismos de resistência às polimixinas em <i>Klebsiella pneumoniae</i>	21
	...	
4	CONSIDERAÇÕES	FINAIS 25
		
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

Klebsiella pneumoniae é uma bactéria Gram-negativa, pertencente à família *Enterobacteriaceae*, classificada como um dos patógenos oportunistas mais comuns em todo o mundo no contexto clínico. Esta bactéria tem distribuição mundial, e naturalmente coloniza pele, faringe ou trato gastrointestinal do ser humano (QURESHI, 2019). Apesar de causar infecções comunitárias, ele é universalmente associado como causa de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), causando infecções do trato urinário (ITU), pneumonia nosocomial e infecções intra-abdominais. A presença de dispositivos invasivos, contaminação de equipamentos de suporte respiratório, uso de cateteres urinários e uso de antibióticos são os principais fatores de risco identificados para infecção por *K. pneumoniae* (QURESHI, 2019; MURRAY, 2014).

No Brasil, *K. pneumoniae* aparece como o segundo agente etiológico de Infecções Primárias de Corrente Sanguínea (IPCS) mais frequente em UTIs adulto, pediátricas e neonatais (ANVISA, 2018). Destaca-se ainda que a mortalidade de infecções causadas por esse patógeno pode exceder 50% em pacientes vulneráveis, mesmo quando tratados com antimicrobianos adequados (WHO, 2014).

A disseminação de *Klebsiella pneumoniae* resistente às polimixinas no Brasil tem constituído um desafio a ser manejado no contexto da saúde pública (AIRES et al., 2017). Diante desse contexto, esta revisão tem como escopo a descrição do mecanismo de ação da polimixina, os respectivos mecanismos de resistência a esta droga em *K. pneumoniae* e sua distribuição no Brasil.

2 METODOLOGIA

A revisão da literatura foi realizada através de uma pesquisa bibliográfica, onde foram reunidas e analisadas informações disponíveis na literatura e publicações de diferentes autores sobre os mecanismos de resistência às polimixinas encontrados em *Klebsiella pneumoniae* no Brasil. A elaboração da pesquisa teve como base material já publicado sobre o tema, como livros, monografias, materiais disponíveis no meio eletrônico, artigos científicos e publicações em periódicos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Evolução da resistência aos antimicrobianos em *Klebsiella pneumoniae*

Apesar da ampla distribuição das infecções causadas por *K. pneumoniae*, é evidente que a discussão epidemiológica acerca dessa espécie se centra em sua rápida capacidade de aquisição e disseminação de mecanismos de resistência aos antimicrobianos no contexto hospitalar. Na década de 80, poucos anos após a introdução das primeiras cefalosporinas, classe de antibióticos β -lactâmicos, isolados de *K. pneumoniae* produtores de β -Lactamases de Espectro Estendido (ESBLs) - começaram a ser identificados em meio hospitalar na Alemanha (KNOTHE et al, 1983). Em meados da década de 90, cerca de 25% dos isolados de *Klebsiella* spp., provenientes de pacientes de UTI eram produtores de ESBL (LIVERMORE et al., 2007), uma progressão que evidencia *K. pneumoniae* como um problema sanitário já bastante datado.

Desde então, mais de 200 tipos de ESBLs já foram identificados, restando a classe dos carbapenêmicos como uma das últimas linhas de tratamento. Esses antimicrobianos são também β -lactâmicos, capazes de inibir a síntese da parede celular bacteriana e inativar proteínas ligadoras de penicilinas (PLP) (PEPP-WALLACE et al., 2011). Os carbapenêmicos possuem uma estrutura química que lhes confere resistência a essa hidrólise enzimática das β -lactamases (BRUNTON, 2012), e um dos maiores espectros de ação dentre todos os β -lactâmicos (MOELLERING JR, ELIOPOULOS, SENTOCHNIK, 1989). Em virtude disso, seu uso se deu em larga escala, muitas vezes indiscriminadamente, gerando pressão seletiva para a ascensão de um novo grupo de β -lactamases: as carbapenemases (HAMOUDI HALAT, AYOUB MOUBARECK, 2020).

As carbapenemases são subdividas, na classificação de Ambler, em categorias que as separam pela dependência de cátions divalentes para a ativação enzimática (metalo-carbapenemases, do grupo B) ou não (carbapenemases, dos grupos A, C e D). Essa classe de enzimas confere resistência à maioria dos β -lactâmicos, como cefalosporinas, monobactâmicos, penicilinas e aos carbapenêmicos (JEON et al., 2015). No caso dos carbapenêmicos, que já são utilizados em tratamentos para bactérias multirresistentes devido ao seu amplo espectro, (CAI, et al., 2012), tornam-se mais escassas as opções de tratamento para organismos produtores de carbapenemases.

De acordo com a OMS (2014), *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos (CarbaR-Kp) é uma das principais bactérias multirresistentes em todo o mundo. Altas taxas de

mortalidade foram relatadas em pacientes com infecções da corrente sanguínea causadas por CarbaR-Kp (MUNOZ-PRICE et al., 2013), sendo as carbapenemases as responsáveis por essa resistência.

As carbapenemases são agora uma ameaça largamente disseminada, principalmente em *K. pneumoniae* (TZOUVELEKIS et al, 2012). A rápida expansão dessas enzimas acontece devido, principalmente, à associação dos genes que as codificam com elementos genéticos móveis, como integrons, transposons e plasmídeos (QUEENAN, BUSH, 2007). Destacam-se, nesse contexto, a enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), que, foi descrita primeiramente nos Estados Unidos em 1996 (YIGIT et al., 2001), e se disseminou amplamente pelos por vários continentes (CUI, ZHANG, DU, 2016). Isolados produtores de KPC se tornaram endêmicos no Brasil, tendo sido identificados em todas as cinco regiões do país (MARÇAL et al., 2021). Carbapenemases OXA-48-like, NDM, e IMP também foram encontradas, em menor proporção, em isolados brasileiros de *K. pneumoniae* (PINTO et al., 2014; AIRES et al., 2017; MATSUMURA et al., 2017)

