



CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO BACHARELADO EM BIOMEDICINA
BRUNO GOMES CANHOLATO
MYCHAEL VIANNA GONÇALVES

**RESISTÊNCIA BACTERIANA A β -LACTÂMICOS MEDIADA POR
BETALACTAMASES:
REVISÃO DE LITERATURA**

Rio de Janeiro
2024



CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO BACHARELADO EM BIOMEDICINA
BRUNO GOMES CANHOLATO
MYCHAEL VIANNA GONÇALVES

**RESISTÊNCIA BACTERIANA A β -LACTÂMICOS MEDIADA POR
BETALACTAMASES:
REVISÃO DE LITERATURA**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Instituto Brasileiro de Medicina e Reabilitação como parte das exigências para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Alessandro Licurgo Pimenta

Rio de Janeiro

2024

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Ácido Clavulânico / Clavulanato
AmpC	β -lactamase classe C
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
ESBL	β -lactamase de Espectro estendido
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
MBL	Metalo β -lactamase
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PBPs	Proteínas Ligadoras de Penicilina
THG	Transferência Horizontal de Genes

SUMÁRIO

RESUMO	5
INTRODUÇÃO	6
MÉTODOLOGIA	7
DISCUSSÃO	8
Tipos de Resistência Bacteriana	11
Divisão básica: resistência intrínseca e adquirida	11
Bases genéticas de resistência bacteriana	11
Resistência aos Antibióticos β-lactâmicos	13
Alteração na permeabilidade	14
Modificação do alvo	14
Bombas de efluxo	14
Inativação enzimática	15
β-lactamases	15
Classificação das β-lactamases	16
AmpC	16
β-lactamases de amplo espectro - ESBL	17
Carbapenemases - Metallo-β-lactamases (MBLs) e KPC	18
CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS	25

RESUMO

A descoberta e desenvolvimento dos antimicrobianos na primeira metade do século XX revolucionaram a medicina ao reduzir drasticamente as taxas de mortalidade. No entanto, o uso indiscriminado desses medicamentos, especialmente após a Segunda Guerra Mundial, levou à seleção de cepas bacterianas resistentes. A resistência bacteriana é um problema de saúde pública global que aumenta os custos dos sistemas de saúde e resulta em altas taxas de mortalidade, com aproximadamente cem mil mortes anuais devido a infecções hospitalares. Este estudo visa realizar uma revisão de literatura sobre a resistência bacteriana, com foco específico na resistência aos antibióticos β -lactâmicos, incluindo Carbapenemases, Metalo β -lactamases e OXA β -lactamases. Foi realizada uma revisão de literatura, abrangendo livros, artigos científicos, relatórios governamentais e teses. A seleção dos materiais considerou a relevância dos títulos e resumos em relação ao tema, utilizando fontes como a Organização Mundial da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A resistência bacteriana aos antibióticos β -lactâmicos envolve diversos mecanismos, como alteração na permeabilidade da membrana, modificações do alvo do antibiótico e bombas de efluxo. A compreensão dos genes de resistência e seus mecanismos é crucial para o desenvolvimento de novos antimicrobianos e estratégias de diagnóstico, destacando a necessidade de abordagens multidisciplinares para combater essa ameaça crescente.

PALAVRAS-CHAVE: Resistência bacteriana, betalactâmicos, betalactamase, carbapenemase, metalobetalactamase.

INTRODUÇÃO

A descoberta e desenvolvimento dos antimicrobianos na primeira metade do século XX causou uma redução drástica das taxas de mortalidade, sendo um dos mais importantes marcos e um dos maiores avanços na medicina até a presente data (FRANCO et al., 2015).

Porém, o processo de industrialização dos antibióticos, sobretudo no pós-guerra, com o conseqüente aumento na utilização dos mesmos, contribuiu para potencializar a seleção de cepas de bactérias resistentes a esses medicamentos (BARBOSA, 2014).

A resistência de bactérias aos antibióticos disponíveis clinicamente se tornou um problema de saúde pública em todo mundo, tanto na área médica quanto acadêmica, uma vez que afeta não apenas os usuários de medicamentos, mas todo o ecossistema onde ele está inserido, com repercussões potencialmente relevantes (DE OLIVEIRA; MUNARETTO, 2013).

Deve-se considerar, ainda, que o custo financeiro de uma terapia fracassada por conta de microrganismos resistentes é muito grande, onerando ainda mais os sistemas públicos de saúde. Em razão da resistência bacteriana são necessárias novas consultas, novos medicamentos e, muitas vezes, internações. Segundo dados de Del Fio, De Mattos Filho e Groppo (2000), apenas nos Estados Unidos a resistência bacteriana gera um custo de 4 a 5 bilhões de dólares por ano.

Além disso, existe o maior dos riscos e preocupações, que é a perda de vidas. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, cerca de cem mil pessoas morrem em decorrência de infecções hospitalares (GIL, 2016). Sobre a resistência bacteriana, como será visto de forma mais aprofundada no item 3 deste Trabalho, há uma multiplicidade de fatores que podem desencadeá-la, dentre os quais, merecem destaque os seguintes: as dificuldades para diferenciar clinicamente infecções de etiologia viral das bacterianas, a falsa crença de que o uso profilático de antibióticos poderia evitar a ocorrência de complicações, o uso indiscriminado e sem prescrição de antibióticos, além dos fatores intrínsecos, da própria natureza desses microrganismos. As bactérias, além de ter como característica a habilidade de se defender dos medicamentos destinados a eliminá-las, são capazes de se multiplicar rapidamente, sofrer mutação e realizar troca de genes, seja entre linhagens de mesma

espécie ou de espécies diferentes. São consideradas micro-organismos de alta capacidade de adaptação a diversos fatores, como a exposição a agentes químicos potentes (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

O presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão de literatura acerca do tema, analisando inicialmente a resistência bacteriana, com uma revisão histórica da descoberta do antibiótico e dos processos de resistência, passando pelos tipos de resistência bacteriana e, por fim, focando a análise sobre a resistência aos antibióticos β -lactâmicos, com interesse mais especificado nas Carbapenemases (KPC), Metalo β -lactamases (MBLs) e OXA β -lactamases em razão da maior relevância clínica dessa modalidade de resistência.

