

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

**ISABELA SILVA THOBIAS
THAÍS CAROLINE DA SILVA**

**RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM
ENTEROBACTÉRIAS: A EVOLUÇÃO DAS
β-LACTAMASES**

BAURU
2016

ISABELA SILVA THOBIAS
THAÍS CAROLINE DA SILVA

**RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM
ENTEROBACTÉRIAS: A EVOLUÇÃO DAS
β-LACTAMASES**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro de Ciências da
Saúde, da Universidade do Sagrado
Coração, como parte dos requisitos para
obtenção do título de Bacharel em
biomedicina, sob orientação da Profa.
Dra. Ana Carolina Polano Vivan.

BAURU
2016

Thobias, Isabela Silva

T449r

Resistência a antimicrobianos em enterobactérias: a evolução das β - lactamases / Isabela Silva Thobias; Thais Caroline da Silva. -- 2016.

37f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Carolina Polano Vivan.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade do Sagrado Coração - Bauru - SP

1. β - Lactamases. 2. Enterobactérias. 3. Enzimas. I. Silva, Thais Caroline da. II. Vivan, Ana Carolina Polano. III. Título.

**ISABELA SILVA THOBIAS
THAÍS CAROLINE DA SILVA**

**RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM ENTEROBACTÉRIAS: A
EVOLUÇÃO DAS β -LACTAMASES**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina sob orientação da professora Dra. Ana Carolina Polano Vivan.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Ana Carolina Polano Vivan
USC - Universidade Sagrado Coração

Profa. Dra. Geisiany Maria de Queiroz-Fernandes
USC - Universidade Sagrado Coração

BAURU, 29 de novembro de 2016.

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho a todos os professores com os quais tivemos a oportunidade de obter conhecimento e sabedoria, para que pudéssemos ter maturidade suficiente para concluir este capítulo em nossas vidas.

AGRADECIMENTOS

A Deus por nos dar saúde e força suficiente para que assim tivéssemos êxito em nossas escolhas.

Aos nossos pais, que sempre nos apoiaram e foram nosso porto seguro em todos os momentos de dificuldade, sendo compreensivos e atenciosos durante toda a nossa jornada acadêmica.

E a nossa orientadora por nos guiar durante a formação deste trabalho com excelência e profissionalismo, sempre mantendo uma relação de respeito e carinho conosco.

RESUMO

O uso indiscriminado de antimicrobianos tem contribuído para a disseminação de mecanismos de resistência bacteriana, a qual interfere no tratamento efetivo das infecções por estes agentes, principalmente em ambientes hospitalares. O desenvolvimento de resistência, além de determinar uma menor eficácia à ação terapêutica, também representa um grande risco à saúde pública. O termo resistente se refere a àqueles micro-organismos que não apresentam uma eficiente e desejada resposta clínica ao tratamento. Isso pode ser decorrente do uso indiscriminado de antibióticos, o que inquestionavelmente exerce uma pressão seletiva. Dentre os mecanismos utilizados pelos micro-organismos para alcançar este fim, podemos destacar as enzimas β -lactamases, que são produzidas por diversas bactérias, entre elas as enterobactérias. A produção dessa enzima catalisa a hidrólise do anel β -lactâmico, causando a inativação do antibiótico β -lactâmico. A disseminação das enzimas ESBL (β -lactamases de amplo espectro) entre as bactérias da família *Enterobacteriaceae* vem ganhando destaque mundialmente devido a sua grande incidência em infecções relacionadas com a assistência à saúde (IRAS). No Brasil, a produção de ESBL por enterobactérias é alarmante, devido ao surgimento e identificação de diversas variantes, entre elas TEM, OXA e SHV. Hoje, a maior preocupação paira sobre o advento das carbapenemases, que impedem o sucesso do tratamento de infecções por qualquer β -lactâmico. Este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico a respeito da evolução das β -lactamases no ambiente hospitalar. Isso foi possível através de consultas literárias em bases científicas de dados, pesquisa em sites governamentais na rede mundial de computadores, entre outros materiais que também foram essenciais para a formação do trabalho.

Palavras-chave: β -lactamases, enterobactérias, enzimas.

ABSTRACT

The indiscriminate use of antimicrobials has contributed to the dissemination of bacterial resistance mechanisms, which interferes with effective treatment of infections by these agents, specially in hospital environment. The development of resistance, in addition to determining a less effective the therapeutic action also poses a great risk to public health. The resistant term refers to those microorganisms that do not have an efficient and desired clinical response to treatment. This may be due to the indiscriminate use of antibiotics, which undoubtedly exerts a selective pressure. Among the mechanisms used by microorganisms to achieve this end, we highlight the B-lactamase enzymes, which are produced by various bacteria, including *Enterobacteriaceae*. The production of this enzyme catalyzes the hydrolysis of the B-lactam ring, causing inactivation of beta-lactam antibiotic. The spread of ESBL enzymes (B-lactamases of broad spectrum) between the bacteria of the *Enterobacteriaceae* has been gaining attention worldwide because of its high incidence since isolated in infections related to health care (IRAS). In Brazil the production of ESBL in *Enterobacteriaceae* is alarming due to the emergence and identification of several variants, including TEM, OXA and SHV. Today, the major concern hanging over the advent of carbapenemases that prevent successful treatment of infections by any beta-lactam. This study aimed to perform a revisional survey on the evolution of B-lactamases in hospital. This was possible through literary queries, search on government websites in the World Wide Web, Internet, and other materials that were also essential for the formation of work.

Key words: β -lactamases, enterobactérias, enzymes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura dos antibióticos β -lactâmicos.....	22
Figura 2 – β - lactamases em bactérias Gram negativas.....	24
Figura 3 – Distribuição de ESBL em <i>Enterobacteriaceae</i> no Brasil.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CTX – Cefotaxima

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EDTA – Ácido etilendiamino tetra-acético

ESBL – β - Lactamases de amplo espectro

GIM – German Imipenemases

IMP – Imipenemases

KPC – Klebsiella pneumoniae Carbapenemase

MBL – Metallo β - Lactâmase

NDM – New Delhi Metallo β - lactamase

OXA – Oxacilinases

SIM – Seoul Imipenemase

SPM – São Paulo Metallo β - lactamase

VIM – Verona Imipenemase

SUMÁRIO

1. Introdução.....	10
2. Objetivo	12
3. Métodos.....	13
3.1 Critérios para seleção de artigo	13
3.1.1 Primeira etapa: Fontes.....	13
3.1.2 Segunda etapa: Coleta de informações.....	13
3.1.3 Terceira etapa: Análise e interpretação dos resultados	13
3.1.4 Quarta etapa: Discussões dos resultados	14
4. Desenvolvimento	15
5. Considerações finais	28
REFERÊNCIAS	29

1. Introdução

A disseminação da resistência a antimicrobianos apresentada por bactérias vem causando o declínio da eficácia destes ao longo das últimas décadas. A resistência bacteriana a antimicrobianos é atualmente um dos maiores problemas enfrentados nos sistemas de cuidado à saúde ao redor de todo o mundo (GUZMAN-BLANCO; CASELLAS; SADER, 2000; PATERSON, 2006). O uso indiscriminado de antimicrobianos tem contribuído para a disseminação destes mecanismos, o que interfere no tratamento efetivo das infecções por estes agentes, principalmente em ambientes hospitalares. O tratamento antimicrobiano empírico inapropriado de infecções comunitárias e nosocomiais tem sido relatado como contribuinte significativo para o aumento da taxa de mortalidade, e o inadequado tratamento antimicrobiano foi considerado o mais importante fator determinante de mortalidade hospitalar (PATERSON et al., 2004). A resistência bacteriana pode ser acarretada por diversas estratégias, como alterações conformacionais, alterações da membrana que influenciam na permeabilidade, inativação ou ativação enzimática, podendo estabelecer-se entre micro-organismos de uma mesma população ou de diferentes populações tanto animais quanto humanas (NIJSTEN, 1993).

