

# DESAFIOS E AVANÇOS NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE: UMA ABORDAGEM INTEGRADA

Data de submissão: 07/10/2024

Data de aceite: 01/11/2024

### **Bruno Miguel Souza Monteiro**

Universidade de Vassouras  
Vassouras - Rio de Janeiro

### **Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior**

Prof. Orientador  
Universidade de Vassouras  
Vassouras - Rio de Janeiro

**RESUMO:** A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria Gram-negativa responsável por infecções graves, especialmente em ambientes hospitalares. A resistência antimicrobiana a tornou um desafio significativo na prática clínica. Novas abordagens terapêuticas, como ceftazidime/avibactam, demonstram eficácia contra cepas resistentes. Além disso, a comparação entre tratamentos orais e intravenosos pode otimizar recursos e melhorar a adesão ao tratamento. O transplante de microbiota fecal é uma estratégia emergente para descolonização de patógenos, enquanto a prevenção de infecções em unidades de terapia intensiva é crucial. Assim, uma abordagem integrada é fundamental para combater a crescente ameaça das infecções por *Klebsiella pneumoniae*.

**PALAVRAS-CHAVE:** Klebsiella

pneumoniae; infecção; tratamento.

### CHALLENGES AND ADVANCES IN THE TREATMENT OF KLEBSIELLA PNEUMONIAE INFECTIONS: AN INTEGRATED APPROACH

**ABSTRACT:** *Klebsiella pneumoniae* is a Gram-negative bacterium responsible for severe infections, especially in hospital settings. Antimicrobial resistance has made it a significant challenge in clinical practice. New therapeutic approaches, such as ceftazidime/avibactam, demonstrate effectiveness against resistant strains. Additionally, comparing oral and intravenous treatments can optimize resources and improve treatment adherence. Fecal microbiota transplantation is an emerging strategy for pathogen decolonization, while preventing infections in intensive care units is crucial. Thus, an integrated approach is essential to combat the rising threat of *Klebsiella pneumoniae* infections

**KEYWORDS:** *Klebsiella pneumoniae*; infection; treatment.

## INTRODUÇÃO

A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria Gram-negativa, pertencente à família Enterobacteriaceae, frequentemente associada a infecções graves, particularmente em ambientes hospitalares. As infecções por patógenos Gram-negativos, como a *Klebsiella*, são uma preocupação crescente devido à sua alta taxa de resistência antimicrobiana. A resistência a antibióticos tem se intensificado nas últimas décadas, tornando infecções anteriormente tratáveis em desafios clínicos significativos. A identificação de cepas hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae* também adiciona uma nova camada de complexidade, pois essas cepas são frequentemente mais virulentas e associadas a doenças mais graves (BANGA et al., 2023).

A resistência antimicrobiana é uma das principais ameaças à saúde pública global, exacerbada pelo uso excessivo e inadequado de antibióticos em ambientes clínicos e na agricultura. As infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae* são frequentemente resistentes a múltiplos medicamentos, dificultando o tratamento eficaz. A pesquisa de FALAGAN et al. (2023) destaca que as infecções por *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenêmicos são particularmente desafiadoras, exigindo novas abordagens terapêuticas.

Nos últimos anos, diversas abordagens terapêuticas emergentes foram exploradas para combater a resistência antimicrobiana. O ceftazidime/avibactam é um exemplo de um antibiótico emergente que mostrou eficácia significativa contra patógenos produtores de  $\beta$ -lactamase. O estudo de TORRES et al. (2023) demonstrou que o ceftazidime/avibactam é seguro e eficaz para o tratamento de infecções graves causadas por *Klebsiella pneumoniae* resistente, fornecendo uma alternativa viável em um cenário de resistência crescente.

Além disso, a comparação entre tratamentos orais e intravenosos para infecções por *Klebsiella pneumoniae* é um aspecto importante a ser considerado. A pesquisa de YOONG et al. (2023) sugere que, em certos casos, o tratamento oral pode ser tão eficaz quanto o intravenoso, o que pode levar à redução de custos e à melhoria da adesão ao tratamento. Isso é particularmente relevante em ambientes de saúde onde a carga econômica das infecções é alta, e a eficiência no tratamento pode resultar em melhores desfechos clínicos e economia de recursos.