METODOLOGIA

Esta análise optou por se construir a partir de uma Revisão de Literatura, que é um tipo de análise qualitativa, definida como o processo de busca, análise e descrição de um corpo do conhecimento em busca de resposta a uma pergunta específica ou de ampliar o conhecimento sobre tema de relevância acadêmica (LAKATOS; MARKONI, 2003).

Entende-se literatura como todo o material relevante que é escrito sobre um tema: livros, artigos de periódicos, artigos de jornais, registros históricos, relatórios governamentais, teses e dissertações e outros tipos.

Para a construção desta revisão de literatura sobre o tema “Resistência bacteriana a β -lactâmicos: uma revisão de literatura”, foram analisadas algumas publicações clássicas no campo da bacteriologia, bem como pesquisadas publicações na internet.

Também buscou-se por outros trabalhos acadêmicos, em nível de graduação e pós-graduação, com o objetivo de estabelecer um diálogo entre a produção acadêmica atual sobre o tema. Dados de organismos, como a Organização Mundial da Saúde e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária também foram importantes para a construção da presente Revisão.

A escolha dos artigos foi feita por meio de análise sequencial destes, sendo observados primeiramente os títulos e anos de publicação. Havendo concordância com o que se propõe nesta revisão, a leitura dos resumos foi realizada. Estando de

acordo com a proposta deste trabalho, a publicação foi acessada na íntegra e as informações de interesse foram extraídas.

DISCUSSÃO

O grande marco no tratamento das infecções por bactérias, foi a descoberta da penicilina pelo microbiologista e médico Alexandre Fleming, em 1928 (PROJAN; SHLAES, 2004). Muitos estudos prosseguiram e os antibióticos produzidos passaram a ser cada vez mais sofisticados e muitos foram obtidos a partir de produtos naturais microbianos. Só entre 1940 e 1960 foram descobertos diversos antibióticos eficazes no tratamento de bactérias tanto gram-positivas quanto gram-negativas: β -lactâmicos (cefalosporinas), aminoglicosídeos (estreptomicina), tetraciclina (clortetraciclina), macrolídeos (eritromicina), peptídeos (vancomicina) e outros, como cloranfenicol, rifamicina B, clindamicina e polimixina B (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Contudo, ainda segundo Guimarães, Momesso e Pupo (2010), não se passou muito tempo até a ciência descobrir a resistência bacteriana. Segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*), resistência bacteriana é o fenômeno ecológico que ocorre como resposta da bactéria, por características próprias, e diante do amplo uso de antibióticos e sua presença no meio ambiente, que faz com que tais microrganismos desenvolvem a habilidade de se defenderem dos medicamentos destinados a eliminá-las, ou seja, dos antibióticos (GUIMARAES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Diz-se por características próprias, porque as bactérias se multiplicam rapidamente, sofrem mutação e frequentemente trocam genes, seja entre linhagens de mesma espécie ou de espécies diferentes. São consideradas microrganismos de alta capacidade de adaptação a diversos fatores, como a exposição a agentes químicos potentes (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Por outro lado, a disseminação do uso de antibióticos se deu a partir da década de 1940, período que ficou conhecido como a “era do antibiótico”. Foi nesse período também que se observou um significativo crescimento no desenvolvimento de novos antibióticos, sobretudo no pós-segunda guerra mundial, em que a penicilina passou por forte processo de industrialização (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Porém, com apenas três anos de início da comercialização da penicilina, já se pode identificar as primeiras cepas de *S. aureus* resistentes ao antibiótico. Esse processo se desenvolveu de forma tão rápida, que já em 1950 quarenta por cento dessas cepas apresentavam resistência ao fármaco e com mais dez anos o percentual de resistência duplicou (MEDELLÍN, 2011). Segundo Bello e Dingle (2018) este processo é influenciado por uma diversidade de genes e mecanismos genéticos, não restritos apenas à penicilina, sugerindo que as bactérias possuem em seu genoma uma propensão para a resistência. Assim sendo, a resistência bacteriana é considerada como um processo natural, que existiria independentemente da intervenção humana.