A família *Enterobacteriaceae*, uma das mais importantes famílias bacterianas, compreende muitos patógenos humanos e de animais, e tem grande importância no cenário mundial de resistência. Com relação ao homem, esses patógenos são importantes agentes de infecção hospitalar e, sem dúvida, constituem a principal causa de infecções intestinais, além de ter grande representatividade em casos de infecção urinária e de trato respiratório (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

No Brasil, estima-se que a taxa média de infecção hospitalar é cerca de 15%, matando mais de cem mil pessoas anualmente, no entanto, o índice de resistência microbiana varia significativamente, pois está diretamente relacionado com o nível de complexidade de cada hospital (ANVISA, 2007). Grande parcela dessas infecções é atribuída a representantes das enterobactérias, principalmente aquelas causadas por micro-organismos multirresistentes. Esta citada família tem como principal agravante a produção de enzimas que hidrolisam antimicrobianos da importante classe dos betalactâmicos. A efetividade dos antibióticos está ligada a uma série de fatores importantes. Destacam-se os fatores envolvidos e contribuintes

para a disseminação da resistência bacteriana a β -lactâmicos. A situação de resistência bacteriana esta preocupando toda a área científica, portanto é de relevância dessa revisão identificar a ingerência correspondente a modificação das β -lactâmases, evidenciando comportamento das bactérias frente a esses antibióticos.

A partir deste ponto, destaca-se a relação significativa das varias infecções hospitalares. Com base nesta problemática, este trabalho faz uma revisão a respeito do perfil de resistência da família *Enterobacteriaceae*, focando em mecanismos enzimáticos de degradação dos antibióticos β -lactâmicos.

2. Objetivo

Este trabalho objetivou realizar um levantamento dos principais mecanismos de resistência em enterobactérias, com foco na evolução das diferentes β -Lactamases e sua representatividades no ambiente hospitalar.

3. Métodos

Nesta pesquisa foram consultadas literaturas relativas ao assunto abordado, sites governamentais na rede mundial de computadores, dentre outros materiais que explorassem a temática proposta, possibilitando assim o desenvolvimento deste estudo com dados coerentes e precisos.

3.1 Critérios para seleção de artigo

As informações foram desenvolvidas seguindo os preceitos do estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica, que, segundo (GIL 2008), “é desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído de livros e artigos científicos”.

Nesta perspectiva foram desenvolvidas as seguintes etapas:

3.1.1 Primeira etapa: Fontes

As buscas foram realizadas em sites com bases de dados governamentais, e em bases de dados Bibliográficas – Scielo, PubMed, NCBI e ANVISA, sendo que destes foram utilizados artigos nacionais e internacionais, dos quais foram selecionados alguns em Português e outros em Inglês.

3.1.2 Segunda etapa: Coleta de informações

A coleta de dados seguiu a seguinte premissa:

- a) Leitura exploratória de todo o material selecionado que objetiva verificar se as obras consultadas são de interesse para o trabalho.
- b) Leitura seletiva, aprofundada para extrair informações importantes para o desenvolvimento da revisão bibliográfica.
- c) Registro das informações extraídas (ano, autor, métodos, resultados e conclusões).

3.1.3 Terceira etapa: Análise e interpretação dos resultados

Nesta etapa foi realizada leitura analítica com a finalidade de ordenar as informações contidas nas fontes, de forma que possibilitassem concluir o tema proposto da revisão bibliográfica.

3.1.4 Quarta etapa: Discussões dos resultados

Categorias que emergiram da etapa anterior foram analisadas e discutidas a partir de um referencial teórico relativo a temática da revisão.

4. Desenvolvimento

Na revisão de literatura, visando aprofundar o conhecimento sobre este assunto, foram abordadas questões como a situação de resistência a antimicrobianos em enterobactérias no Brasil e no mundo. O número de mortes associadas a infecções por bactérias resistentes a diversas classes de antimicrobianos evidenciam a preocupação científica sobre este assunto.

4.1 Enterobactérias

A família *Enterobacteriaceae* é um grupo bacteriano que habita o trato intestinal de humanos e animais, sendo também encontrados facilmente no solo, água e vegetais. A princípio nos humanos algumas espécies fazem parte da microbiota normal, outras estão presentes somente numa fração da população e, dependendo do sítio anatômico e estado imune do hospedeiro, podem ser patogênicas e causar doenças (TORTORA, FUNKE, CASE; 2000). São bacilos Gram-negativos, que incluem espécies móveis e imóveis, dividem-se por divisão binária e muitas dessas espécies possuem *pilus* sexual, o que permite transferência de informações gênicas entre as células bacterianas propiciando muitas vezes resistência a antibióticos (TRABULSI, CAMPOS 2002).

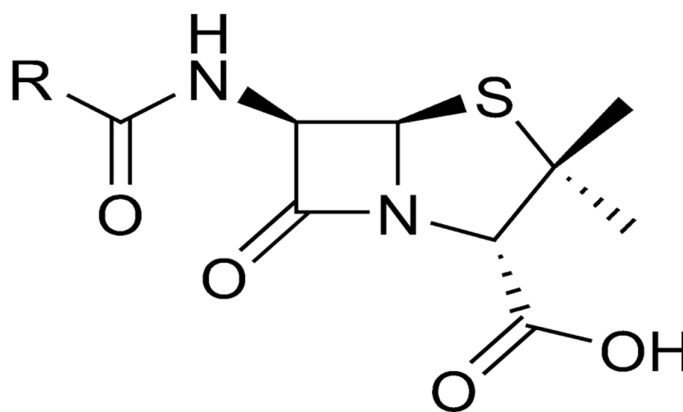
Apesar do habitat das enterobactérias ser o trato gastrointestinal, é evidente sua capacidade de causar infecções no trato urinário, sistema nervoso, sistema respiratório e em casos extremos sistema circulatório. A disseminação de resistência entre as espécies de enterobactérias dificulta ainda mais o tratamento de infecções hospitalares, pois muitas vezes ocorre o aparecimento de cepas resistentes a todas as classes de antimicrobianos disponíveis. As bactérias de maior relevância epidemiológica hospitalar são *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella* spp., *Klebsiella* spp., *Providencia* spp., *Serratia marcescens*, entre outras (TRABULSI, CAMPOS 2002). Um estudo de 2014 na Índia descreve uma avaliação dos agentes causadores de sepse neonatal num período de 5 anos, apresentando nos resultados predominância de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter* spp. (DATTA et al., 2014). Esse resultado vem de encontro com outra avaliação do perfil de sensibilidade de patógenos associados a infecções do trato urinário na África, que mostrou prevalência de *E. coli*, *Klebsiella* spp. e *Proteus* spp. entre os isolados (TANSARLI; ATHANASIOU; FALAGAS, 2013). Todos os estudos nesse sentido

reforçam a importância das enterobactérias no cenário mundial da infecção relacionada à assistência à saúde, colonizando pacientes e até mesmo ocasionando surtos, especialmente, enquanto portadoras de mecanismos de resistência.