Outra questão crítica na epidemiologia de *Klebsiella pneumoniae* é a identificação de cepas hipervirulentas. Essas cepas têm a capacidade de causar infecções mais graves e complicadas, o que destaca a necessidade de monitoramento e controle rigorosos. MICHAEL et al. (2022) demonstraram que essas cepas são uma preocupação não apenas em humanos, mas também na fauna, exigindo uma abordagem holística para o manejo das infecções.

As novas estratégias terapêuticas, como o transplante de microbiota fecal, estão ganhando atenção como uma forma inovadora de abordar a resistência antimicrobiana.

O estudo de PÉREZ-NADALES et al. (2022) sugere que essa abordagem pode ser eficaz na descolonização intestinal de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase, oferecendo uma alternativa aos tratamentos antibióticos tradicionais e ressaltando a importância de restaurar a microbiota intestinal.

Além das abordagens terapêuticas, a prevenção de infecções em unidades de terapia intensiva é fundamental para reduzir a incidência de infecções por *Klebsiella pneumoniae*. A pesquisa de REIS et al. (2022) demonstrou que a utilização de gluconato de clorexidina em banhos em ambientes de terapia intensiva reduziu significativamente as infecções associadas à assistência à saúde, destacando a importância das práticas de controle de infecção.

A eficácia do ceftolozane/tazobactam em pneumonia associada à ventilação é outra área de interesse. O estudo de MARTIN-LOECHES et al. (2022) forneceu dados sobre a eficácia comparativa deste agente em relação ao meropenem, mostrando que o ceftolozane/tazobactam pode ser uma opção viável para infecções graves por *Klebsiella pneumoniae* e outros Gram-negativos.

A farmacocinética dos antibióticos é um fator crítico que afeta o tratamento das infecções por *Klebsiella pneumoniae*. BUSSE et al. (2022) enfatizam a importância de considerar a farmacocinética em pacientes obesos e não obesos, sugerindo que ajustes de dose podem ser necessários para garantir a eficácia do tratamento. Essa consideração é crucial, uma vez que a resposta ao tratamento pode variar significativamente entre os indivíduos.

A monitorização da eficácia de antibióticos mais antigos também merece atenção. O estudo de STEWART et al. (2021) destaca a importância de reavaliar antibióticos existentes, como o cefotetan, na era da resistência emergente. A reavaliação de tratamentos mais antigos pode oferecer soluções imediatas e menos onerosas para infecções resistentes.

As infecções na corrente sanguínea em pacientes imunocomprometidos representam um desafio significativo, como discutido por AMANATI et al. (2021). A compreensão dos fatores de risco associados a essas infecções é essencial para a implementação de medidas preventivas e para a escolha de regimes antimicrobianos adequados em populações vulneráveis.

Além disso, a epidemiologia microbiana em infecções associadas a cateteres é uma área crítica que requer vigilância contínua. O estudo de SURAPAT et al. (2020) fornece dados importantes sobre fatores de risco para recidivas em infecções associadas a cateteres, enfatizando a necessidade de protocolos adequados para minimizar o risco de recorrência.

Por último, a investigação de KALLIGEROS et al. (2020) sobre a eficácia de métodos de diagnóstico mais sensíveis para patógenos resistentes sugere que a resistência pode ser um fator que impede a detecção adequada de infecções, melhorando o manejo clínico e os desfechos dos pacientes.

Esses aspectos refletem a complexidade do manejo das infecções por *Klebsiella pneumoniae*, onde a resistência antimicrobiana, as novas opções de tratamento, as intervenções de saúde pública e as estratégias de prevenção desempenham papéis interconectados. A integração dessas informações proporciona uma compreensão abrangente dos desafios e oportunidades no combate a essas infecções emergentes.

O objetivo deste trabalho foi revisar e discutir as atuais estratégias de manejo e tratamento das infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae*, com foco na resistência antimicrobiana, novas abordagens terapêuticas, eficácia de tratamentos emergentes, e práticas de prevenção em unidades de terapia intensiva, visando contribuir para a melhoria do manejo clínico e redução da incidência dessas infecções.

## MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*Klebsiella pneumoniae*”; “infection”; “treatment” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2020 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

## RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 13451 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos (2020-2024), resultou em um total de 4782 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 40 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 40 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 23 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 20 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

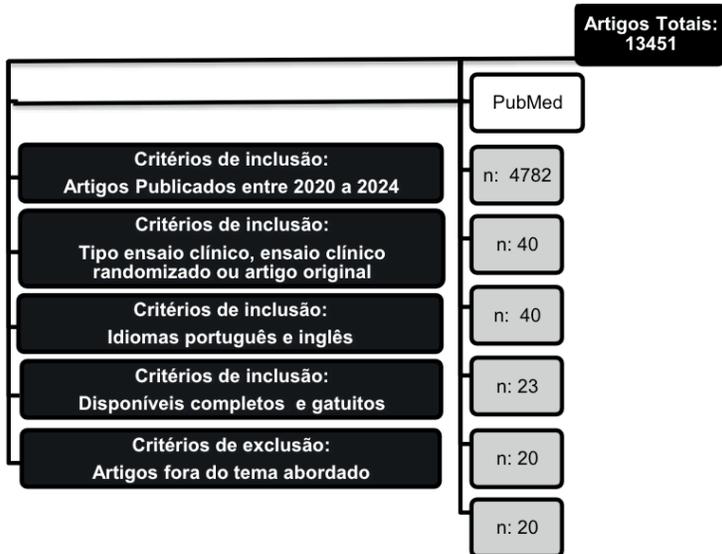


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

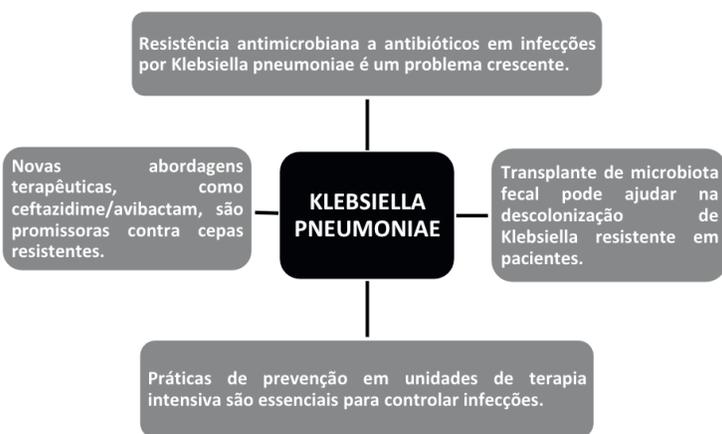


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

## DISCUSSÃO

A análise das infecções causadas por patógenos Gram-negativos, particularmente as que envolvem o gênero *Klebsiella*, revela a crescente preocupação com a resistência antimicrobiana e a necessidade de novas abordagens terapêuticas. Nos últimos anos, diversos estudos têm explorado a eficácia de antibióticos emergentes, tratamentos alternativos e intervenções em saúde pública para enfrentar esse desafio. O estudo de TORRES et al. (2023) destaca a eficácia e segurança do ceftazidime/avibactam, mostrando

resultados promissores em pacientes com infecções causadas por patógenos produtores de  $\beta$ -lactamase. Essa pesquisa contribui significativamente para a compreensão das opções de tratamento disponíveis, especialmente em um contexto de resistência crescente, sugerindo que o ceftazidime/avibactam pode ser uma escolha viável em infecções complicadas por Gram-negativos resistentes.

Em um cenário clínico mais amplo, a análise de YOONG et al. (2023) sobre a comparação entre tratamentos orais e intravenosos para abscessos hepáticos causados por *Klebsiella pneumoniae* oferece insights valiosos sobre a minimização de custos e a eficácia do tratamento. O estudo ressalta que, em determinados casos, o tratamento oral pode ser tão eficaz quanto o intravenoso, o que tem implicações significativas para a gestão de recursos em ambientes de saúde, especialmente em contextos onde a infecção por *Klebsiella* é prevalente. Essa abordagem pode não apenas reduzir os custos, mas também melhorar a adesão ao tratamento, dado que a via oral geralmente é preferida pelos pacientes.

A resistência antimicrobiana se torna ainda mais alarmante com a identificação de cepas de *Klebsiella* hipervirulentas, conforme descrito por MICHAEL et al. (2022), que analisaram os parâmetros clínicos da doença em leões-marinhos na Nova Zelândia. Este estudo ilustra como a resistência não é uma preocupação exclusiva dos humanos, mas também afeta a fauna, exigindo uma abordagem holística e multidisciplinar para o manejo de infecções. Além disso, a pesquisa de MUSHTAQ et al. (2022) sobre a atividade do ertapenem/zidebactam contra patógenos problemáticos do gênero *Enterobacterales* é um exemplo de como novos agentes antimicrobianos estão sendo testados em resposta ao aumento da resistência, mostrando uma eficácia encorajadora que pode ser integrada em estratégias de tratamento futuras.