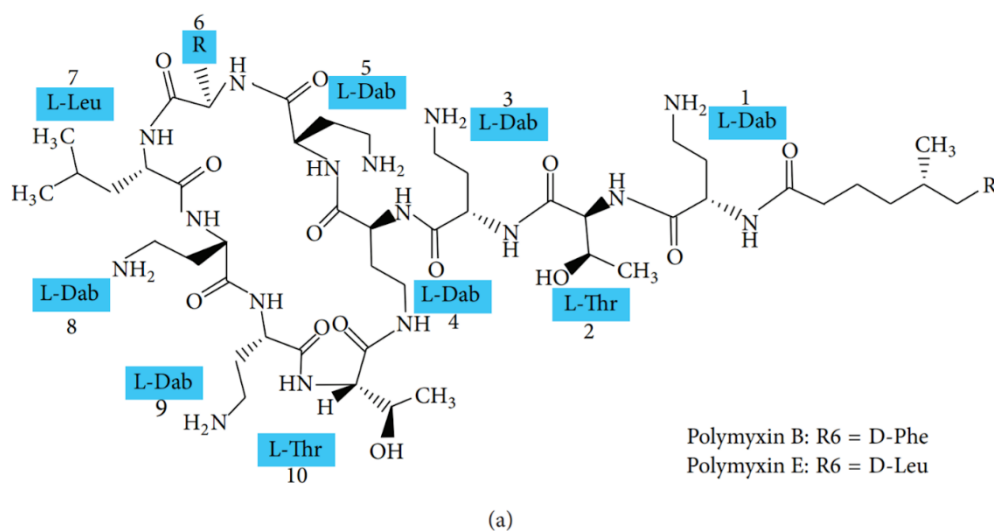
Diante da ineficácia dos carbapenêmicos, surge a necessidade de terapias antimicrobianas alternativas para infecções causadas por *K. pneumoniae*, especialmente àqueles isolados produtores carbapenemases (ZAVASCKI et al., 2007). Nesse contexto, antibióticos antes abandonados, como as polimixinas, tornaram-se novamente opções terapêuticas de última linha a serem utilizadas no tratamento de infecções por *K. pneumoniae* multirresistente (NI et al., 2015). Ainda assim, seguindo padrão claramente já demonstrado, as polimixinas não mantiveram sua funcionalidade indefinidamente.

Os primeiros isolados de *K. pneumoniae* resistente à polimixina (PolR-KP) foram detectados na Grécia, em 2004 (ANTONIADOU et al., 2007). Dados mais recentes da Rede Europeia de Vigilância da Resistência Antimicrobiana relatou que 29% dos isolados de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos eram resistentes à polimixina em 2016 (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2017) e, na versão mais recente de seu relatório anual, relatou dificuldades técnicas na testagem para suscetibilidade à polimixina, relatando a necessidade de mais dados e reforçando a ameaça da resistência às polimixinas como um problema de saúde pública (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2019).

3.2 Polimixinas

As polimixinas constituem um grupo de antimicrobianos anfipáticos que compartilham entre si a capacidade de ligação ao lipopolissacarídeo (LPS) e aos fosfolipídeos na membrana bacteriana de gram-negativas, alterando sua permeabilidade e levando ao extravasamento de conteúdo intracelular e consequente morte celular (NIKOO et al., 2017). Descoberta em 1947 e disponível para uso clínico na década de 1960 (FALAGAS, KASAKIOU, SARAVOLATZ, 2005), essa classe de antibióticos é formada por cinco peptídeos não ribossômicos de metabólitos secundários produzidos pela bactéria do solo *Bacillus polymyxa*, atuando como detergentes catiônicos, com massa molecular de aproximadamente 1000 Da (BRUNTON, 2012). Apenas dois dos cinco peptídeos foram aprovados para uso em humanos, devido à toxicidade dos restantes, a polimixina B e a polimixina E (colistina). Esses antibióticos compartilham uma sequência primária comum, sendo a única diferença no radical 6, que é ocupada por D-Phe em polimixina B e D-Leu em colistina (VELKOV, 2010).

Figura 1. Estrutura geral das polimixinas



Adaptado de Zhiliang et al., 2015.

Tanto polimixina B, quanto colistina têm atividade semelhante, sendo eficientes contra bactérias gram-negativas como *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Pasteurella* spp., *Bordetella* spp. e *Shigella* spp.. As polimixinas interagem com o lipopolissacarídeo (LPS) na superfície da membrana externa, atraídas pelas cargas negativas no LPS, causando deslocamento em peptídeos catiônicos e consequente desorganização

(BRUNTON, 2012; VELKOV, 2010). Apesar de antes ter sido atribuído ao efeito “*detergent-like*” desses antibióticos, o ataque à membrana citoplasmática bacteriana é tão potente quanto maior for a concentração de LPS nesse meio, o que demonstra relação ainda mais sólida entre o efeito antibacteriano da molécula e o LPS (SABINIS et al., 2019).

A colistina apresenta potente efeito contra endotoxinas, que, em bactérias Gram-negativas, são representadas pela porção do LPS chamada de lipídio A. Há a neutralização do LPS e consequente diminuição da capacidade da endotoxina causar choque através de liberação de citocinas. (FALAGAS, KASAKIOU, SARAVOLATZ, 2005; ANDRADE, et al., 2020). O lipídio A tem participação na permeabilidade celular, e, na interação dele com a colistina há o decátons do cálcio e magnésio presentes no LPS, desestabilizando sua estrutura. O antimicrobiano insere um terminal hidrofóbico na cadeia lipídica, expandindo a membrana externa e aumentando sua permeabilidade para entrar dentro da célula bacteriana. A sinergia que ocorre entre a colistina e outros antibióticos como os β -lactâmicos é atribuída a esse processo. A bicamada fosfolipídica da membrana interna dos gram-negativos fica instável pela ação da colistina, que adiciona grupos hidrofílicos nas cadeias de ácidos graxos, com consequente destruição, extravasamento de conteúdo intracelular e lise celular (ANDRADE, et al., 2020).

Ao longo dos 60 anos de disponibilidade dessas drogas, muito pôde ser percebido a respeito de seus efeitos adversos, principalmente no que se refere à neuro e nefrotoxicidade. A colistina, que é administrada na forma de colistimetato e convertida em sua forma ativa *in vivo*, apresenta efeitos ainda mais relevantes (AKAJAGBOR, 2013). Durante tratamento com qualquer uma das polimixinas, neurotoxicidade pode acontecer em até 7% dos pacientes com função renal normal (ARONSON, 2015). Quanto à nefrotoxicidade, foram percebidas taxas de 26,7% para colistina e 29% para polimixina B (OLIOTA et al., 2019).

O mecanismo da lesão renal, que pode se manifestar como aumento da creatinina, hematúria, proteinúria, oligúria, entre outros, parece estar relacionado à composição da polimixina, incluindo o ácido d-aminobutírico e ácido graxo, e é similar à ação do fármaco na membrana celular bacteriana. Acontece o aumento da permeabilidade da célula, levando ao fluxo de cátions, ânions e água, com consequente lise e edema celulares. Necrose tubular aguda pode ocorrer (FALAGAS, KASIAKOU, 2006; MENDES *et al*, 2010).