4.2 β -lactâmicos e resistência bacteriana

A descoberta dos antimicrobianos foi um grande avanço clínico e terapêutico, e possui importância na redução de mortalidade associada a doenças infecciosas. Essas substâncias podem ser produzidas por micro-organismos ou sintetizadas em laboratório. Os β -lactâmicos representam uma das maiores classes de antimicrobianos disponíveis, englobando várias subclasses, como as penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos. Todas elas apresentam como característica comum a presença do anel β -lactâmico em sua estrutura química (Figura 1).

Figura 1 - Estrutura dos antibióticos β -lactâmicos.



Fonte: (Williams, 1999).

O grupo de antibióticos classificados como β -lactâmicos possui habilidade de interferir na integridade da parede celular bacteriana, bloqueando a síntese do peptidoglicano (ANVISA 2007). Estes devem penetrar na célula bacteriana através das porinas que formam canais hidrofílicos presentes na membrana externa que estabelecem canais de passagem para o meio periplasmático. Esta passagem é essencial para que o antibiótico tenha o efeito desejado, quer seja bacteriostático ou bactericida (GOODMAN e GILMAN'S 2008).

O uso dos antibióticos β -lactâmicos revolucionou o tratamento contra infecções gerando grande otimismo ao tratamento destes processos, porém logo enfrentou dificuldades devido ao aparecimento de bactérias resistentes a essas bem como a diversas outras drogas (MONTELLI & SADARSUNE, 2001).

O advento de resistência a antimicrobianos é um dos grandes problemas da atualidade. O termo resistente se refere àqueles micro-organismos que não apresentam desejada resposta clínica ao tratamento. Isso pode ser decorrente do uso indiscriminado de antibióticos, o que, inquestionavelmente, exerce pressão seletiva. Esse fenômeno é mais observável no ambiente hospitalar, mas também tem sido notado em bactérias da comunidade, pela pressão seletiva determinada pelo uso clínico de antimicrobianos, tanto humano como veterinário, devido uso comercial destes na engorda de animais e na indústria como conservantes de alimentos (RIBEIRO FILHO, 2000).

A resistência pode desenvolver-se porque o genoma bacteriano é extremamente dinâmico. Em geral, as atividades metabólicas essenciais de uma bactéria são codificadas por um só cromossomo, e as não-essenciais, como a defesa contra fármacos são codificadas por elementos móveis (transposons, integrons e plasmídios). Portanto, o material genético contendo genes de resistência, quase sempre, faz parte do ácido desoxirribonucléico (DNA) de plasmídeos extracromossômicos, que podem ser transferidos facilmente de uma bactéria para a outra (TRABULSI, CAMPOS 2002; Pg 209).

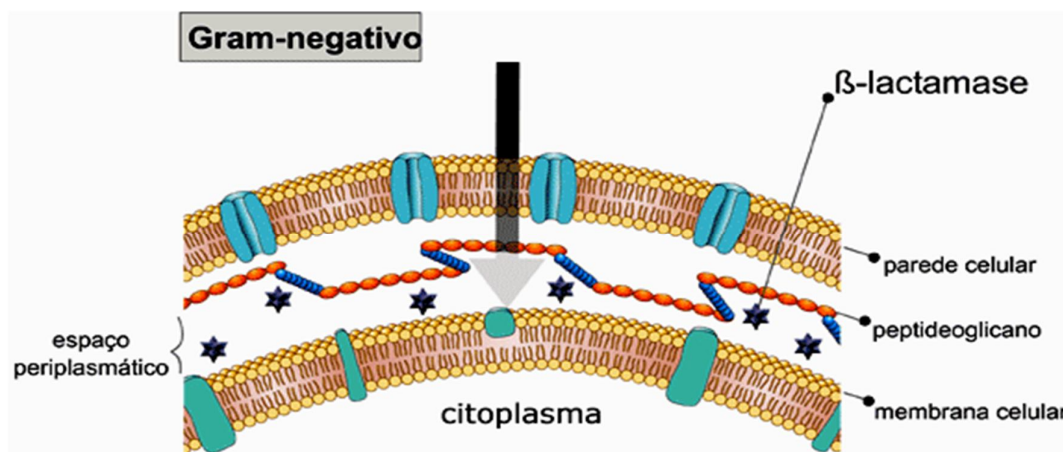
Esse panorama, gera uma preocupação de saúde pública, com o temor de que, em breve, se extinguirão os antibióticos eficazes. No caso das enterobactérias, a disseminação de mecanismos enzimáticos está forçando o uso maciço dos β -lactâmicos da classe dos carbapenêmicos, selecionando cada vez mais a resistência via disseminação de carbapenemases, entre outros mecanismos (LIVERMORE, 2009). Entre os principais mecanismos de resistência aos β -lactâmicos pode-se destacar: degradação do antibiótico por meio de enzimas hidrolisadoras da droga; limitação do acesso da droga ao interior da bactéria através de sua membrana externa; proteção dos alvos da droga por meio de alterações nas proteínas ligadoras de penicilinas (PBP) (DAVIN-REGLI et al, 2008). No presente trabalho, abordou-se os mecanismos enzimáticos de resistência, representados pelas enzimas β -lactamases.

4.3 Produção de β -lactamases

No mecanismo enzimático de resistência bacteriana, ocorre a inativação e ou degradação do antibiótico, as β -lactamases hidrolisam as amidas e ésteres do anel β -lactâmico, inativando o antibiótico (DZIDIC, SUSKOVIC e KOS, 2007).

As β -lactamases encontradas em bactérias Gram-negativas são expelidas para o meio periplasmático, onde em conjunto com a barreira de permeabilidade de parede celular, produz resistência de grande importância clínica altamente significativa, representado na Figura 2 (BUSH, 1988). Atualmente, verifica-se uma quantidade exuberante dessas enzimas em bactéria Gram-negativas, capazes de inativar os antibióticos β -lactâmicos, e os genes responsáveis pela produção das β -lactamases estão em constante expansão de mutações o que facilita o aumento de variedades de combinações gênicas que são transferidos com relativa facilidade, aumentando o escape bacteriano. Essa enzima catalisa a hidrólise do anel β -lactâmico, promovendo assim, resistência aos antibióticos β -lactâmicos (WILLIAMS, 1999).

Figura 2: – β - lactamases em bactérias Gram negativas



Fonte: (ANIVISA, 2007).

As β -lactamases foram classificadas de duas maneiras, uma de acordo com sua estrutura primária, sendo divididas em quatro grupos (A, B, C e D), e uma com base em seu mecanismo catalítico, divididas em dois grupos (Serinas β -lactamases e Metalo β -lactamases), conforme demonstrado na Tabela 1 (Ambler, 1980; Bush et

al., 1995). As serina β -lactamases podem ser entendidas também como β -lactamases dos grupos A, C e D, enquanto as metalo β -lactamases são representadas pelo grupo B (Ambler, 1980; Bush, 1995; Rossolini, 2005). As β -lactamases do grupo A são capazes de hidrolisar penicilinas e cefalosporinas; grupo B hidrolisam carbapenêmicos; grupo C hidrolisam cefalosporinas e grupo D hidrolisam penicilinas e cloxacilina (Ambler, 1980; Bush et al., 1995).