Desenvolvimento da resistência ao longo dos anos

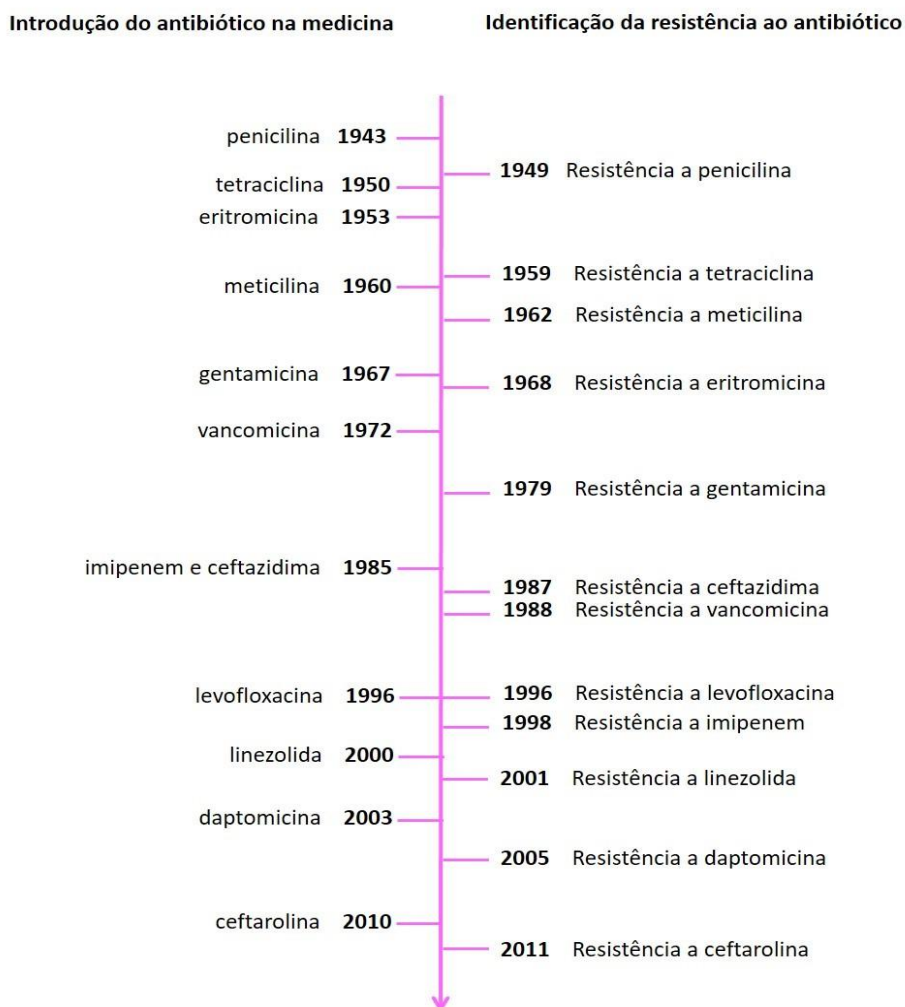
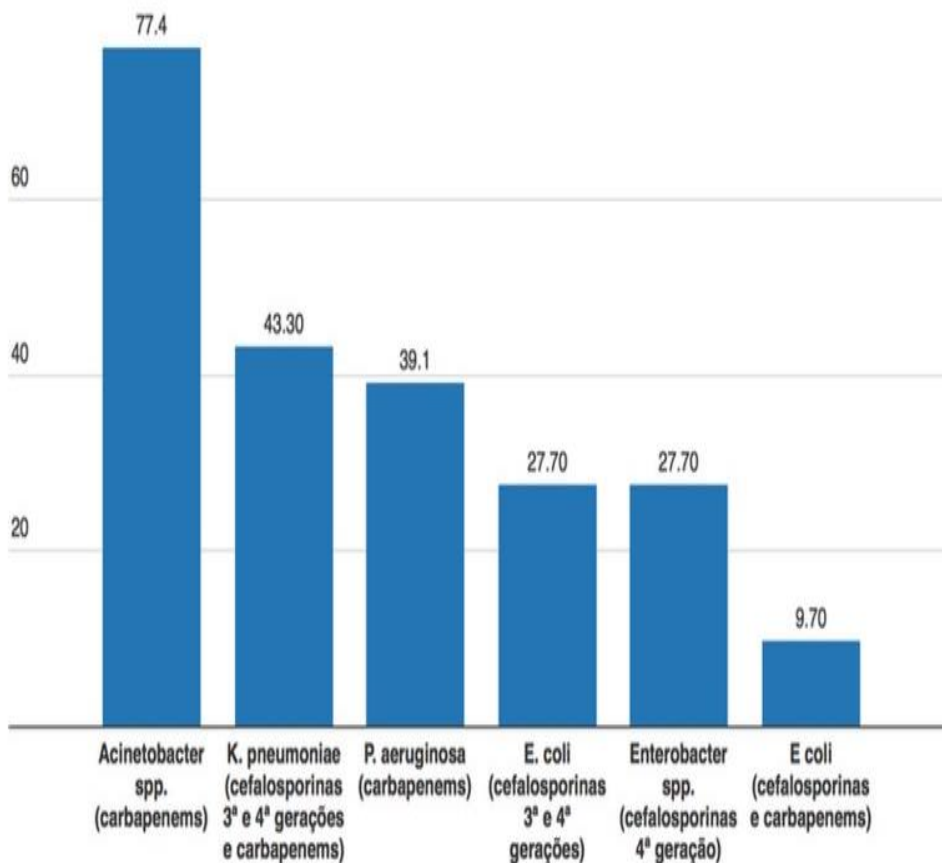


Figura adaptada de *Antibiotic Resistance Threats in the United States*, 2013, CDC.

Porém, como mencionado acima, esse processo tem sido acelerado pelo uso inadequado dos antibióticos, não só em humanos, mas também em animais e na agricultura. Esse uso provoca uma pressão seletiva que permite a seleção de bactérias naturalmente resistentes (MOREHEAD; SCARBROUGH, 2018).

A resistência a antimicrobianos, tem forte crescimento em todo o mundo e representa uma enorme ameaça à prevenção e cura de infecções. No ano de 2016, bactérias multirresistentes foram responsáveis por 70.000 mortes e a estimativa é que de que até 2050 causarão cerca de 10 milhões de mortes por ano. Essa previsão leva em consideração a realidade atual, quanto ao uso excessivo de antibióticos, tratamentos incompletos, descuido no controle de infecção, saneamento precário em países em desenvolvimento e a globalização que permite a distribuição dos microrganismos facilmente pelo mundo. Todos esses fatores contribuem para a disseminação de cepas resistentes, que unida aos poucos antibióticos em desenvolvimento, resultam em infecções desprovidas de possibilidade de tratamento (BELLO; DINGLE, 2018).

Percentual de resistência de bactérias comuns em infecções hospitalares no Brasil e a família de antibióticos a qual elas não respondem



Fonte: Anvisa. "Boletim de segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde nº 14". Dez. 2016

Para combater esse problema, abordagens múltiplas são adotadas por várias organizações nacionais e internacionais que reconhecem a resistência a antimicrobianos como prioridade máxima, incluindo a *Organização Mundial da Saúde* (OMS), *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (ANVISA), o *Centro Europeu de Prevenção de Doenças* (ECDC), o *Instituto Nacional de Saúde* (NIH), e o *Centro de Controle e Prevenção de Doenças* (CDC). Presentes nos estudos desenvolvidos por elas estão os genes de resistência, de forma que a compreensão de quais são e como estes agem nesse contexto possa ser utilizada no desenvolvimento de ensaios diagnósticos rápidos e de novos fármacos antimicrobianos (BELLO; DINGLE, 2018).

Tipos de Resistência Bacteriana

Cada mecanismo de resistência possui uma origem genética que pode estar relacionada a mutações em genes cromossômicos ou a aquisição de genes de resistência de outros microrganismos no meio ambiente. Para determinar a facilidade com que esses genes podem ser distribuídos, desenvolver tecnologias diagnósticas mais rápidas e novos antimicrobianos é essencial ter o conhecimento da origem genética da resistência assim como entender quais são os genes envolvidos e como eles influenciam e até comandam esse fenômeno nas bactérias (BELLO; DINGLE, 2018).

Divisão básica: resistência intrínseca e adquirida.