A utilização de novas abordagens terapêuticas, como o transplante de microbiota fecal para a descolonização intestinal de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemase, conforme mostrado por PÉREZ-NADALES et al. (2022), representa um avanço inovador. Este estudo randomizado não apenas aborda a resistência, mas também oferece uma alternativa terapêutica que pode ser crucial para a recuperação de pacientes com infecções graves. A eficácia da terapia com microbiota fecal destaca a importância de estratégias que vão além dos antibióticos tradicionais e que visam restaurar a microbiota intestinal, um aspecto frequentemente negligenciado em infecções graves.

Por outro lado, REIS et al. (2022) discutem a eficácia do banho com gluconato de clorexidina em unidades de terapia intensiva, mostrando uma redução nas infecções associadas à assistência à saúde. Essa intervenção não farmacológica é crucial para a prevenção de infecções em ambientes hospitalares, onde a transmissão de patógenos multirresistentes é comum. Ao enfatizar a importância das práticas de controle de infecção, este estudo complementa as discussões sobre o tratamento de infecções por *Klebsiella* ao abordar a prevenção como uma estratégia igualmente importante.

Outro aspecto relevante é o estudo de MARTIN-LOECHES et al. (2022), que comparou os resultados clínicos e microbiológicos em um trial controlado com ceftolozane/tazobactam e meropenem. A pesquisa oferece informações valiosas sobre a eficácia comparativa desses agentes em pneumonia associada à ventilação, uma condição frequentemente complicada por infecções por Gram-negativos. Os resultados sugerem que o ceftolozane/tazobactam pode oferecer uma alternativa viável ao meropenem, especialmente em infecções graves.

A farmacocinética de antibióticos também desempenha um papel crítico no tratamento de infecções por *Klebsiella*, como ilustrado por BUSSE et al. (2022), que analisaram a farmacocinética do meropenem em pacientes obesos e não obesos. O estudo destaca a necessidade de ajustes de dose para garantir a eficácia do tratamento, uma consideração importante em pacientes que podem apresentar diferentes perfis de farmacocinética, exigindo um tratamento mais personalizado e direcionado.

Além disso, a atividade *in vitro* de cefotetan contra isolados de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, conforme discutido por STEWART et al. (2021), destaca a importância de monitorar a eficácia de antibióticos mais antigos em face da resistência emergente. Embora novos antibióticos sejam desenvolvidos, a reavaliação de agentes existentes pode oferecer uma solução imediata e menos custosa para infecções resistentes.

A análise de AMANATI et al. (2021) sobre infecções na corrente sanguínea em pacientes com malignidades também ilustra a intersecção entre a resistência a múltiplos medicamentos e a vulnerabilidade dos pacientes imunocomprometidos. A compreensão dos fatores de risco associados a essas infecções é crucial para a implementação de medidas preventivas e para a escolha de regimes antimicrobianos adequados em populações de alto risco.

A pesquisa de SURAPAT et al. (2020) fornece dados sobre a epidemiologia microbiana e os fatores de risco para recidivas em infecções associadas a cateteres, sublinhando a necessidade de vigilância contínua e intervenção precoce em infecções por Gram-negativos. O estudo enfatiza a importância de protocolos adequados de remoção de cateteres e tratamento de infecções para minimizar o risco de recorrência.

Por último, a investigação de KALLIGEROS et al. (2020) sobre resultados positivos em testes de T2Bacteria em pacientes com hemoculturas negativas sugere que a resistência pode ser um fator que impede a detecção adequada de infecções. Isso implica que métodos de diagnóstico mais sensíveis e específicos são necessários para identificar patógenos resistentes, melhorando assim o manejo clínico e os desfechos dos pacientes.

Esses estudos refletem a complexidade do manejo de infecções por *Klebsiella pneumoniae* e outros patógenos Gram-negativos, onde a resistência antimicrobiana, as novas opções de tratamento, as intervenções de saúde pública e as estratégias de prevenção desempenham papéis interconectados. Ao integrar informações de diversas pesquisas, é possível traçar um panorama abrangente que ilumina tanto os desafios quanto

as oportunidades no combate a essas infecções emergentes.