Tabela 1 - Esquema de classificação para β -lactamases bacterianas, de acordo com as definições de Bush e Jacoby (2010).

Medeiros (2010)	Medeiros (1995)	(subclasse)	distintivo(s)	AC / TZB	EDTA	Características	Representantes
1	1	C	Cefalosporinas	Não	Não	Maior hidrólise de cefalosporinas em relação a benzilpenicilina; hidrolisa cefamicinas	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	NI	C	Cefalosporinas	Não	Não	Hidrólise aumentada de ceftazidima e frequentemente outros oximino- β -lactâmicos	GC1, CMY-37
2a	2a	A	Penicilinas	Sim	Não	Maior hidrólise de benzilpenicilina em relação a cefalosporinas	PC1
2b	2b	A	Penicilinas, cefalosporinas primordiais	Sim	Não	Hidrólise similar de benzilpenicilina e cefalosporinas	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Cefalosporinas de amplo espectro, monobactâmicos	Sim	Não	Hidrólise aumentada de oximino- β -lactâmicos (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxone, cefepime, aztreonam)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1

2br	2br	A	Penicilinas	Não	Não	Resistência ao ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam	TEM-30, SHV-10
2ber	NI	A	Cefalosporinas de amplo espectro, monobactâmicos	Não	Não	Hidrólise aumentada de oximino- β -lactâmicos combinada à resistência ao ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam	TEM-50
2c	2c	A	Carbenicilina	Sim	Não	Hidrólise aumentada de carbenicilina	PSE-1, CARB-3
2d	2d	D	Cloxacilina	Variável	Não	Hidrólise aumentada de cloxacilina ou oxacilina	OXA-1, OXA-10
2de	NI	D	Cefalosporinas de amplo espectro	Variável	Não	Hidrolisa cloxacilina ou oxacilina e oximino- β -lactâmicos	OXA-11, OXA-15
2df	NI	D	Carbapenêmicos	Variável	Não	Hidrolisa cloxacilina ou oxacilina e carbapenêmicos	OXA-23, OXA-48
2e	2e	A	Cefalosporinas de amplo espectro	Sim	Não	Hidrolisa cefalosporinas. Inibição por ácido clavulânico mas não por aztreonam	CepA
2f	2f	A	Carbapenêmicos	Variável	Não	Hidrólise aumentada de carbapenêmicos, oximino- β -lactâmicos, cefamicinas	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	3	B(B1)	Carbapenêmicos	Não	Sim	Hidrólise de amplo espectro incluindo	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1

		B(B3)				carbapenêmicos mas não monobactâmicos	L1, CAU-1, GOB- 1, FEZ-1
3b	3	B (B2)	Carbapenêmicos	Não	Sim	Hidrólise preferencial de carbapenêmicos	CphA, Sfh-1

Fonte: Adaptado do livro Tópicos especiais em microbiologia, Centro de ciências biológicas, 2015.

As β -lactamases classificadas no grupo A, são consideradas as de maior importância clínica, considerando seus efeitos clínicos, distribuição nas diferentes espécies bacterianas e prevalência de produção das β -lactamases (Nicolas-Chanoine, 1996). As cepas bacterianas que produzem enzimas do grupo A, são resistentes a amoxicilina, ticarcilina e tem sua susceptibilidade reduzida a piperacilina. Porém, são sensíveis a um tipo de β -lactâmicos denominado de inibidores de β -lactamases, são eles sulbactam, ácido clavulânico e tazobactam (Jacoby e Sutton, 1985; Livermore e Yang, 1987).

4.4 β -lactamases primordiais

As primeiras β -lactamases descritas são denominadas primordiais. A enzima mais encontrada em bactérias Gram-negativas é a β -lactamase TEM-1, isolada de uma cepa de *E. coli*. A TEM-1 foi detectada em Atenas inicialmente, em 1963 (HERITAGE et al., 1999; BRADFORD, 2001). A enzima SHV-1 é outra β -lactamase primordial, e é assim denominada pela sua característica de apresentar variações na ligação ao seu grupo sulfidríla, seu primeiro relato ocorreu em 1972, e a partir de então é comumente encontrada em *K. pneumoniae* (MEDEIROS, 1995). Tais β -lactamases têm a capacidade de hidrolisar penicilinas e cefalosporinas de 1ª geração.

4.5 ESBL (β -lactamases de amplo espectro)

ESBL são enzimas capazes de hidrolisar todos os antimicrobianos β -lactâmicos, com exceção das cefamicinas e de carbapenêmicos. Têm como característica o fato de manter a sensibilidade aos inibidores de β -lactamases como sulbactam, ácido clavulânico e tazobactam (WILLIAMS, 1997).

A disseminação das enzimas ESBL entre as bactérias da família *Enterobacteriaceae* vem ganhando destaque mundialmente devido sua grande incidência em infecções relacionadas com a assistência à saúde (IRAS). Em relação às infecções hospitalares e comunitárias por enterobactérias, as ESBL se tornaram o principal problema de a saúde pública, sendo ainda mais importantes devido a sua rápida disseminação e surgimento constante de novas variantes. As espécies produtoras de ESBL podem sobreviver em ambientes hospitalares por longo período, o que geralmente promove os surtos (THOMSON; PREVAN; SANDERS, 1996; BRADFORD, 2001).

A partir de três isolados de *Klebsiella pneumoniae* e um de *Serratia marcescens*, ocorreu o primeiro relato de ESBL em 1983 no oeste da Alemanha, quando foi demonstrado resistência a cefotaxima e às demais cefalosporinas de terceira geração. A nova β -lactamase plasmidial denominada SHV-2, foi derivada de um mutação de SHV-1 (KNOTHE, 1983). Anos após a descoberta da SHV-2, a mesma passou a ser detectada em todos os continentes (PATERSON et al., 2013). A TEM-3 foi a primeira a manifestar o fenótipo ESBL, e também foi a primeira TEM descrita, sendo relatada em 1987. Desde então, houve um rápido aumento nas variantes do tipo TEM de espectro ampliado. Nas enzimas TEM ocorre uma substituição de aminoácidos em limitados números de posições. A mudança desses aminoácidos promove uma combinação resultante em diversas alterações sutis do fenótipo ESBL, como a capacidade de hidrolisar, por exemplo, a ceftazidima e cefotaxima (HERITAGE et al., 1999; BRADFORD, 2001; MACK, 2003). As β -lactamases do tipo TEM são encontradas predominantemente na América do Norte, porém podem ser encontradas em todos os países (BONOMO, 2005). Um outro tipo de ESBL que vem sendo amplamente distribuída no mundo, é a CTX-M, cuja primeira descrição ocorreu em 1992, na Alemanha, onde foi relatado o isolamento de uma cepa de *E. coli* resistente a cefotaxima, sendo denominada como CTX-M pela capacidade de hidrolisar cefotaxima, descartando o fato da ESBL ser do tipo

TEM ou SHV. A partir de então houve uma disseminação de cepas de *Salmonella* resistentes a cefotaxima, relatadas na América do Sul (BAUERNFEIND et al., 1992; POWER et al., 1999). As enzimas CTX-M podem ser classificadas de acordo com a similaridade em suas sequências de aminoácidos, em cinco grupos, sendo eles: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-8, CTX-M-9 e CTX-M-25 (JACOBY; BUSH, 2009). As enzimas CTX-M provavelmente se originam da transferência horizontal de genes 22, que promovem uma mutação e divisão dessas enzimas em diferentes espécies, e estão fortemente relacionadas com β -lactamases de *Kluyvera* spp. (HUMENIUK et al., 2002). As enzimas CTM-X estão envolvidas em diversos casos de surtos hospitalares de ESBL, e estão disseminadas até mesmo entre países ou continentes (COQUE et al., 2002; BONNET, 2004).