A neurotoxicidade parece ocorrer por meio da interação das polimixinas com o alto teor lipídico dos neurônios, que é intimamente ligada aos níveis séricos de forma ativa da polimixina. O bloqueio neuromuscular pode ser consequência da ação pré-sináptica da polimixina, que bloqueia a liberação de acetilcolina na fenda sináptica. Outras manifestações

neurológicas comuns são a fraqueza generalizada e parestesias. Tanto a neurotoxicidade quanto a nefrotoxicidade são consideradas dose-dependente. Outras reações adversas mais brandas, como prurido e dermatites, parecem estar associadas, principalmente, aos efeitos da polimixina B, que ativam a liberação da histamina (FALAGAS, KASIAKOU, 2006, DAI *et al*, 2018).

Quase imediatamente à sua disponibilização, as polimixinas foram relegadas ao abandono no tratamento em humanos por mais de 20 anos em razão dessas dificuldades, bem como pela existência de opções mais seguras, como os aminoglicosídeos e carbapenêmicos (FALAGAS, KASAKIOU, SARAVOLATZ, 2005; ZAVASCKI, NATION, 2017). Na medicina veterinária e criação de animais, entretanto, o uso desses agentes foi extensivo para aprimorar o desempenho de animais de produção, sendo adicionada em rações para aves, suínos e bovinos (JEANNOT, 2017). Este uso indiscriminado em animais se mostrou como um risco para surgimento de resistência bacteriana não só em animais, mas também para transferência dessa resistência à humanos. Por isso, o uso de antimicrobianos utilizados em humanos deve ser restrito na produção animal (OLAITAN *et al.*, 2015).

Em análise de cepas de *E. coli* resistentes à polimixina em suínos, foram demonstradas mutações em diversos genes. E, curiosamente, algumas dessas surgiram na ausência do uso de colistina. A mesma observação foi feita em animais silvestres, como coelhos (OLAITAN *et al.*, 2015).

Nesses moldes, o uso desenfreado de polimixinas em humanos, associado a seu mal uso no contexto veterinário, atuam de forma sinérgica no agravamento das já relevantes taxas de resistência a essa classe de antimicrobianos (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2019).

3.3 Mecanismos de resistência às polimixinas em *Klebsiella pneumoniae*

Como anteriormente abordado, o mecanismo de ação das polimixinas se relaciona diretamente com a afinidade desses antimicrobianos com as cargas negativas do lipídio A, componente do LPS bacteriano, na membrana externa.

Dessa forma, a maioria dos mecanismos de resistência contra as polimixinas giram em torno da modificação do lipídio A, sendo o mecanismo mais efetivo a substituição catiônica dos grupos de fosfato na molécula pela 4-amino-4-deoxi-L-arabinose (L-Ara4N). A segunda alteração mais efetiva é a adição de fosfoetanolamina (PEtN). Essas modificações diminuem a carga negativa na membrana externa bacteriana, o que diminui a afinidade dessa estrutura com as polimixinas (TRIMBLE *et al.*, 2016).

Nas enterobactérias, os sistemas regulatórios de dois componentes (“*two component*

systems”, TCS) PhoP/Q e PmrA/B medeiam essa resistência, conduzindo os mecanismos de modificação do LPS (OLAITAN, MORAND, ROLAIN, 2014). PhoQ é uma quinase transmembrana e PhoP, uma proteína reguladora, que é autofosforilada e fosforila PhoQ na presença de baixo pH, baixos níveis de Mg^{2+} ou Ca^{2+} , fagossomos macrofágicos ou peptídeos antimicrobianos (JAYOL et al., 2015). Essa ativação promove a síntese e adição ao LPS de L-Ara4N e é negativamente regulada pela proteína MgrB (WRIGHT et al., 2015).

Na presença dos mesmos estímulos ambientais (com a diferença dos íons, que são Al^{3+} e Fe^{3+}), a quinase transmembrana PmrB é autofosforilada, ativando então o regulador PmrA que, por sua vez, promove a transcrição do gene *pmrC* e do operon *arnBCADTEF*. Esses dois elementos genéticos são responsáveis, respectivamente, pela codificação de uma PETN-transferase que conjuga a PETN ao lipídio A, e pela produção e conjugação de L-Ara4N ao lipídio A (MITROPHANOV et al., 2008). Ademais, a atividade de PhoP/PhoQ favorece a atividade PmrD, uma enzima que se liga a PmrA e inibe sua desativação (JAYOL et al., 2015).

Há, ainda, outro TCS de grande relevância, o CrrA/B. Esse mecanismo de resistência é muito similar aos supracitados, sendo CrrB também uma tirosino-quinase transdutora de sinal e CrrA sua respectiva enzima reguladora (CHENG et al., 2016). Embora os estímulos para sua ativação sejam ainda desconhecidos, uma vez ativada, CrrB fosforila CrrA, que, por seu turno, promove a transcrição da proteína CrrC. Essa proteína deflagra, por via também desconhecida, a atividade do TCS PmrA/B (MCCONVILLE et al., 2020).

No tocante a esses mecanismos cromossômiais, a resistência às polimixinas é normalmente alcançada por meio de modificações genéticas, como deleção, inserção ou substituição, no genes responsáveis pela produção das proteínas supracitadas, de forma que a modificação do lipídio A aconteça numa proporção maior do que a natural.

Como já abordado, a proteína MgrB reprime PhoP/Q, portanto a inativação desta enzima exerce um feedback positivo no TCS e, consequentemente, na atividade de PmrA/B, via PmrD. Esse parece ser o mecanismo mais frequente em *K. pneumoniae* (CHENG, 2015b; POIREL, 2015; GIANI et al., 2015; GAIBANI et al., 2015) e pode ser alcançado por mutações *missense* e *non-sense*, inserções ou deleções de sequências de nucleotídeos no gene *mgrB* e inativação insercional (CANATELLI et al., 2015).

Mutações nos TCS PhoP/Q e PmrA/B são também associadas à resistência à colistina em *K. pneumoniae*, levando à ativação constitutiva desses complexos enzimáticos, de forma que a frequência das modificações do LPS por L-Ara4N e PETN é aumentada, impedindo a ligação das polimixinas a seus sítios de ação (JAYOL et al., 2015; HAIELI et al., 2017;

MITROPHANOV et al., 2008; JAYOL et al., 2018; AIRES et al., 2016).