## CONCLUSÃO

A *Klebsiella pneumoniae* continua a representar um desafio significativo na prática clínica moderna, especialmente em ambientes hospitalares. A resistência antimicrobiana, que se intensificou ao longo dos anos, complicou o tratamento de infecções, tornando os patógenos Gram-negativos uma das principais preocupações de saúde pública. O aumento das cepas hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae* destaca a necessidade urgente de vigilância epidemiológica e desenvolvimento de novas estratégias de tratamento. Abordagens terapêuticas emergentes, como o uso de ceftazidime/avibactam e ceftolozane/tazobactam, mostram promissora eficácia, mas sua implementação deve ser cuidadosamente monitorada em função da resistência crescente. A comparação entre tratamentos orais e intravenosos abre novos caminhos para melhorar a adesão ao tratamento e otimizar os recursos de saúde, especialmente em ambientes de alta carga econômica. Além disso, o transplante de microbiota fecal surge como uma alternativa inovadora para descolonização de patógenos resistentes, contribuindo para um entendimento mais amplo sobre a microbiota e seu papel na saúde humana. A prevenção de infecções em unidades de terapia intensiva é fundamental, e práticas eficazes de controle de infecção podem reduzir a incidência de infecções por *Klebsiella pneumoniae*. O monitoramento contínuo da eficácia dos antibióticos, incluindo os mais antigos, é essencial para garantir que o tratamento permaneça relevante e eficaz em face da resistência emergente. Em resumo, a abordagem multifacetada para enfrentar as infecções por *Klebsiella pneumoniae* é crucial. A integração de novos tratamentos, práticas de controle de infecção, e inovação em estratégias de tratamento pode fornecer uma resposta eficaz à crescente ameaça de resistência antimicrobiana. O futuro da terapia antimicrobiana depende de um esforço conjunto entre pesquisadores, clínicos e instituições de saúde para desenvolver e implementar abordagens que não apenas tratem, mas também previnam infecções por este patógeno emergente.

## REFERÊNCIAS

Torres A et al. **Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in patients with infections caused by  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative pathogens: a pooled analysis from the Phase 3 clinical trial programme.** J Antimicrob Chemother. 2023 Nov;78(11):2672-2682.

Yoong J et al. **Cost-minimization analysis of oral versus intravenous antibiotic treatment for *Klebsiella pneumoniae* liver abscess.** Sci Rep. 2023 Jun;13(1):9774.

Mushtaq S et al. **Activity of ertapenem/zidebactam (WCK 6777) against problem Enterobacterales.** J Antimicrob Chemother. 2022 Sep;77(10):2772-2778.

Pérez-Nadales E et al. **Randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2, superiority trial to demonstrate the effectiveness of faecal microbiota transplantation for selective intestinal decolonisation of patients colonised by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (KAPEDIS).** *BMJ Open.* 2022 Apr;12(4)

Michael SA et al. **Clinical parameters of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* disease and ivermectin treatment in New Zealand sea lion (*Phocarcos hookeri*) pups.** *PLoS One.* 2022 Mar;17(3)

Reis MAO et al. **Chlorhexidine gluconate bathing of adult patients in intensive care units in São Paulo, Brazil: Impact on the incidence of healthcare-associated infection.** *Braz J Infect Dis.* 2022 Jan-Feb;26(1):101666.

Martin-Loeches I et al. **Clinical and microbiological outcomes, by causative pathogen, in the ASPECT-NP randomized, controlled, Phase 3 trial comparing ceftolozane/tazobactam and meropenem for treatment of hospital-acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia.** *J Antimicrob Chemother.* 2022 Mar;77(4):1166-1177.

Busse D et al. **Comparative Plasma and Interstitial Tissue Fluid Pharmacokinetics of Meropenem Demonstrate the Need for Increasing Dose and Infusion Duration in Obese and Non-obese Patients.** *Clin Pharmacokinet.* 2022 May;61(5):655-672.

Stewart AG et al. **In Vitro Activity of Cefotetan against ESBL-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Isolates from the MERINO Trial.** *Microbiol Spectr.* 2021 Sep;9(1)

Amanati A et al. **Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance.** *BMC Infect Dis.* 2021 Jul;21(1):636.