Existem evidências da disseminação de enterobactérias produtoras de ESBL, também na comunidade, apesar do fato de serem prevalentes e constantes em infecções hospitalares (PATERSON, 2006).

4.6 Carbapenemases

Os carbapenêmicos representam os antimicrobianos escolhidos para o tratamento de infecções por multirresistentes, principalmente Gram-negativos que produzem ESBL. Porém, a resistência aos carbapenêmicos têm sido amplamente notificada, principalmente devido à ação de enzimas carbapenemases (PEIRANO et al., 2009). As carbapenemases possuem amplitude de espectro incomparável a outras enzimas que hidrolisam os β -lactâmicos (QUEENAN; BUSH, 2007). Elas conferem resistência à maioria dos β -lactâmicos e são comumente codificadas por genes localizados em plasmídios, o que facilita a transferência de mecanismos de resistência de um isolado para outro (PATEL; RASHEED; KITCHEL, 2009). Resistência a carbapenêmicos em enterobactérias tornou-se uma emergência de saúde pública, sendo as β -lactamases da classe A as mais prevalentes entre as bactérias desta família (RASMUSSEN; HOIBY, 2007).

4.7 OXA – (oxacilinases)

O grupo das oxacilinases, apresenta uma série menos comum de β -lactamases, e são caracterizadas por hidrolisar oxacilina, floxacilina e meticilina.

São inclusas no grupo 2d (Bush, 1997), e são rapidamente inibidas pelo ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam (JACOBY, 2000). As β -lactamases do tipo OXA apresentam pelo menos cinco grupos com 26 bases na sequência de aminoácidos (OLIVER; MARTINEZ-BELTRAN, 2000). Apresentam mais de 50% de atividade hidrolítica contra cloxacilina ou oxacilina quando comparadas contra benzilpenicilina (RASMUSSEN; HOIBY, 2006). Foram descritas, em média, duzentas e trinta e duas oxaxilinas. Atualmente são conhecidas dezenove ESBL pertencentes a família OXA (www.lahey.org/studies/webt.htm).

Foram encontradas β -lactamases OXA-48 em *K. pneumoniae*, e estão sendo descritos surtos na Turquia e Reino Unido. Há também descrição de casos isolados, ocorridos no Líbano, Bélgica, Tunísia, Israel, Argentina, Índia e Marrocos (CUZON et al., 2011).

4.8 KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemase)

As mais frequentes carbapenemases da classe A em enterobactérias são as enzimas KPC, que são enquadradas na classificação 2f de Bush, mesmo após a atualização funcional da mesma (BUSH, JACOBY, 2010). Enzimas do tipo KPC são codificadas por plasmídeos, aumentando sua capacidade de disseminação (KANTOPOULOU; PROTONOTARIOU; VASILAKOS, 2010). O primeiro relato de produção de KPC foi um isolado de *K. pneumoniae* nos Estados Unidos da América (PATEL; RASHEED; KITCHEL, 2009). Apesar do nome, membros desse grupo de têm sido encontrados também em várias outras enterobactérias, não apenas em *Klebsiella* spp. (RASMUSSEN; HOIBY, 2007).

A enzima KPC pode conferir resistência a todos os β -lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos (MUSHTAQ; GE; LIVERMORE, 2004).

4.9 MBL- (metalo- β -lactamases)

As enzimas MBL, foram descobertas em uma amostra de *Bacilo cereus*, há mais de 40 anos. Sofrem inibição por quelantes iônicos, como o ácido etileno diamino tetracético (EDTA) por possuírem íons zinco em seu sítio ativo. Não são bloqueadas por inibidores de β -lactamases (BUSH, 1998). Existem cinco MBLs

encontradas em bacilos Gram negativos mais frequentes, essas são do tipo IMP (imipenemase), VIM (Verona Imipenemase), GIM (German Imipenemase), SPM (São Paulo Metalo- β -lactamases) e SIM (Seoul Imipenemase). Tendo sido identificado recentemente a NDM (New Delhi metalo β -lactamase), um novo tipo de MBL (KUMARASAMY et al., 2010). As características detectadas são semelhantes as enzimas IMP-1 e VIM-2. As enzimas foram detectadas em cepas originadas de pacientes da Índia ou que estiveram na Índia para procedimentos médicos (BUSH, FISHER, 2011). O primeiro relato de MBL adquirida foi descrita quando denominou-se a subclasse IMP-1 em 1994. Atualmente a IMP-1 tem sido detectada em diversos micro-organismos isolados derivados de distintas regiões geográficas (DOCQUIER, 2003). As variantes que pertencem a subclasse IMP são comumente encontradas nos bacilos Gram-negativos não fermentadores, porém já houve relatos da produção dessa enzima por enterobactérias (KOH, T. H. et al., 2004).

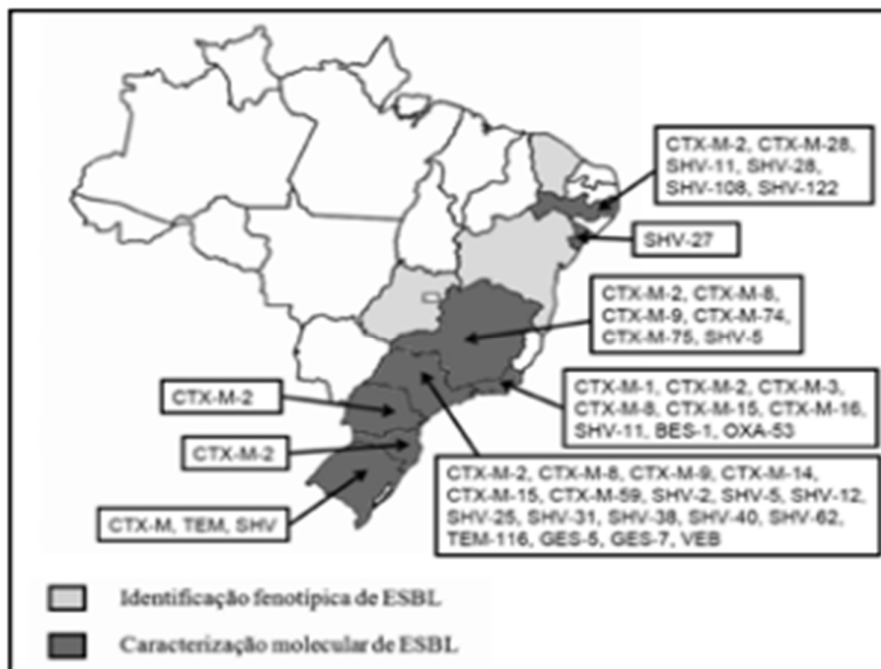
As enzimas MBL continuam a se disseminar em ambiente hospitalar e clínico, sendo reportadas principalmente por surtos de patógenos produtores de IMP e VIM na Europa e região Asía-Pacífico. A MBL SPM-1 era restrita somente ao Brasil, porém já chegou a Europa, sendo identificada a partir de um isolado de *P. aeruginosa* de um paciente da Suíça, que iniciou seu tratamento no Brasil (BUSH, FISHER, 2011).