Até 2015, esses eram os mecanismos de maior relevância no desenvolvimento de resistência às polimixinas. Liu e colaboradores (2016), entretanto, identificaram um gene de resistência definido como *mcr-1* (*mobile colistin resistance*), associado a plasmídeo transferível, em isolados de fontes animais e humanas, principalmente *E. coli* e *K. pneumoniae*. Após a divulgação desta descoberta, o gene pôde ser reconhecido em diferentes partes da Ásia, África, Europa e Américas (IRRGANG et al., 2016; YE et al., 2016; FERNANDES et al., 2016; POIREL et al., 2016). O produto desse elemento genético, MCR-1, possui similaridades sequenciais com P_{ET}N-transferases, o que sugere um mecanismo de resistência similar aos já abordados (TRIMBLE et al., 2016). Desde então, outras variantes de *mcr* foram descritas, compondo um grupo que contém do *mcr-1* ao *mcr-10*. Outros mecanismos, menos relevantes isoladamente, também já foram associados à resistência à polimixina. Em *K. pneumoniae*, foi identificada a capacidade de liberar polissacarídeos capsulares de sua superfície. Essas moléculas são capazes de se ligar às polimixinas, reduzindo a quantidade de antibiótico disponível, reduzindo a suscetibilidade às polimixinas (OLAITAN, MORAND, ROLAIN, 2014). Outro mecanismo a ser mencionado é a superexpressão de bombas de efluxo, como AcrAB e KpnEF, que detêm a habilidade de bombear para fora da célula antimicrobianos como colistina, ceftriaxona, eritromicina e rifampicina (SANCHEZ et al., 2021).

3.4 Resistência à colistina e à polimixina B em isolados clínicos de *K. pneumoniae* no Brasil

As polimixinas continuam sendo, no Brasil, uma das últimas opções para o tratamento de infecções graves causadas por enterobactérias e outras bactérias Gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos. Como consequência pode ser percebido um maior uso dessa classe de antibiótico e, conseqüentemente, crescentes taxas de resistência no país, principalmente em concomitância à resistência aos carbapenêmicos (BOSZCZOWSKI, 2019; DA SILVA, 2020).

O primeiro caso documentado de bactérias da família Enterobacteriaceae resistentes às polimixinas no Brasil foi publicado em 2006 - à época, com o uso clínico de polimixina B ainda incipiente, as taxas de resistência a esse antibiótico relatadas foram de 0,5% em *E. coli*, 1,8% em *K. pneumoniae* e 16,7% em *Enterobacter* spp. (SAMPAIO, 2016).

Em 2013, Pereira e colaboradores relataram 15% de resistência à polimixina B em isolados de *K. pneumoniae* produtores de KPC de vários estados brasileiros (DA SILVA, 2020). Apenas dois anos depois (2015), Bartolleti e colaboradores, identificaram, na cidade de São Paulo, 27,1% de resistência à polimixina B em CarbaR-KP produtores de KPC.

Neste trabalho, pôde-se verificar que, seguindo a tendência mundial (OLAITAN, MORAND, ROLAIN, 2014), o Brasil tem como principal mecanismo de resistência à polimixina, em *K. pneumoniae*, as alterações no gene *mgrB*. A inativação de *mgrB* por sequências de inserção (IS) é um mecanismo proeminente, sendo IS5 a mais frequentemente observada (Aires et al., 2016; Cannatelli et al., 2014; Lomonaco et al., 2018). Aqui, observamos que ISKpn13, uma IS da família IS5, foi a mais encontrada. Ademais, Pancotto e colaboradores demonstraram, em 2020, o primeiro caso de modificação de *mgrB* pela IS3 no Brasil. Mutações pontuais deletérias, bem como a deleção total do gene, também capazes de conferir resistência às polimixinas (Cannatelli et al., 2014), também foram encontradas. Como já abordado anteriormente, a corresponsabilidade aos carbapenêmicos foi praticamente unânime, principalmente na presença de *blaKPC-2*.

Outros mecanismos de resistência, sobretudo contra β -lactâmicos (*blaSHV*, *blaTEM*, *blaCTX*, *blaNDM*, *blaBKC*), foram frequentes. Clones de alto risco mundialmente disseminados (BOWERS et al., 2015; DONG et al., 2018), como ST11, ST258 foram encontrados, sendo que Silva e colaboradores expuseram pela primeira vez, em 2020, a presença do clone ST345 no Brasil. Alterações genéticas diferentes em isolados clonalmente relacionados não foram raras. A tabela adiante reúne todos os estudos encontrados acerca de alterações em *mgrB* em isolados clínicos de *K. pneumoniae* no Brasil e seus achados.

Tabela 1. Isolados brasileiros de *K. pneumoniae* de portadores de mutações em *mgrB*.

<i>mgrB</i> /MgrB	Nº de isolados	Sequence Types	Outros mecanismos de resistência relevantes	Ano dos isolados	Local	Referência
IS903	1	442	<i>blaBKC-1</i>	2014	SP	Martins, 2016
IS903B; IS102; ISKpn26; IS5; IS10L; alterações nos aminoácidos 28 e 30	10	11, 17, 37, 340, 437, 514, 855	<i>blaKPC-2</i> , <i>blaCTX-M</i> , <i>qnr</i>	2009-2013	DF, ES, PE, RJ, RS	Aires, 2017

IS <i>I</i> R; IS <i>Kpn13</i>	2	11, 437	blaKPC-2; blaCTX-M	2012-20 14	SP	Pitt, 2018
alterações nos aminoácidos 1, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 19, 29 e 30	2	11, 273	blaKPC-2; blaCTX-M	2013-20 14	MS	Rodrigues, 2019
alterações nos aminoácidos 1, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53 and 54	4	11, 340, 437	blaKPC-2; blaNDM; blaCTX-M; aac(6')Ib-cr	2010-20 13	SP	Boszczowski, 2019
IS <i>Kpn25</i> ; IS <i>903</i> ; IS <i>5-like</i> ; alteração no aminoácido 6	7	15, 152, 437	blaKPC-2; blaCTX-M; aac(6')Ib-cr; qnr; armA	2016-20 17	RJ	Longo, 2020
IS <i>903</i>	1	54	blaKPC-2; blaCTX-M; qnr	2016	PE	Rocha, 2020
IS <i>Kpn13</i>	1	11	blaCTX-M; aac(6')Ib-cr	2006	PR	Palmeiro, 2019
IS <i>Ecp1</i> ; IS <i>Kpn13</i> ; IS <i>Kpn18</i> ; IS <i>903</i> ; IS <i>5-like</i> ; alterações nos aminoácidos 3 e 30	29	11, 15, 258, 345	blaKPC-2; blaCTX-M; qnr; rmtB; rmtD	2015-20 16	MS	Silva, 2020
deleção de 12 nucleotídeos; IS <i>903b</i> ; IS <i>Kpn13</i> ; alteração no aminoácido 35	1	11	blaKPC-2; blaCTX-M	2015	MG	Ferreira, 2018
IS <i>903b</i> ; IS <i>Kpn13</i> ; alteração no aminoácido 35	5	-	blaKPC-2	2012-20 14	SP	Braun, 2016
IS <i>Ecp1</i> ; IS <i>As22</i> ; IS <i>Sen4</i> ; IS <i>Kpn13</i> ; IS <i>Kpn26</i> ; IS <i>102</i> ; IS <i>903</i> ; IS <i>903B</i> ; IS <i>26</i>	42	-	blaKPC-2; blaNDM	2014-20 16	DF	Silva, 2021
Deleção de ~1,3 kb contendo genes	1	15	blaKPC-2	-	RJ	Longo, 2021