Considera-se resistência intrínseca, aquela em que a bactéria é naturalmente resistente a um ou mais antimicrobianos. Esse tipo de resistência normalmente ocorre devido à grande parte dos antimicrobianos serem derivados de moléculas presentes no meio ambiente. Assim sendo, quando as bactérias entram em contato com tais substâncias, elas estão aptas a desenvolver mecanismos de combate a elas, com a finalidade de sobreviverem (MUNITA; ARIAS, 2016).

Bases genéticas de resistência bacteriana.

Duas são as estratégias genéticas capazes de gerar resistência bacteriana. A primeira delas são as mutações em genes relacionados com o mecanismo de ação dos fármacos. Já a segunda, envolve a transferência horizontal de genes (THG) que resulta na aquisição de DNA externo (MUNITA; ARIAS, 2016).

Na mutação, uma parte das bactérias de uma população suscetível desenvolve mutações em genes que interferem na ação do antimicrobiano, fazendo com que essas bactérias continuem vivas mesmo na presença do antibiótico. As outras bactérias dessa população, que não desenvolveram mutações, são eliminadas pelo antibiótico e os microrganismos resistentes persistem (MUNITA; ARIAS, 2016).

Muitos são os fatores que podem levar às mutações espontâneas. O principal deles é causado pelas enzimas que incorporam nucleotídeos errados durante a replicação do DNA. Não existindo algum mecanismo de reparo a esses erros, a mutação persiste e a resistência pode acontecer (MEDELLÍN, 2011).

Essas mutações, que levam à resistência, alteram a ação dos antibióticos por meio de um ou mais mecanismos, a saber: diminuição da afinidade pelo fármaco por modificações do alvo antimicrobiano, ativação de bombas de efluxo para extrusão do fármaco, diminuição da captação do antibiótico, ou alterações em vias metabólicas (MUNITA; ARIAS, 2016).

É possível notar, assim, que a resistência por mutação envolve diversas possibilidades as quais variam em complexidade.

Na transferência horizontal de genes (THG), porém, o que ocorre é uma espécie de compartilhamento de resistência. A estratégia é a seguinte: em razão da interação com o meio ambiente, bactérias clinicamente relevantes adquirem genes de resistência de microrganismos intrinsecamente resistentes. Essa troca genética dissemina a resistência, contemplando a maioria dos antibióticos frequentemente utilizados (MUNITA; ARIAS, 2016).

A THG é a estratégia genética utilizada com maior frequência pelas bactérias para o desenvolvimento da resistência a antimicrobianos, sendo um importante impulsionador da evolução bacteriana (MUNITA; ARIAS, 2016).

A transferência horizontal de genes e seu impacto podem ser exemplificados pelo caso dos β -lactâmicos. Seu uso indiscriminado para tratar infecções por bactérias Gram-negativas causa a seleção de bactérias resistentes produtoras de β -lactamases. Embora essas enzimas possam ser originadas cromossomicamente, boa parte vem de elementos genéticos móveis, como plasmídeos e transposons, permitindo a distribuição desses genes e a disseminação das β -lactamases entre diferentes espécies bacterianas (BELLO; DINGLE, 2018).

Os mecanismos mais comuns de troca de material genético são: conjugação, transformação ou transdução com transposons.

A conjugação ocorre, na maioria das vezes, com a transferência do DNA do plasmídeo, denominado fator F, de uma célula bacteriana para outra podendo ocorrer entre diferentes gêneros e espécies. Nas bactérias Gram negativas, o plasmídeo é responsável por transportar os genes que codificam a síntese de pili sexuais, isto é, projeções da doadora que entrarão em contato com a célula receptora. Em ambientes hospitalares, este mecanismo tem alta importância epidemiológica podendo favorecer a aquisição de vários genes de resistência (VERMELHO; BASTOS; SÁ, 2007).

A transformação, por sua vez, está relacionada à lise celular, exposição e captação do material genético que fica disperso e a inserção no genoma de uma célula bacteriana receptora, no material cromossômico ou no plasmídeo. Para que esse processo ocorra, a célula deve encontrar-se competente, ou seja, seus sítios de superfície para a ligação do DNA da célula doadora devem estar disponíveis, e sua membrana em boas condições, permitindo a passagem do plasmídeo (VERMELHO; BASTOS; SÁ, 2007).

Já na transdução, ocorre a transferência de material genético entre bactérias por meio de um bacteriófago, que é um vírus que infecta especificamente bactérias, nelas se replicando, e participa como vetor na transferência de genes entre as mesmas (VERMELHO; BASTOS, SÁ, 2007).

Resistência aos Antibióticos β -lactâmicos

Os antibióticos β -lactâmicos, ou seja, penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos, são amplamente utilizados no tratamento de infecções, uma vez que sua efetividade é bastante reconhecida, causam efeitos adversos mínimos aos pacientes e tem baixo custo. Constituem uma grande família de diferentes grupos de compostos que contém em sua estrutura um anel β -lactâmico. Esses antibióticos atuam na formação da parede celular bacteriana, conferindo ligações mais fracas no peptidoglicano, levando a lise celular (WILK; LOVERING; STRYNADKA, 2005).

A resistência antimicrobiana está ligada principalmente à produção de enzimas que pertencem ao grupo das β -lactamases cromossomais ou plasmidiais, que possuem a capacidade de degradar os antibióticos β -lactâmicos. As β -lactamases de

maior interesse clínico são a β -lactamase de espectro estendido (ESBL), *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC), metalo- β -lactamase (MBL) e β -lactamase classe C (AmpC) (MEYER; PICOLI, 2011).

Como será melhor desenvolvido nas seções a seguir, a resistência aos antibióticos β -lactâmicos pode se dar de diferentes mecanismos: como sendo resultado de alteração na permeabilidade da membrana citoplasmática, modificações do alvo do antibiótico, existência de proteínas de efluxo ou até mesmo por inativação enzimática do antimicrobiano (NIKAIDO, 2009).

Alteração na permeabilidade

Grande parte das vezes, a resistência bacteriana aos antibióticos se deve à redução da permeabilidade da membrana externa de bactérias Gram-negativas (LIVERMORE, 2006).