4.10 Epidemiologia de infecções por enterobactérias produtoras de β -lactamases no Brasil

No Brasil, a produção de ESBL por enterobactérias também é alarmante, devido ao surgimento e identificação de diversas variantes, entre elas TEM, OXA e SHV. O isolamento de enzimas ESBL em enterobactérias tem sido descritos em diversos patógenos, tanto de origem hospitalar, como de origem comunitária. *Klebsiella* spp. e *Escherichia coli*, são os principais enteropatógenos quando se trata de IRAS, apresentando alta prevalência de ESBL. As ESBL de importância clínica estão amplamente distribuídas no território brasileiro, sendo descritos diferentes patógenos em diferentes regiões, existem ainda estados que não notificaram a presença de ESBL, por não terem programas de vigilância da resistência bacteriana. Podemos observar que as enzimas do tipo CTX-M são encontradas em todos os

estados que possuem relatos de ESBL conforme representado na Figura 3 (SILVA, 2012).

Figura 3 – Distribuição de ESBL em *Enterobacteriaceae* no Brasil.



Fonte: (SILVA, 2012).

Em relação às carbapenemases, no Brasil, a KPC é a mais descrita. Ocorreram relatos concomitantes desta em diferentes estados, a partir de isolados clínicos de *K. pneumoniae* como observado em estudos realizados por Peirano et al. (2009) e Monteiro et al. (2009). Em 2009, Zavascki et al. descreveram a identificação de um isolado de *Enterobacter cloacae* produtor de KPC, em dois pacientes em diferentes hospitais do Rio Grande do Sul. Pavez et al. (2009) reforçam que existem evidências de que esta enzima deve estar presente em hospitais brasileiros desde 2005. Foi realizado por Carvalho-Assef et al. (2010) o registro da primeira *E. coli* produtora de KPC-2 no Brasil.

Hoje, no Brasil, a multirresistência encontra-se bastante estabelecida nos hospitais. Diversos tipos de carbapenemases, bem como novas metalo betalactamases tomam conta deste cenário. As ESBL e KPC dominam as infecções por enterobactérias, e podem ser caracterizadas como endêmicas, porém outros mecanismos não citados neste trabalho vem contribuindo para a piora deste quadro.

Dessa maneira, conclui-se que o tratamento de processos infecciosos vem encontrando diversas barreiras ao seu sucesso.

O diagnóstico fenotípico é realizado somente para saber somente se a bactéria é resistente ou não, e é o mais utilizado no dia-a-dia de um hospital, o que contribui ainda mais para que as bactérias se tornem resistentes a outros medicamentos. Porém o diagnóstico indicado é o diagnóstico por PCR que nos permite um aspecto genotípico da bactéria, mostrando assim qual o tipo de resistência.

5. Considerações finais

Atualmente, o desenvolvimento de resistência por bactérias de suma relevância pela sua capacidade de patogenicidade, tem sido mais rápida, do que a capacidade industrial e científica de produzir novas drogas. Deste modo, é de extrema importância o isolamento e identificação desses patógenos em laboratório, e a avaliação da eficácia desses medicamentos frente aos agentes causadores destas enfermidade (SOUZA, C. S). Medidas de controle incluindo precauções de contato, ênfase na limpeza do meio ambiente, uso criterioso de antimicrobianos devem ser aplicadas nas instituições de cuidado à saúde para minimizar a dispersão de cepas multirresistentes (RAMADHAN; HEGEDUS, 2005; SHADEL, et al., 2006; SIEGEL et al., 2007). Entre as intervenções necessárias devemos destacar ainda a educação da equipe médica e de outros profissionais da área da saúde (SIEGEL et al., 2007). A comunicação entre as equipes médica, laboratorial e de enfermagem é a principal arma para o combate efetivo da disseminação de cepas multirresistentes. A estratégia contra micro-organismos produtores de enzimas cada vez mais evoluídas deve ser a mudança do modo de lidar com estes.

REFERÊNCIAS

ABRAAM, E.P. CHAIN, E. **An enzyme from bacteria able to destroy penicillin.** Nature Research , p. 146: 837, 1940.

ANVISA. (2007). **Resistência Microbiana**, em Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle>. Acesso em: 09 set. 2016.

AMBLER, R.P. **The structure of β -lactamases.** Philos. Trans. R. Soc. London Ser., p. 321-331, 1980.

BAUERNFEIND, A.; CASELLAS, J.M.; GOLDBERG, M.; HOLLEY, M.; JUNGWIRTH, R.; MANGOLD, P.; RÖHNISCH, T.; SCHWEIGHART, S.; WILHELM, R. **A new plasmidic cefotaximase from plasmid cefotaxime from patients infected with *Salmonella typhimurium*.** Infection, v.20, p.158–163, 1992.

BONGERS, J.H., FRANSSSEN, F.; ELBERS, A.R.W., TIELEN, M.J.M. **Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from the faecal flora of veterinarians with different professional specialities.** Vet. Quart., v.17, p.144-149, 1995.

BONNET, R. **Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes.** Antimicrob Agents Chemother, v.48, p.1-14, 2004.

BUSH, K. **β -lactamase inhibitors from laboratory to clinic.** Clin. Microbiol. Rev., 1: p. 109-123, 1988.

BUSH, K., JACOBY, G.A., MEDEIROS, A.A. **A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure.** Antimicrob. Agents Chemother, 39: p.1201-1233, 1995.

BUSH, K.; FISHER, J.F. **Epidemiological Expansion, Structural Studies, and Clinical Challenges of New β -Lactamases from Gram-Negative Bacteria.** Annu Rev Microbiol, v. 65, p. 455–78, 2011.

BRADFORD, P. A.; YANG, Y.; SAHM, D.; GROPE, I.; GARDOVSKA, D.; STORCH, G. **CTX-M-5, a novel cefotaxime-hydrolyzing β -lactamase from an outbreak of**

***Salmonella typhimurium* in Latvia.** Antimicrob Agents Chemother, v.42, p.1980–1984, 1998.

BRADFORD, P. A. Extended-spectrum β -lactamase in the 21st century: **characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat.** Clin Microbiol Rev, v. 14, p. 933-951, 2001.

BAPTISTA, Maria, G de. F, M. **Mecanismos de Resistência aos Antimicrobianos.** 2013. 51f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, 2013.

BOU, G.; OLIVER, A.; MARTINEZ-BELTRAN, J. **OXA-24, a novel class D β -lactamase with carbapenemase activity in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain.** Antimicrob Agents Chemother, v. 44, p. 1556-1561, 2000.

BONGERS, J.H., FRANSSEN, F.; ELBERS, A.R.W., TIELEN, M.J.M. **Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from the faecal flora of veterinarians with different professional specialities.** v.17, p.146-149, 1995.