<i>mgrB</i> , <i>yebO</i> , <i>yobH</i> e <i>kdgR</i>						
IS5-like	1	423	blaKPC-2	2013	PE	Silva, 2018
deleção do gene; ISKpn13; IS5; IS3; ISKpn26;	12	437, 11, 16, 340	blaKPC, blaNDM, blaCTX-M	2013-20 15	RS	Pancotto, 2020
IS1A; ISAs22; ISKpn26; IS1R;	35	11, 437, 16	blaKPC-2	2011-20 15	SP	Bartoletti, 2020
deleção do gene;	12	437, 258, 340, 437, 11, 15, 16, 20	blaTEM, blaSHV-11, blaKPC-2	2009-20 15	SP	Braun, 2016
IS2I, C39Y, deleção do gene, "disrupted"	5	437, 23, 16, 11	blaTEM, blaSHV-11, blaKPC-2	2011, 2012, 2013, 2015	SP	Higashino, 2019
IS1-like	2	-	KPC-2	-	RS	Zavascki, 2017

Os genes do grupo *mcr* foram responsáveis por uma mudança de paradigma no tocante à resistência às polimixinas em todo o mundo. Na América Latina, a prevalência desses genes ainda é baixa, mas é possível observar seu crescimento (QUIROGA, NASTRO, DI CONZA, 2019). De fato, no Brasil, em comparação com outros mecanismos de resistência às polimixinas, encontramos poucos isolados de *K. pneumoniae* portando *mcr*: 13 isolados clínicos foram identificados, todos carregando *mcr-1*. Os genes *mcr-1*, *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-5* e *mcr-9* já foram encontrados no Brasil em diferentes espécies e fontes (LING et al., 2020). O principal clone associado a *mcr-1* foi ST437 e o isolado mais antigo portando esse gene plasmidial foi de 2014 (DALMOLIN et al., 2018). A tabela adiante reúne todos os estudos encontrados acerca de *mcr* em isolados clínicos de *K. pneumoniae* no Brasil e seus achados.

Tabela 2. Isolados brasileiros de *K. pneumoniae* de portadores de *mcr*.

<i>mcr/MCR</i>	Nº de isolados	Sequence Types	Outros mecanismos de resistência relevantes	Ano do isolado	Loca l	Referência
<i>mcr-1</i>	2	101	-	2016	PB	Neto, 2019
<i>mcr-1</i>	2	437, 16	<i>blaKPC-2</i> , <i>blaCTX-M-2</i> , <i>blaOXA-2</i> , <i>blaSHV-11</i> , <i>blaTEM-1B</i>	2011, 2015	SP	Higashino, 2019
<i>mcr-1</i>	2	11	CTX-M, TEM, SHV	2016, 2017	SP	Nagano, 2019

mcr-1	2	392	blaKPC, blaTEM-1, bla OXA-1, blaSHV-11, blaCTX-M-15	2016	ES	Aires, 2017
mcr-1	1	437	blaKPC	2014	RS	Dalmolin, 2018
mcr-1	3	-	-	2014-201 6	DF	Silva, 2021
mcr-1	1	15	blaTEM-1B; blaSHV-28; blaMIR-2; tetA; tetB	2016	PE	Rocha, 2020

Por fim, é importante relatar também outros mecanismos de resistência, menos prevalentes, mas também capazes de induzir resistência às polimixinas em *K. pneumoniae* no Brasil. Mutações deletérias em *pmrA* e *pmrB* foram evidenciadas, comumente nos mesmos isolados, sendo que o isolado mais antigo com mutação em *pmrB* é de 2009 (AIRES et al., 2016) e, em *pmrA*, 2012 (HIGASHINO et al., 2019).

Uma grande quantidade de outros mecanismos de resistência foram encontrados juntamente dessas mutações, principalmente KPC e CTX-M. Diferentemente das alterações em *mcrB*, as mutações em *pmrA/B* provêm, predominantemente, de alterações pontuais, e não da inserção de sequências de nucleotídeos. Na região Centro-Oeste, esses mecanismos foram mais prevalentes do que alterações em *mcrB* (RODRIGUES et al., 2019). A mutação mais frequente em *pmrB* foi R256G, que foi detectada tanto em isolados suscetíveis quanto em isolados resistentes às polimixinas, o que sugere que essa mutação não é determinante, isoladamente, para o fenótipo de resistência (PITT et al., 2018). Pela primeira vez no Brasil, Rodrigues e colaboradores (2019) encontraram a mutação T157P. Essa mutação de um único aminoácido, já é capaz de conferir o fenótipo de resistência (JAYOL et al., 2014). Em *pmrA*, mutações deletérias diferentes foram encontradas, havendo coexistência, principalmente com *blaKPC*, *blaCTX-M*, *blaSHV* e *blaTEM*.

Um isolado com a mutação pontual W84C em *PhoP* foi encontrado por Braun e colaboradores (2016), juntamente da expressão de KPC.

Tabela 3. Isolados brasileiros de *K. pneumoniae* de portadores de mutações em *pmrA/B* e *PhoP*.

Mecanismos de resistência às polimixinas	Modificação	Nº de isolados	Sequence Types	Outros mecanismos de resistência relevantes	Ano dos isolados	Local	Referência
mutação do gene <i>pmrB</i>	T157P; R256G; H58N; A66E; V67D; P272H; G318A;	14	11, 323, 2084, 273,13, 70, 449, 1075, 2687, 1298,	KPC, CTX-M, SHV, TEM	2013-20 14	MS	Rodrigues, 2019
mutação do gene <i>pmrB</i>	P158Q	1	-	KPC-2	2012-20 14	SP	Braun, 2016
mutação do gene <i>pmrB</i>	S163P, V299F, G110R	2	-	-	2013-20 15	RS	Pancotto, 2020
mutação do gene <i>pmrB</i>	R256G, P95L	6	258, 437, 15	<i>bla</i> OXA-37 0, <i>bla</i> CTX-M, <i>bla</i> KPC-2, <i>bla</i> SHV, qnr	2016-20 17	RJ	Longo, 2019
mutação no gene <i>pmrB</i>	R256G; gene deletion	8	437, 340, 8555, 11, 514	<i>bla</i> KPC; <i>bla</i> TEM; <i>bla</i> SHV; <i>bla</i> CTX-M;	2009-20 13	SP	Aires, 2016
mutação do gene <i>pmrA</i>	E57G; disrupted	6	340, 16, 11, 23	<i>bla</i> KPC; <i>bla</i> CTX-M; <i>bla</i> OXA-2, <i>bla</i> TEM	2012, 2013, 2015	SP	Higashino, 2019
mutação do gene <i>pmrA</i>	L64R, D167E	1	-	-	2013-20 15	RS	Pancotto, 2020
mutação no gene <i>PhoP</i>	W84C	1	-	KPC-2	2012-20 14	SP	Braun, 2016