Essa redução acaba impactando o fluxo de moléculas para dentro da célula bacteriana e, por conseguinte, impedindo ou dificultando o acesso dos antimicrobianos no espaço periplasmático. Esse processo, portanto, de forma resumida, acarreta a diminuição da sensibilidade à vários antibióticos (LIVERMORE, 2006).

Modificação do alvo

Neste mecanismo, a resistência ocorre devido a substituições de aminoácidos nas proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), o que torna menos suscetível a ligação com o agente antimicrobiano. A modificação desses aminoácidos pode acontecer devido à presença de proteínas provenientes da recombinação entre genes codificadores de PBPs, associadas à expressão de suscetibilidade, a hiperprodução da proteína, ou a aquisição de novas PBPs que levam a um aumento do nível de resistência aos antibióticos β -lactâmicos (GEORGOPAPADAKOU; LIU, 1980).

Este mecanismo de resistência apresenta-se mais frequentemente em bactérias Gram-positivas, apesar de já terem sido relatados casos em Gram-negativas. Há também outros tipos de alteração do alvo, como mutação da DNA girase, responsável por expressar resistência às fluoroquinolonas. (KAYABAS, 2008).

Bombas de efluxo

As bombas de efluxo são quaisquer proteínas transmembrana com a capacidade de transportar moléculas para o exterior das células (Walmsley et al.,

2003). Estas proteínas são importantes na resistência bacteriana a múltiplas drogas por realizarem a extrusão de antibióticos, ou seja, por acarretar o bombeamento ativo de antimicrobianos do meio intracelular para o extracelular.

Assim, esse mecanismo gera uma resistência bacteriana a determinados antimicrobianos, como é o caso da resistência às tetraciclinas codificada por plasmídeos em *E. coli*, devido à presença de proteínas integrantes da membrana plasmática bacteriana (PIDDOCK, 2006).

Segundo Harbottle et al. (2006), o principal mecanismo responsável pela resistência antimicrobiana é o aumento da síntese de proteínas, devido às várias mutações que ocorrem em seus repressores de transcrição. Essas mutações podem levar a um aumento da eficiência do transporte dos antibióticos para o exterior da célula.

Inativação enzimática

A inativação enzimática ocorre quando bactérias produzem enzimas para inativar antimicrobianos, sendo este um mecanismo significativo de resistência contra agentes β -lactâmicos. A atividade destas enzimas baseia-se na hidrólise, causando a inativação de uma variedade de antibióticos β -lactâmicos como, por exemplo, as penicilinas e cefalosporinas, tornando a bactéria capaz de produzir essa enzima resistente a antimicrobianos potentes de uso hospitalar e ambulatorial (JARVIS, 2004).

β -lactamases

A percepção de enzimas β -lactamases, tanto em bactérias Gram-positivas quanto em Gram-negativas, remonta ao início dos anos 40, antes do mesmo da utilização massificada da penicilina no mundo todo (ABRAAM, CHAIN, 1940; KIRBY, 1944).

A produção dessas enzimas tem sido relatada como um importante mecanismo de resistência a antibióticos β -lactâmicos. Estas enzimas agem, de um modo geral, hidrolisando o anel β -lactâmico pela quebra da ligação amida, perdendo assim, a capacidade de inibir a síntese da parede celular bacteriana. As β -lactamases podem ser detectadas em *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenza*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio cholerae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella spp.*, (GARAU, 1994) e anaeróbios, tais como as espécies do grupo *Bacteroides fragilis*, cepas de

Prevotella que produzem pigmento, *Porphyromonas spp.*, *Bilophila wadsworthia*, *Fusobacterium spp.* e *Clostridium spp.* (WILLIAMS, 1999).

Por meio do processo acima narrado, os microrganismos produtores de β -lactamases adquirem a capacidade de sobreviver num foco infeccioso, a despeito da realização de terapia antimicrobiana (TAVARES, 2001).

Mutações nos genes de resistência geram o aparecimento de β -lactamases de espectro estendido (ESBL – Extended Spectrum β -lactamases), KPC e outras. As enzimas ESBL são capazes de hidrolisar as cefalosporinas de amplo espectro, como a cefotaxima e ceftazidima, e os monobactâmicos, como o aztreonam. Já a KPC é capaz de hidrolisar antibióticos da classe dos carbapenêmicos. Estudos têm sugerido que a pressão seletiva causada pelo uso constante de cefalosporinas nos centros de saúde contribui para o aparecimento e disseminação desses microrganismos resistentes (JACOBY; MEDEIROS, 1991). A resistência bacteriana causada pela produção de ESBL pode aumentar num período de 2 anos em até 57% em um único hospital. A presença de microrganismos que expressam novas enzimas capazes de hidrolisar carbapenêmicos, como imipenem e meropenem, vem cada vez mais sendo observada (RASMUSSEN; BUSH, 1997).

Classificação das β -lactamases

A classificação mais utilizada para o grupo das β -lactamases é a de Bush, Jacoby e Medeiros, que separa as enzimas de acordo com a preferência pelo substrato e de acordo com o perfil de inibição que cada uma apresenta: ácido clavulânico (AC) e ácido etilenodiaminotetracético (EDTA).

A partir deste princípio, as β -lactamases foram divididas em 4 grandes grupos, ressaltando que alguns tipos específicos são mais comuns em enterobactérias. Dentre as mais comuns pode-se destacar as β -lactamases do Grupo 1 (AmpC), que são enzimas induzíveis e não inibidas por EDTA e AC, e o Grupo 2be, que são aqueles capazes de produzir as β -lactamases de espectro estendido, que não se apresentam induzíveis e nem são inibidas por Ácido Clavulânico (OLIVEIRA, 2008).

AmpC

As β -lactamases do Grupo 1, tipo AmpC, são produzidas por ação de genes localizados no cromossomo ou plasmídeo, e tem como característica importante conferir resistência às cefalosporinas de terceira geração, como Cefotaxima,

Ceftazidima e Ceftriaxona, e aos inibidores das β -lactamases (NORDAMNN; MAMMERI, 2007).

Várias espécies da família *Enterobacteriaceae* apresentam genes AmpC plasmidiais (pAmpC), derivados de genes cromossômicos. Geralmente, esses genes estão localizados em integrons de classe I, nos plasmídeos, onde também podem ser encontrados os genes que irão determinar a resistência para outras drogas, tais como sulfas e fluoroquinolonas, além de genes para a produção de diferentes tipos de ESBL (ALVAREZ et al., 2004). Hanson et al. (2008), relatou que linhagens que produzem pAmpC apresentam fenótipos multirresistentes e estão disseminadas dentro de hospitais e na comunidade através de transmissão horizontal.