CARVALHO-ASSEF, A. P. D'A.; LEÃO, R. S.; SILVA, R. V.; FERREIRA, A. G.; SEKI, L. M.; ASENSI, M. D.; MARQUES, E. A. ***Escherichia coli* producing KPC-2 carbapenemase: first report in Brazil.** Diagnostic Microbiology Infection Disease, v. 68, p. 337–338, 2010.

CHAGAS, T.P.G.; SEKI, L.M.; DA SILVA, D.M.; ASENSI, M.D. **Occurrence of KPC-2- producing *Klebsiella pneumoniae* strains in hospital wastewater.** Journal of Hospital and Infection, v. 77, n. 3, p. 281, 2011.

CHANOINE-NICOLAS, M.H. **Impact of β -lactamases on the clinical use of β -lactam antibiotics.** Intern. J. Antimicrob. Agents, p. 7:21-26, 1996.

COQUE, T. M.; OLIVER, A.; PÉREZ-DÍAZ, J.C.; BAQUERO, F.; CANTÓN, R. **Genes encoding TEM-4, SHV-2, and CTX-M-10 extended-spectrum beta-lactamases are carried by multiple *Klebsiella pneumoniae* clones in a single hospital.** Antimicrob Agents Chemother, v.46, p. 500-510, 2002.

CUZON, G.; NAAS, T.; TRUONG, H.; VILLEGAS, M.V.; WISELL, K.T.; CARMELI, Y.; GALES, A.C.; VENEZIA, S.N.; QUINN, J.P.; NORDMANN, P. **Worldwide diversity of *Klebsiella pneumoniae* that produce beta-lactamase *bla*KPC-2 gene.** Emerging Infectious Diseases, v. 16, p. 1349-1356, 2010.

DATTA, S.; ROY, S.; CHATTERJEE, S.; SAHA, A.; SEN, B.; PAL, T.; BASU, S. A **Five-Year Experience of Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae Causing Neonatal Septicaemia: Predominance of NDM-1.** PLoS ONE, v. 9, 2014.

DAVIN-REGLI, A.; BOLLA, J.M.; JAMES, C.E.; LAVIGNE, J.P.; CHEVALIER, J.; GARNOTEL, E.; MOLITOR, A.; PAGÉS, J.M. **Membrane permeability and regulation of drug influx and efflux”in enterobacterial pathogens.** Curr Drug Targets, v.9, p. 750-759, 2008.

DECLOUR, A. **Outer Membrane Permeability and Antibiotic Resistance.** National Institutes of Health. 2009.

DZIDIC, S., SUSKOVIC, J., KOS, B., **Antibiotic resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects.** Food Technology Biotechnology. p. 11-21. 2008.

FLUIT, A., VISSER, M., SCHMITZ, F. **Molecular detection of Antimicrobial Resistance.** Clinical Microbiology Reviews, 1. p. 17-18, 2001.

GALES, A. C. *et al.* **Dissemination in distinct Brazilian regions of an epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo- β -lactamase.** J Antimicrob Chemother, v. 52, n. 4, p. 699-702, 2003.

GARAU, J. **β -lactamases: current situation and clinical importance.** Intensive Care Med, p. 20: 95-99, 1994.

GOODMAN & GILMAN, **Manual of Pharmacology and Therapeutics.** new York: McGraw Hill. p. 765, 2008.

GRINBAUM, R. S. *et al.* **IMP-1 producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a brazilian teaching hospital.** 44 ed. Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, n. C2-1355, p. 112, 2004.

GUZMAN-BLANCO, M.; CASELLAS, J. M.; SADER, H. S. **Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America. The giant is awakening.** Infectious Disease Clinics of North America, v.14, p. 67-81, 2000.

HERITAGE, J.; M'ZALI, F.H.; GASCOYNE-BINZI, D.; HAWKEY, P.M. **Evolution and spread of SHV extended-spectrum beta-lactamases in Gram negative bacteria.** J Antimicrob Chemother, v.44, p. 309-318,1999.

HUMENIUK, C.; ARLET, G.; GAUTIER, V.; GRIMONT, P.; LABIA, R.; PHILIPPON, A. **β -lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types.** Antimicrob Agents Chemother, v.46, p. 3045–3049, 2002.

KNOTHE, H. ***In-vitro* activity of cefotaxima.** Wien Klin Wochenschr, v.142, p.4-7, 1983.

JACOBY, G. **Mechanisms of resistance to quinolones.** Oxford Journals. 2005.

JACOBY, G.A.; BUSH, K. **Amino acid sequences for TEM, SHV, and OXA extend-spectrum and inhibitor resistant β -lactamases.** Acesso em :<<http://www.lahey.org/studies/webt.htm>. 09 set. 2016.

JACOBY, G.A. **Desenvolvimento da resistência em patógenos Gram-negativos. Patógenos emergentes nas doenças infecciosas,** McGraw-Hill Company, p. 14-19, 2000.

JACOBY, G.A.; MEDEIROS, A.A. **More extended spectrum β -lactamases.** Antimicrob. Agents Chemother, p. 35:1697-1704, 1991.

JACOBY, G.A.; SUTTON, I. **β -lactamases and β -lactam resistance in *Escherichia coli*.** Antimicrob. Agents Chemother., p. 28: 703-706, 1985.

KONTOPOULOU, K.; PROTONOTARIOU, E.; VASILAKOS, K.; KRITI, M.; KOTELI, A.; ANTONIADOU, E.; SOFIANOU, D. **Hospital outbreak caused by *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 beta-lactamase resistant to colistin.** Journal of Hospital Infection, v. 76, p. 72-73, 2010.

LEÃO, R.S.; PEREIRA, R.H.; FOLESCU, T.W.; ALBANO, R.M.; SANTOS E.A.; JUNIOR, L.G.; MARQUES, E.A. **KPC-2 Carbapenemase-producing *Klebsiella***

***pneumoniae* isolates from patients with Cystic Fibrosis.** Journal Cystic Fibrosis, v. 10, n. 2, p. 40-42, 2011.

LEE, J.; PATEL, G.; HUPRIKAR, S.; CALFEE, D.P.; JENKINS, S.G. **Decreased susceptibility to polymyxin B during treatment for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection.** Journal of Clinical Microbiology, v. 47, p. 1611-1612, 2009.

LINCOPAN, N. *et al.* **First isolation of metallo- β -lactamase-producing multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from a patient in Brazil.** *J Clin Microbiol*, v. 43, n. 1, p. 516-9, 2005.

LIVERMORE, D.M.; YANG, Y.J. **β -lactamase lability and inducer power of newer β -lactam antibiotics in relation to their activity against β -lactamase inducibility mutants of *Pseudomonas aeruginosa*.** *J. Infect. Dis.*, p. 155:775-782, 1987.

LIVERMORE, D. M.; WARNER, M.; MUSHTAQ, S.; DOUMITH, M.; ZHANG, J.; WOODFORD, N. **What remains against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomicin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline.** *Int J Antimicrob Agents*, v. 37, p. 415-419, 2011.

LIVERMORE D. M. **Has the era of untreatable infections arrived.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 64, suppl. 1, p. 29-36, 2009.

MEDEIROS, A.A. **Evolution and dissemination of β -lactamases.** *Clin. Infect. Dis.*, 24: 19-45, 1997.

MACK, E.; MACK, D. **Extended-spectrum-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control.** *J Infect*, v.47, p. 273-295, 2003.

MOTA: **Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana:** *Braz J vet Res anim Sci*, São Paulo, 2005.