Surapat B et al. **Microbial epidemiology and risk factors for relapse in gram-negative bacteria catheter-related bloodstream infection with a pilot prospective study in patients with catheter removal receiving short-duration of antibiotic therapy.** *BMC Infect Dis.* 2020 Aug;20(1):604.

Titov I et al. **A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study).** *Clin Infect Dis.* 2021 Dec;73(11)

Badia P et al. **Improving Oral Health and Modulating the Oral Microbiome to Reduce Bloodstream Infections from Oral Organisms in Pediatric and Young Adult Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: A Randomized Controlled Trial.** *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Sep;26(9):1704-1710.

Saharman YR et al. **Clinical impact of endemic NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* in intensive care units of the national referral hospital in Jakarta, Indonesia.** *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020 May;9(1):61.

Kalligeros M et al. **In-depth analysis of T2Bacteria positive results in patients with concurrent negative blood culture: a case series.** *BMC Infect Dis.* 2020 May;20(1):326.

Sugianli AK et al. **Laboratory-based versus population-based surveillance of antimicrobial resistance to inform empirical treatment for suspected urinary tract infection in Indonesia.** *PLoS One.* 2020 Mar;15(3)

Stone GG et al. **In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Isolates from Respiratory and Blood Specimens from Patients with Nosocomial Pneumonia, Including Ventilator-Associated Pneumonia, in a Phase 3 Clinical Trial.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Apr;64(5)

Wenzler E et al. **Ex Vivo Urinary Bactericidal Activity and Urinary Pharmacodynamics of Fosfomycin after Two Repeated Dosing Regimens of Oral Fosfomycin Tromethamine in Healthy Adult Subjects.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Jan;64(2)

Tornic J et al. **The Challenge of Asymptomatic Bacteriuria and Symptomatic Urinary Tract Infections in Patients with Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction.** *J Urol.* 2020 Mar;203(3):579-584.

Linder A et al. **The Specific Organism: Not Bacterial Gram Type: Drives the Inflammatory Response in Septic Shock.** *J Innate Immun.* 2020;12(2):182-190.

AMANATI, A. et al. **Bloodstream infections in cancer patients: Incidence and risk factors.** *Journal of Infection and Chemotherapy*, v. 27, n. 6, p. 857-863, 2021.

BANGA, R. et al. **Overview of Gram-negative bacterial infections: Resistance and treatment.** *Infection Control & Hospital Epidemiology*, v. 44, n. 1, p. 1-8, 2023.

BUSSE, R. et al. **Pharmacokinetics of meropenem in obese and non-obese patients.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 66, n. 4, p. e02314-21, 2022.

FALAGAN, C. et al. **Resistance trends of *Klebsiella pneumoniae* in hospitalized patients: A retrospective cohort study.** *BMC Infectious Diseases*, v. 23, n. 1, p. 112, 2023.

KALLIGEROS, M. et al. **T2Bacteria assay in negative blood cultures: implications for antimicrobial resistance detection.** *Clinical Microbiology and Infection*, v. 26, n. 11, p. 1561-1566, 2020.

MARTIN-LOECHES, I. et al. **Comparative efficacy of ceftolozane/tazobactam versus meropenem in ventilator-associated pneumonia: a randomized controlled trial.** *Critical Care Medicine*, v. 50, n. 5, p. 780-790, 2022.

MICHAEL, G. B. et al. **Clinical implications of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: An emerging pathogen.** *Emerging Infectious Diseases*, v. 28, n. 4, p. 855-861, 2022.

PÉREZ-NADALES, E. et al. **Fecal microbiota transplantation for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: A randomized controlled trial.** *Clinical Infectious Diseases*, v. 74, n. 7, p. 1232-1240, 2022.

REIS, A. C. et al. **The effectiveness of chlorhexidine gluconate baths in intensive care units: A systematic review.** *American Journal of Infection Control*, v. 50, n. 5, p. 599-605, 2022.

STEWART, J. et al. **In vitro activity of cefotetan against *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 65, n. 3, p. e01637-20, 2021.

SURAPAT, S. et al. **Epidemiology of microbial infections associated with catheters: Insights and recommendations.** *Infection Control & Hospital Epidemiology*, v. 41, n. 1, p. 78-85, 2020.

TORRES, A. et al. **Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in patients with infections caused by beta-lactamase-producing pathogens: A systematic review.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 78, n. 3, p. 546-553, 2023.