No caso das enterobactérias a produção de enzimas sofre indução do próprio antimicrobiano β -lactâmico, o que pode levar a falha terapêutica, mesmo que a bactéria tenha sido considerada suscetível ao antimicrobiano no teste de sensibilidade realizado in vitro (OLIVEIRA, 2008).

As moléculas inibidoras de β -lactamases mais significativas, como Ácido Clavulânico, tazobactam e Sulbactam, majoritariamente não conseguem levar a uma inibição satisfatória das enzimas AmpC, que garante ação ao β -lactâmico. Sem contar que o Ácido Clavulânico apresenta forte característica indutora dessas enzimas. Independente do mecanismo de produção de AmpC, que pode ser induzível ou por mutação, aqueles isolados produtores dessa enzima normalmente permanecem sensíveis aos carbapenêmicos, que não sofrem a ação direta dessas enzimas. Mas pode ocorrer resistência decorrente da perda de porinas (OLIVEIRA, 2008).

β -lactamases de amplo espectro - ESBL

Essas enzimas são transmitidas ou codificadas por plasmídeos, dentro das famílias TEM, SHV e OXA, variantes relatadas em 1987 por SIROT et al. como as mais isoladas. Em 2005, foram descritas mais de 370 variantes naturais de ESBLs diferentes (STÜRENBURG et al., 2005 apud CUNHA, 2014).

Tais enzimas apresentam, como pontos de diferença, algumas substituições na sequência de aminoácidos, que levam a alterações tanto nas configurações, quanto nas propriedades do seu sítio ativo. Isto pode levar a mutações no DNA, tornando-as capazes de hidrolisar antibióticos β -lactâmicos ou, até mesmo, reconhecer β -lactâmicos de amplo espectro como substrato, muito fracamente (KNOX, 1995).

As ESBLs foram mapeadas e, então, divididas em dois grandes grupos, que, embora não tenham relação entre si, apresentaram enzimas com capacidade de agir sobre o mesmo substrato, ligando-se aos antibióticos β -lactâmicos em sítios completamente diferentes. A descrição deste grupo de enzimas foi realizada a partir da avaliação de genes presentes em plasmídeos, como o TEM-1, TEM-2 e SHV-1, os quais sofreram mutações, que levaram a substituições no sítio ativo destas enzimas e no aminoácido terminal (STÜRENBURG et al., 2005 apud CUNHA, 2014).

Na família *Enterobacteriaceae*, *K. pneumoniae* é a bactéria que apresenta a maior diversidade de fenótipos de resistência associados a produção de ESBL, e onde estas enzimas são mais comumente encontradas (TOLENTINO, 2009).

A primeira ESBL do tipo SHV descrita e identificada foi a SHV-2, encontrada em isolados clínicos de *Serratia marcescens* e *K. pneumoniae*, enquanto a primeira do tipo TEM foi relatada em 1987, a TEM-3, identificada também em isolados clínicos de *K. pneumoniae*. Atualmente, a maioria das ESBL identificadas em isolados clínicos é do tipo, TEM (TEM-1 e TEM-2), SHV (SHV-1) e CTX-M, sendo que as duas primeiras são derivadas de enzimas, e codificadas por genes blaTEM e blaSHV. É importante ressaltar que estas enzimas, que são codificadas por genes localizados em plasmídeos têm alto perfil de disseminação para outras espécies de bactérias, e podem ser identificadas em importantes patógenos da família *Enterobacteriaceae* (TOLENTINO, 2009).

A despeito dos estudos realizados para o conhecimento a respeito das ESBLs, além de todos os achados sobre o assunto, até o ano de 2000 a ocorrência desta enzima foi mundialmente subestimada, uma vez que a avaliação da incidência de microrganismos produtores de ESBL não era tão fácil de ser feita, principalmente, por algumas diferenças entre os métodos de detecção e interpretação utilizados, além da falta de notificação sobre o número de bactérias que apresentam esta característica. Porém com o surgimento das metodologias moleculares, a identificação de isolados produtores destas enzimas se tornou mais eficiente, auxiliando na confirmação dos resultados bioquímicos sugestivos (ANDERSON et al., 2007).

Carbapenemases - Metallo- β -lactamases (MBLs) e KPC

A observância de bacilos Gram-negativos resistentes a cefalosporinas 4ª geração (por exemplo, Cefepime) no ambiente hospitalar tem aumentado ao longo dos anos, levando assim, ao maior uso de β -lactâmicos mais potentes, como os

carbapenêmicos (QUINTEIRA, et al., 2005). Essa escolha preferencial como antibioticoterapia se deve a sua elevada afinidade pelas proteínas ligadoras de penicilina do tipo 2 (PBP2), a estabilidade a muitas β -lactamases, incluindo as de espectro ampliado (ESBL) e as cromossômicas (AmpC), e a ótima permeabilidade através da membrana externa bacteriana (WOODFORD, et al., 2000 apud CUNHA, 2014).

As enzimas carbapenemases são em sua grande maioria capazes de hidrolisar não só carbapenêmicos, mas também os demais β -lactâmicos. Três grandes classes de carbapenemases são encontradas atualmente em enterobactérias no mundo inteiro: as MBL, sendo os tipos IMP (Imipenem resistente), VIM e NDM (New Delhi Metallo- β -lactamase) as mais frequentemente detectadas em enterobactérias; as OXA-carbapenemases; e as carbapenemases do tipo KPC. Podem ser consideradas, do ponto de vista epidemiológico, as enzimas de maior relevância, as carbapenemases do tipo KPC e as do tipo NDM, devido ao alto, rápido e amplo potencial de disseminação mundial (ANVISA, 2013).

São relatados dois tipos de enzimas que apresentam a capacidade de hidrolisar os antimicrobianos da classe dos carbapenêmicos, que são as enzimas serinas, que possuem uma fração serina no seu sítio ativo (classes A, C e D), de acordo com Ambler (1980), que por um mecanismo de hidrólise, inativa a droga por romper o anel β -lactâmico; e as MBLs (classe B) (WALSH et al., 2005).