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio deste estudo, pôde-se, de fato, constatar que o *crescendo* mundial da resistência às polimixinas em *K. pneumoniae* no mundo tem, também, seu espaço no Brasil. O principais mecanismos responsáveis por esse aumento no país ainda são mutações nos TCS relacionados à modificação do LPS, principalmente o *mgrB*, embora algumas mutações encontradas ainda precisem ser elucidadas quanto à sua capacidade de conferir resistência isoladamente. O gene plasmidial *mcr* ainda tem pouca prevalência no país, mas sua capacidade de disseminação horizontal destaca-o como um mecanismo a ser vigiado. A corresponsabilidade a polimixinas e carbapenêmicos e β -lactâmicos foi uma constante em todos os estudos e muitas vezes se associava, também, à resistência a quinolonas e aminoglicosídeos. Mutações antes ausentes no Brasil, capazes de conferir resistência a esses antibióticos, como T157P em *pmrB* (RODRIGUES et al., 2019) e IS3 em *mgrB* (PANCOTTO et al., 2020) foram encontradas, bem como também novos clones, como ST345 (SILVA et al., 2020). Clones de alto risco para resistência a antimicrobianos, como ST 437, foram também encontrados, o que reafirma a coexistência de diferentes mecanismos, levando ao agravamento do risco pela infecção por esses ST no país.

Notavelmente, algumas regiões brasileiras demonstram uma escassez de estudos que avaliem tanto a prevalência e a incidência, quanto a natureza dos mecanismos de resistência às polimixinas em *K. pneumoniae*. Apenas dois estados do Nordeste, PB e PE, tiveram isolados identificados em nosso estudo. No Centro-Oeste, apenas MS e DF tiveram representatividade nesse estudo. A maioria dos isolados identificados foram do Sul, de ES e RS, e do Sudeste, de SP e RJ. Nenhum estudo com isolados provenientes do Norte foi identificado. Urge, portanto, que mais dados a respeito da resistência às polimixinas em *K. pneumoniae* sejam colhidos no Brasil, principalmente na região Norte.

Fazem-se necessárias, portanto, ações mais enfáticas de vigilância microbiológica da resistência às polimixinas, principalmente quando associada a clones de alto risco ou associada a outros elementos de resistência, como KPC, NDM, CTX e mecanismos de resistência a aminoglicosídeos e quinolonas.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **NOTA TÉCNICA Nº 1/2013**: Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multiresistentes. 1 ed. Brasília: Anvisa, 2013.
- AIRES, Caio Augusto Martins et al. Emergence of the plasmid-mediated mcr-1 gene in clinical KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 392 in Brazil. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 61, n. 7, 2017.
- AIRES, Caio Augusto Martins et al. mgrB mutations mediating polymyxin B resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolates from rectal surveillance swabs in Brazil. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 11, p. 6969-6972, 2016.
- AKAJAGBOR, Darowan S. et al. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. **Clinical infectious diseases**, v. 57, n. 9, p. 1300-1303, 2013.
- ANDRADE, Ferdinando F. et al. Colistin Update on Its Mechanism of Action and Resistance, Present and Future Challenges. **Microorganisms**, v. 8, n. 11, p. 1716, 2020.
- ANTONIADOU, Anastasia et al. Colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 59, n. 4, p. 786-790, 2007.
- ARONSON, Jeffrey K. **Meyler's side effects of drugs**: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15. ed. Elsevier, 2015.
- BARTOLLETI, Flávia et al. Polymyxin B resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, São Paulo, Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 22, n. 10, p. 1849, 2016.
- BARTOLLETI, Flávia. **Avaliação da relação genética e perfil de sensibilidade de *Klebsiella pneumoniae* resistentes à polimixina B**. 2016. 63 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9136/tde-21122016-103009/pt-br.php>. Acesso em: 25 abr. 2021.
- BOSZCZOWSKI, Icaro et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: genetic diversity, mechanisms of resistance to polymyxins and clinical outcomes in a tertiary teaching hospital in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 61, 2019.
- BOSZCZOWSKI, Icaro et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: genetic diversity, mechanisms of resistance to polymyxins and clinical outcomes in a tertiary teaching hospital in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 61, 2019.
- BRAUN, Graziela et al. In-vivo emergence of polymyxin-B-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients with bloodstream infections. **Journal of Hospital Infection**, v. 94, n. 4, p. 338-340, 2016.

BRAUN, Graziela et al. Temporal evolution of polymyxin B-resistant *Klebsiella pneumoniae* clones recovered from blood cultures in a teaching hospital during a 7-year period. **International journal of antimicrobial agents**, v. 51, n. 3, p. 522-527, 2018.

BRAUN, Graziela. **Panorama da resistência à polimixina B em isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* obtidos em um complexo hospitalar da cidade de São Paulo**. 2016. 77 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popUp=true&id_trabalho=4988473. Acesso em: 25 abr. 2021.

BRUNTON, Laurence L. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

BUSH, Karen; JACOBY, George A. Updated functional classification of β -lactamases. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 969-976, 2010.

CAI, Jia Chang et al. Detection of KPC-2 and qnrS1 in clinical isolates of *Morganella morganii* from China. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 73, n. 2, p. 207-209, 2012.

CANNATELLI, Antonio et al. MgrB inactivation is a common mechanism of colistin resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* of clinical origin. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 58, n. 10, p. 5696-5703, 2014.

CANNATELLI, Antonio et al. Polymyxin resistance caused by mgrB inactivation is not associated with significant biological cost in *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 59, n. 5, p. 2898-2900, 2015.

CHENG, Yi-Hsiang et al. Amino acid substitutions of CrrB responsible for resistance to colistin through CrrC in *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 6, p. 3709-3716, 2016.

CHENG, Yi-Hsiang et al. Colistin resistance mechanisms in *Klebsiella pneumoniae* strains from Taiwan. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 59, n. 5, p. 2909-2913, 2015.

CUI, Xiaoyan; ZHANG, Haifang; DU, Hong. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: detection and antimicrobial therapy. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 1823, 2019.

DA SILVA, Daniely Martins et al. Insertion sequences disrupting mgrB in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 24, p. 53-57, 2021.

DA SILVA, Hemilly Rayanne Ferreira et al. Colistin-resistant KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST423 harboring an IS5-like element in the mgrB gene isolated from cerebrospinal fluid. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 91, n. 2, p. 184-185, 2018.

DA SILVA, Kesia Esther et al. Molecular and epidemiological surveillance of polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from Brazil with multiple mgrB

gene mutations. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 310, n. 7, p. 151448, 2020.