MONTEIRO, J.; SANTOS, A. F.; ASENSI, M. D.; PEIRANO, G.; GALES, A. C. **First report of KPC-2-producing-*Klebsiella pneumoniae* in Brazil.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 53, p. 333–334, 2009.

MONTELLI, A.C.; SADATSUNE, T. **Antibioticoterapia para o clínico**. Sociedade Brasileira de Microbiologia. Rio de Janeiro, p. 7, 2001

MUSHTAQ, S.; GE, Y.; LIVERMORE, D. M. **Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter* spp. with characterized β -lactamases**. Antimicrob Agents Chemother, v. 48, p. 1313-1319, 2004.

NIJSTEN, R.; LONDON, N.; BOGAARD, A.; STOBBERINGH, V.D. **Antibiotic resistance of enterobacteriaceae isolated from the faecal flora of fattening pigs**. Vet. Quart., v.15, n.4, p.152-157, 1993.

OGATTA, F.; NAKAZATO, G.; CRISTINA, M.; NOGUEIRA, M. **Tópicos especiais em microbiologia**. Disponível em: <http://www.uel.br/ccb/microbiologia/pages/livros.php>. 2015. Acesso em: 24 out 2016.

PATEL, J. B.; RASHEED, J. K.; KITCHEL, B. **Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: Activity, Epidemiology and Laboratory Detection**. Clin Microbiol Newsletter, v. 31, p. 55-62, 2009.

PATERSON, D. L.; HUJER, K.M.; HUJER, A.M.; YEISER, B.; BONOMO, M.D.; RICE, L.B.; BONOMO, R.A. **Extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates from seven countries: Dominance and widespread prevalence of SHV- and CTX-M-type beta-lactamases**. Antimicrob Agents Chemother, v. 47, p.3554–3560, 2003.

PATERSON, D. L.; BONOMO, R. A. **Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update**. Clin Microbiol Rev v. 18, p.657-686, 2005.

PATERSON, D.L. **Resistance in Gram-negative Bacteria: Enterobacteriaceae**. Am J Med, v. 119, p. 20-28, 2006.

PATERSON, D.L. et al. **International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum β -lactamase production in nosocomial infections**. Annals of Internal Medicine, v. 140, p. 26-32, 2004.

PAVEZ, M. Caracterização molecular da resistência aos carbapenêmicos em enterobactérias isoladas em hospitais brasileiros. 125f. **Dissertação (mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo**, São Paulo, 2009.

PEIRANO, G.; SEKI L.M.; VAL PASSOS, V.L.; PINTO, M.C.; GUERRA, L.R.; ASENSI, M.D. **Carbapenem-hydrolysing β -lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil.** J Antimicrob Chemother, v. 63, p. 265-268, 2009.

POWER, P.; RADICE, M.; BARBERIS, C.; DE MIER, C.; MOLLERACH, M.; MALTAGLIATTI, M.; VAY, C.; FAMIGLIETTI, A.; GUTKIND, G. **Cefotaxime-hydrolysing beta-lactamases in *Morganella morganii*.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis, v 18, p.743–747, 1999.

QUEENAN, A. M.; BUSH, K. **Carbapenemases: the Versatile β -lactamases.** Clin Microbiol Rev, v. 20, p. 440-458, 2007.

RAMADHAN, A.A.; HEGEDUS, E. **Survivability of vancomycin resistant enterococci and fitness cost of vancomycin resistance acquisition.** J Clin Pathol, v. 58, p.744-746, 2005.

RASMUSSEN, B.A.; BUSH, K. **Carbapenem hydrolyzing β -lactamases.** Antimicrob. Agents Chemother, p. 41:223-232, 1997.

RASMUSSEN, J. W.; HOIBY, N. **OXA-type carbapenemases.** J Antimicrob Chemother, v. 57, p. 373-383, 2006.

RASMUSSEN, J. W.; HOIBY, N. **Class A carbapenemases.** J Antimicrob Chemother, v. 60, p. 470-482, 2007.

RIBEIRO FILHO, N. **Resistência Bacteriana aos Antibióticos.** In: FERNANDES, A. T. **Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde.** Ed. Atheneu, São Paulo, 2000, cap. 85, p. 1550-1557.

RODRIGUEZ, J. A. G. et al. **Procedimientos em microbiología clínica. Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos.** Disponível em: < <http://www.seimc.org/protocolos/cap11.htm> >. 28 set 2016.

SEKI, L. M., PEREIRA, P.S.; SOUZA, M.PAH.; CONCEIÇÃO, M.S.; MARQUES, E.A.; PORTO, C.O.; COLNAGO, E.M.L.; ALVES, C.F.M.; GOMES, D.; CARVALHO-ASSEF, A.P.D.A.; SAMUELSEN, Ø.; ASENSI, M. D. **Molecular epidemiology of KPC-2- producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Brazil: the predominance of sequence type 437.** Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, v. 70, n. 2, p. 274-277, 2011.

SHADEL, B.N.; PUZNIAK, L.A.; GILLESPIE, K.N.; LAWRENCE, S.J.; KOLLEF, M.; MUNDY, L.M. **Surveillance for vancomycin-resistant enterococci: type, rates, costs, and implications.** Infect Control Hosp Epidemiol, v.27, p.1068-1075, 2006.

SIEGEL, J. D. et al. **2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings.** Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_isolation.html> 25 out 2016.

SILVA, K. C.; LINCOPAN, N. **Epidemiologia das β -lactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio,** J Bras Patol Med Lab, v. 48, n. 2 , p. 91-99 • abril 2012

SOUZA, C. S. **Uma guerra quase perdida.** Revista Ciência Hoje, v. 23, n. 138, p. 27-35, 1998.

TANSARLI, G. S.; ATHANASIOU, S.; FALAGAS, M. E. **Evaluation of Antimicrobial Susceptibility of Enterobacteriaceae Causing Urinary Tract Infections in Africa.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v.57, p. 3628–3639, 2013.

TAVARES, W. **Resistência bacteriana.** In: **Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos.** 3ª ed. Atheneu, São Paulo. p. 79, 2001.

THOMSON, J.M.; BONOMO, R.A. **The threat of antibiotic resistance in Gram-negative pathogenic bacteria: beta-lactams in peril.** Curr Opin Microbiol, v.8, p. 518-524, 2005.

THOMSON, K. S.; PREVAN, A. M.; SANDERS, C. C. **Novel plasmid-mediated β -lactamases in *Enterobacteriaceae*: emerging problems for new β -lactam antibiotics.** Curr Clin Top Infect Dis, v.16, p.151-163, 1996.

WILLIAMS, J.D. **β -lactamases and β -lactamase inhibitors.** Inter. J. Antimicrob. Agents, p. 12: 3-7, 1999.

WILLIAMS, J. D. **β -lactamase inhibition and *in vitro* activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone.** Clin Infect Dis, v. 24, p.494-497, 1997.

ZAVASCKI, A.P.; MACHADO, A.B.; DE OLIVEIRA, K.R.; SUPERTI, S.V.; PILGER, D.A.; CANTARELLI, V.V.; PEREIRA, P.R.; LIEBERKMECHT, A.C.; BARTH,

A.L. **KPC-2 producing *Enterobacter cloacae* in two cities from Southern Brazil.** Int J Antimicrob Agents, v. 34, p. 286-288, 2009.