Entre os principais microrganismos causadores de infecções em ambientes hospitalares, apresentando importantes mecanismos de resistência, pode-se destacar os bacilos Gram-negativos oportunistas, não fermentadores de glicose, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (MARRA et al., 2011).

Tais bactérias são umas das principais produtoras de metalo- β -lactamases, enzimas pertencentes à classe B de Ambler ou à classe 3 de Bush-Jacoby-Medeiros, que apresentam habilidade de hidrolisar todos os β -lactâmicos comercialmente disponíveis, sendo a única exceção o monobactâmico, Aztreonam. Na hidrólise, utilizam como cofator, dois íons divalentes, normalmente o zinco. Mesmo apresentando resistência aos inibidores de β -lactamases, como o Sulbactam e o Ácido Clavulânico, são sensíveis às substâncias que têm característica quelante de íons metálicos, como o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), e os compostos derivados

do ácido tiolático, a exemplo o ácido-mercaptopropiônico (MPA) (QUEENAN; BUSH, 2007).

A primeira vez que foi realizada a identificação da NDM-1 foi na Suécia, no ano de 2008, em um paciente com caso de hospitalização na Índia. O mesmo foi colonizado com *K. pneumoniae* e uma *E. coli* transportando o gene blaNDM-1 em plasmídeos transmissíveis (YONG et al., 2009 apud CUNHA, 2014).

Em decorrência da capacidade de rápida disseminação da NDM-1, observou-se a celeridade e fluidez com que os genes são transferidos entre espécies bacterianas. O blaNDM-1 foi primeiramente mapeado dos plasmídeos isolados a partir de *E. coli* e *K. pneumoniae* carbapenêmicos resistentes, e a partir deste mapeamento foram vistos os relatos de expressão tanto cromossômica do plasmídeo e blaNDM-1 em outras espécies de enterobactérias, bem como em *Acinetobacter spp.* e *P. aeruginosa* (PATEL; BONOMO, 2013).

No ano de 2013 foram detectados os primeiros casos de microrganismos produtores de NDM-1 no Brasil, especificamente em Porto Alegre, no estado do Rio Grande do Sul. O gene blaNDM-1 foi identificado em *Providência rettgeri* e *Enterobacter cloacae*. A detecção desses casos demonstra a oportunidade de realização do controle da disseminação desse tipo de mecanismo de resistência no Brasil. Esse controle só poderá ser alcançado, se houver um esforço multidisciplinar, incluindo não só a detecção precoce de pacientes colonizados e a implementação de precauções de contato, mas também a escolha do tratamento adequado (ANVISA, 2013).

Também no ano de 2013 Patel & Bonomo publicaram trabalho, em que se demonstrou a existência de sete variantes (NDM-1 a NDM-7), sendo que a mais comum nos isolados é a NDM-1.

A falta de medicamentos eficazes contra NDM-1 vem desafiando a comunidade científica em busca de uma solução para o problema. Uma maneira que pode ser eficiente seria a descoberta de inibidores NDM-1, que protejam os antibióticos β -lactâmicos a partir do efeito de hidrólise da enzima, recuperando assim a potência antibacteriana. Levando em consideração a determinação da atividade biológica e a simulação molecular sobre o mecanismo inibitório, alguns derivados do ácido tiofenocarboxílico foram descobertos como sendo inibidores de NDM-1, e a atividade inibidora foi demonstrada in vitro através de inibição enzimática (SHEN et al., 2013).

O efeito sinérgico destes inibidores em combinação com Meropenem contra *E. coli*, que expressam NDM-1, foi também comprovada a partir da determinação dos valores de concentração inibitória mínima (SHEN et al., 2013).

As MBLs aparecem de forma intrínseca em determinados organismos, como *Elizabethkingia meningoseptica*, *Chryseobacterium indologenes*, *Aeromonas spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Legionella gormanii*, *Bacillus cereus* e *Caulobacter crescentus*. No entanto, é importante dizer que vem sendo observado, desde 1990, em outras bactérias de grande importância clínica, como *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, e alguns gêneros da família *Enterobacteriaceae*, a presença de genes que codificam essas enzimas. Além disso, Mendes et al. (2006 apud CUNHA, 2014) relatou que estes genes foram encontrados em regiões do genoma que conferem mobilidade ao gene, o que faz com que essas enzimas possam ser classificadas como MBL adquiridas ou simplesmente MBL móveis.

Assim sendo, o elevado índice de utilização de carbapenêmicos no ambiente hospitalar acaba por acarretar maior pressão seletiva sobre a microbiota nosocomial, favorecendo a seleção de subpopulações de microrganismos que apresentam sensibilidade diminuída ou resistência a esses antimicrobianos. Amostras bacterianas de *P. aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* resistentes a grande maioria dos agentes antimicrobianos e sensíveis somente à Polimixina B, têm sido isoladas pelos laboratórios de microbiologia clínica na maior parte dos hospitais brasileiros, o que tem causado sérios problemas ao corpo clínico na hora da decisão e implantação de protocolos de antibioticoterapia (MENDES et al., 2006 apud CUNHA, 2014).

Dentre as β -lactamases, as carbapenemases são consideradas as mais versáteis, uma vez que, são capazes de hidrolisar a grande maioria dos antibióticos β -lactâmicos disponíveis no mercado (LIVERMORE, et al., 2006). As KPCs são enzimas codificadas por plasmídeos, pertencentes à classe A serina, assim caracterizadas por requerer um sítio serina e um grupo funcional 2f para hidrolisar penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos (QWEENAN; BUSH, 2007).

Acrescenta-se que, os isolados bacterianos que adquirem o gene plasmidial para a produção de KPC, normalmente são resistentes também a várias outras classes de agentes antimicrobianos utilizados como opções de tratamento, o que limita a escolha de antibióticos para o tratamento de infecções graves (ENDIMIAMI et al., 2009).

Os bastonetes Gram-negativos que são capazes de produzir carbapenemases, podem ser considerados os principais responsáveis por causar infecções graves, de difícil tratamento, e principalmente, alto índice de mortalidade. Os primeiros casos descritos foram enzimas espécies específicas, porém sabe-se que os genes que induzem a produção dessas enzimas estão presentes no plasmídeo, ou seja, tem alto poder de transmissão entre espécies (PFEIFER et al., 2010; QEENAN, BUSH, 2007).