DA SILVA, Kesia Esther et al. Molecular and epidemiological surveillance of polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from Brazil with multiple mgrB gene mutations. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 310, n. 7, p. 151448, 2020.

DAI, Chongshan et al. Molecular mechanisms of neurotoxicity induced by polymyxins and chemoprevention. **ACS chemical neuroscience**, v. 10, n. 1, p. 120-131, 2018.

DALMOLIN, Tanise V.; DE LIMA-MORALES, Daiana; BARTH, Afonso L. Plasmid-mediated colistin resistance: what do we know?. **Journal of Infectiology**, v. 1, n. 2, 2018.

DALMOLIN, Tanise Vendruscolo et al. Acquisition of the mcr-1 gene by a high-risk clone of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST437/CC258, Brazil. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 90, n. 2, p. 132-133, 2018.

DAVID, Sophia et al. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. **Nature microbiology**, v. 4, n. 11, p. 1919-1929, 2019.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. **Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)**, 2017.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2019. **Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)**, 2020.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Categorisation of antibiotics in the European Union**. European Medicines Agency. 2019.

FALAGAS, Matthew E.; KASIAKOU, Sofia K. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. **Critical care**, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2006.

FALAGAS, Matthew E.; KASIAKOU, Sofia K.; SARAVOLATZ, Louis D. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. **Clinical infectious diseases**, v. 40, n. 9, p. 1333-1341, 2005.

FERNANDES, Miriam R. et al. Silent dissemination of colistin-resistant *Escherichia coli* in South America could contribute to the global spread of the mcr-1 gene. **Eurosurveillance**, v. 21, n. 17, p. 30214, 2016.

FERREIRA, Melina Lorraine et al. Detection of ISEcp1-associated Bla CTX-M-15-mediated Resistance to Colistin in KPC-producing *Klebsiella Pneumoniae* Isolates. **International journal of antimicrobial agents**, v. 51, n. 5, p. 810-811, 2018.

GAIBANI, Paolo et al. In vitro activity and post-antibiotic effects of colistin in combination with other antimicrobials against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 7, p. 1856-1865, 2014.

GIANI, Tommaso et al. Large nosocomial outbreak of colistin-resistant, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* traced to clonal expansion of an mgrB deletion mutant. **Journal of clinical microbiology**, v. 53, n. 10, p. 3341-3344, 2015.

HAEILI, Mehri et al. MgrB alterations mediate colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolates from Iran. **Frontiers in microbiology**, v. 8, p. 2470, 2017.

HAMMOUDI HALAT, Dalal; AYOUB MOUBARECK, Carole. The current burden of carbapenemases: Review of significant properties and dissemination among gram-negative bacteria. **Antibiotics**, v. 9, n. 4, p. 186, 2020.

HIGASHINO, Hermes Ryoiti et al. Colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* co-harboring KPC and mcr-1 in a hematopoietic stem cell transplantation unit. **Bone marrow transplantation**, v. 54, n. 7, p. 1118-1120, 2019.

IRRGANG, Alexandra et al. Prevalence of mcr-1 in *E. coli* from livestock and food in Germany, 2010–2015. **PloS one**, v. 11, n. 7, p. e0159863, 2016.

JAYOL, Aurélie et al. Heteroresistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae* associated with alterations in the PhoPQ regulatory system. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 59, n. 5, p. 2780-2784, 2015.

JAYOL, Aurélie et al. Resistance to colistin associated with a single amino acid change in protein PmrB among *Klebsiella pneumoniae* isolates of worldwide origin. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 58, n. 8, p. 4762-4766, 2014.

JEANNOT, Katy; BOLARD, Arnaud; PLESIAT, Patrick. Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms. **International journal of antimicrobial agents**, v. 49, n. 5, p. 526-535, 2017.

KEYNAN, Yoav; RUBINSTEIN, Ethan. The changing face of *Klebsiella pneumoniae* infections in the community. **International journal of antimicrobial agents**, v. 30, n. 5, p. 385-389, 2007.

KNOTHE, H. et al. Transferable resistance to cefotaxime, ceftazidime, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. **Infection**, v. 11, n. 6, p. 315-317, 1983.

LEE, Chang-Ro 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, Zekun et al. Emergent polymyxin resistance: end of an era?. In: **Open forum infectious diseases**. US: Oxford University Press, 2019. p. ofz368.

LIM, Lauren M. et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 30, n. 12, p. 1279-1291, 2010.

LING, Zhuoren et al. Epidemiology of mobile colistin resistance genes mcr-1 to mcr-9. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 11, p. 3087-3095, 2020.

LIU, Yi-Yun et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. **The Lancet infectious diseases**, v. 16, n. 2, p. 161-168, 2016.

- LIVERMORE, D. M. Beta-lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 41, n. 4, p. 25-41, 1998.
- LIVERMORE, David M. et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 59, n. 2, p. 165-174, 2007.
- LOMONACO, Sara et al. Resistome of carbapenem-and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. **PLoS One**, v. 13, n. 6, p. e0198526, 2018.
- LONGO, Luís G. A. et al. Colistin resistance emerges in pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Rio de Janeiro, Brazil. **International journal of antimicrobial agents**, v. 54, n. 5, p. 579-586, 2019.
- LONGO, Luís G. A. et al. Emergence of mgrB locus deletion mediating polymyxin resistance in pandemic KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* ST15 lineage. **Journal of Medical Microbiology**, v. 70, n. 3, p. 001309, 2021.
- MARÇAL, Tássia Vieira Goularte et al. Incidência de KPC (*Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase) em adultos internados em hospitais nas regiões do Brasil de 2006 a 2016: revisão bibliográfica. **Saúde Coletiva (Barueri)**, v. 11, n. 62, p. 5174-5191, 2021.
- MARTINS, Willames MBS et al. Frequency of BKC-1-producing *Klebsiella* species isolates. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 8, p. 5044-5046, 2016.
- MATSUMURA, Yasufumi et al. Global molecular epidemiology of IMP-producing Enterobacteriaceae. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 61, n. 4, 2017.
- MCCONVILLE, Thomas H. et al. CrrB Positively Regulates High-Level Polymyxin Resistance and Virulence in *Klebsiella pneumoniae*. **Cell reports**, v. 33, n. 4, p. 108313, 2020.
- MENDES, C. A. et al. Polymyxins-a review focusing on their nephrotoxicity. **Rev Assoc Med Bras**, v. 56, n. 6, p. 752-8, 2010.
- MITROPHANOV, Alexander Y. et al. Evolution and dynamics of regulatory architectures controlling polymyxin B resistance in enteric bacteria. **PLoS Genet**, v. 4, n. 10, p. e1000233, 2008.
- MOELLERING JR, Robert C.; ELIOPOULOS, George M.; SENTOCHNIK, Deborah E. The carbapenems: new broad spectrum β -lactam antibiotics. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 24, n. suppl_A, p. 1-7, 1989.
- MUNOZ-PRICE, L. Silvia et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. **The Lancet infectious diseases**, v. 13, n. 9, p. 785-796, 2013.
- JEON, Jeong Ho et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. **International journal of molecular sciences**, v. 16, n. 5, p. 9654-9692, 2015.
- NAGANO, Debora Satie. **Caracterização epidemiológica e microbiológica da disseminação do gene de resistência plasmidial à colistina, mcr-1, no Hospital das Clínicas da FMUSP**. 2019. 90 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

NETO, Lauro Vieira Perdigão et al. Simultaneous colonization by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* harboring *mcr-1* in Brazil. **Infection**, v. 47, n. 4, p. 661-664, 2019.

NI, Wentao et al. Efficacy of polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 2, p. 170-180, 2015.

OLAITAN, Abiola O.; MORAND, Serge; ROLAIN, Jean-Marc. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. **Frontiers in microbiology**, v. 5, p. 643, 2014.

OLAITAN, Abiola Olumuyiwa et al. Clonal transmission of a colistin-resistant *Escherichia coli* from a domesticated pig to a human in Laos. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 12, p. 3402-3404, 2015.

OLIOTA, Ana F. et al. Nephrotoxicity prevalence in patients treated with polymyxins: a systematic review with meta-analysis of observational studies. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 94, n. 1, p. 41-49, 2019.

PALMEIRO, Jussara Kasuko et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in a Brazilian tertiary hospital. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 1669, 2019.

PANCOTTO, Lisiane Rech. **Caracterização molecular de isolados de *Klebsiella pneumoniae* resistentes às polimixinas**. 2020. 69 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2020. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/216888>. Acesso em: 25 abr. 2021.

PAPP-WALLACE, Krisztina M. et al. Carbapenems: past, present, and future. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 55, n. 11, p. 4943-4960, 2011.

PATERSON, David L.; HARRIS, Patrick NA. Colistin resistance: a major breach in our last line of defence. **The Lancet infectious diseases**, v. 16, n. 2, p. 132-133, 2016.

PEREIRA, Polyana Silva et al. Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 2, p. 312-316, 2013

PITT, Miranda E. et al. Multifactorial chromosomal variants regulate polymyxin resistance in extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Microbial genomics**, v. 4, n. 3, 2018.

POIREL, Laurent et al. Genetic features of MCR-1-producing colistin-resistant *Escherichia coli* isolates in South Africa. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 7, p. 4394-4397, 2016.

POIREL, Laurent et al. The *mgrB* gene as a key target for acquired resistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 1, p. 75-80, 2015.

QUEENAN, Anne Marie; BUSH, Karen. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. **Clinical microbiology reviews**, v. 20, n. 3, p. 440-458, 2007.

QUIROGA, Cecilia; NASTRO, Marcela; DI CONZA, José. Current scenario of plasmid-mediated colistin resistance in Latin America. **Revista Argentina de microbiologia**, v. 51, n. 1, p. 93-100, 2019.

QURESHI, Shahab. Klebsiella Infections. 2019. Disponível em:

<https://emedicine.medscape.com/article/219907-overview#a4>. Acesso em: 07 jan. 2021.

RAZAVI NIKOO, Hadi; ARDEBILI, Abdollah; MARDANEH, Jalal. Systematic review of antimicrobial resistance of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates in Iran: an update. **Microbial Drug Resistance**, v. 23, n. 6, p. 744-756, 2017.

REED, Michael D. et al. The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 41, n. 6, p. 645-654, 2001.

ROCHA, Igor Vasconcelos et al. Diverse and emerging molecular mechanisms award polymyxins resistance to Enterobacteriaceae clinical isolates from a tertiary hospital of Recife, Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 85, p. 104584, 2020.

ROCHA, Igor Vasconcelos et al. Diverse and emerging molecular mechanisms award polymyxins resistance to Enterobacteriaceae clinical isolates from a tertiary hospital of Recife, Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 85, p. 104584, 2020.

RODRIGUES, Ana Claudia Souza et al. Non-clonal occurrence of *pmrB* mutations associated with polymyxin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, 2019.

RODRIGUES, Ana Claudia Souza et al. Non-clonal occurrence of *pmrB* mutations associated with polymyxin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, 2019.

SABNIS, Akshay et al. Colistin kills bacteria by targeting lipopolysaccharide in the cytoplasmic membrane. **bioRxiv**, p. 479618, 2019.

SAMPAIO, Jorge Luiz Mello; GALES, Ana Cristina. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. **Brazilian journal of microbiology**, v. 47, p. 31-37, 2016.

SÁNCHEZ, María Blanca et al. The Acquisition of Colistin Resistance Is Associated to the Amplification of a Large Chromosomal Region in *Klebsiella pneumoniae* kp52145. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 2, p. 649, 2021.

SOBEK, V. Arrest of respiration induced by polypeptide antibiotics. **Arzneimittel-forschung**, v. 32, n. 3, p. 235-237, 1982.

TRIMBLE, Michael J. et al. Polymyxin: alternative mechanisms of action and resistance. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 6, n. 10, p. a025288, 2016.

TZOUVELEKIS, L. S. et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. **Clinical microbiology reviews**, v. 25, n. 4, p. 682-707, 2012.

VELKOV, Tony et al. Structure– activity relationships of polymyxin antibiotics. **Journal of medicinal chemistry**, v. 53, n. 5, p. 1898-1916, 2010.

WANG, Chengcheng et al. Identification of novel mobile colistin resistance gene mcr-10. **Emerging microbes & infections**, v. 9, n. 1, p. 508-516, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Antimicrobial resistance: global report on surveillance**. World Health Organization, 2014.

WRIGHT, Meredith S. et al. Genomic and transcriptomic analyses of colistin-resistant clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* reveal multiple pathways of resistance. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 59, n. 1, p. 536-543, 2015.

YE, Huiyan et al. Diversified mcr-1-harboring plasmid reservoirs confer resistance to colistin in human gut microbiota. **MBio**, v. 7, n. 2, 2016.

YIGIT, Hesna et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 45, n. 4, p. 1151-1161, 2001.

YU, Zhiliang et al. Antibacterial mechanisms of polymyxin and bacterial resistance. **Biomed Res Int**, v. 2015, n. 679109, 2015.

ZAVASCKI, Alexandre P. et al. Emergence of polymyxin B resistance in a polymyxin B-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* causing bloodstream infection in a neutropenic patient during polymyxin B therapy. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 90, n. 2, p. 134-138, 2018.

ZAVASCKI, Alexandre P.; NATION, Roger L. Nephrotoxicity of polymyxins: is there any difference between colistimethate and polymyxin B?. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 61, n. 3, 2017.

ZAVASCKI, Alexandre Prehn et al. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 60, n. 6, p. 1206-1215, 2007.