O blaKPC, que, como visto anteriormente, é o gene responsável por codificar a enzima KPC, é transmissível por plasmídeos entre *Enterobacteriaceae* e, por apresentar característica de mobilidade, pode ser facilmente transferido entre bactérias da mesma espécie ou até mesmo entre espécies diferentes (DEL PELOSO; BARROS; SANTOS, 2010). O mesmo já foi encontrado em variadas espécies da família *Enterobacteriaceae*, além de alguns não fermentadores como *Acinetobacter* e *Pseudomonas* (ROBLEDO et al., 2010).

Robledo et al. (2010) relataram que oito diferentes variantes KPC (KPC 2 a 9) já haviam sido identificadas, isso ano de 2010, com diferença de uma ou duas substituições de aminoácidos.

O rastreamento de uma enzima KPC pode ser realizado por métodos bastantes variados, como por exemplo focalização isoeletrica, disco-difusão, E-test e teste de Hodge modificado, e ainda, o principal teste confirmatório de escolha é a pesquisa do gene blaKPC por reação em cadeia da polimerase (PCR) (ANDERSON et al., 2007). Pode ser feita a triagem fenotípica que se dá pela utilização do antibiograma com discos de cefalosporinas de 3ª geração (Cefoperazona, Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftizoxima, Ceftriaxona), 4ª geração (Cefepime) e Carbapenêmicos (Imipenem, Meropenem e Ertapenem) (BRATU et al., 2005).

Como apontado por estudos da área da infectologia, a maioria das infecções causadas por enterobactérias que produzem a enzima KPC, ocorre em pacientes com imunidade comprometida, que apresentam comorbidades. Normalmente são pacientes transplantados, neutropênicos, em ventilação mecânica, aqueles em UTI, com longos períodos de internação que apresentam risco aumentado de infecção ou colonização para bactérias multirresistentes, e também com dispositivos invasivos como cateter, sonda, pulsão venosa periférica (MARCHAIM, 2008).

A enzima KPC foi apontada pela ANVISA em 2011 como o principal facilitador de algumas infecções, isto devido à resistência que confere a muitos dos

medicamentos disponíveis no mercado. Ainda relatou que, entre 2009 e 2010 houve diversos casos em hospitais do Espírito Santo; Goiás; Minas Gerais; Santa Catarina; Distrito Federal e São Paulo. Devido sua localização em plasmídeo, o grupo KPC apresenta alto potencial de disseminação, sendo mais comum em *K. pneumoniae*, uma bactéria que apresenta alta capacidade de acumular e transferir genes de resistência, dificultando o controle de epidemias e elevando as taxas de mortalidade.

Normalmente, o paciente que apresenta quadro de infecção por *Klebsiella pneumoniae* ou outra enterobactéria produtora de KPC apresenta sinais e sintomas como febre ou hipotermia, taquicardia, complicações respiratórias e nos casos mais graves, inchaço, hipotensão, e até mesmo falência múltipla dos órgãos. Em relação ao sítio de ação, a bactéria produtora de KPC pode causar pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção do trato urinário, septicemia, infecção de partes moles e outros tipos de infecção (OLIVEIRA, 2010).

CONCLUSÃO

Os estudos demonstram significativo avanço na resistência bacteriana no decorrer dos anos e apontam fatores externos e internos responsáveis pelo desencadeamento desse fenômeno.

Dentre os fatores externos, tem-se, além do uso indiscriminado e inadequado dos antibióticos, tratamentos incompletos, o descuido no controle de infecções, saneamento precário em países em desenvolvimento e a globalização que permite a distribuição dos microrganismos facilmente pelo mundo. Todos esses fatores contribuem para a disseminação de cepas resistentes, que unidos aos poucos antibióticos em desenvolvimento, resultam em infecções de difícil tratamento ou até mesmo desprovidas de sua possibilidade.

Já no que diz respeito aos fatores internos, os estudos apontam que as bactérias podem se proliferar com muita rapidez, multiplicado rapidamente e sofrendo mutações, além de realizar troca de genes. Essas mutações são fatores intrínsecos das bactérias que reforçam a ideia de propensão à resistência. São microrganismos de alta capacidade de adaptação a diversos fatores, como a exposição a agentes químicos potentes e com isto tentam se defender dos medicamentos destinados a eliminá-las, sendo a síntese proteica o principal mecanismo responsável pela resistência antimicrobiana, justamente pelas mutações que ocorrem em seus repressores de transmissão, podendo levar a um aumento da eficiência do transporte dos antibióticos para o exterior da célula.

Cabe ressaltar que a resistência a antimicrobianos, apresenta crescimento exponencial em todo mundo e representa uma enorme ameaça à prevenção e cura de infecções. Para combater esse problema, abordagens múltiplas são adotadas por várias organizações nacionais e internacionais que reconhecem a resistência a antimicrobianos como prioridade máxima, incluindo a *Organização Mundial da Saúde* (OMS), *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (ANVISA), o *Centro Europeu de Prevenção de Doenças* (ECDC), o *Instituto Nacional de Saúde* (NIH), e o *Centro de Controle e Prevenção de Doenças* (CDC). Presentes nos estudos desenvolvidos por elas estão os genes de resistência, de forma que a compreensão de quais são e como estes agem nesse contexto possa ser utilizada no desenvolvimento de ensaios diagnósticos rápidos e de novos fármacos antimicrobianos (BELLO; DINGLE, 2018).

REFERÊNCIAS

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

ALVAREZ, M., et al. **Epidemiology of conjugative plasmid mediated AmpC β - lactamases in the United States.** v. 48, n. 2, p. 533-7, 2004.

ANDERSON, K.F. et al. **Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in *Enterobacteriaceae*.** J. Clin. Microbiol., v. 45, n. 8, p. 2723-5, 2007.

ANVISA. **Microbiologia Clínica Para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde.** MÓDULO 7: Detecção e Identificação de Micobactérias de Importância Médica. Brasília, DF, 2013.

ANVISA. **Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 14.** Brasília, DF, Atualizado em 23/10/2020

BARBOSA, L. A. **Resistência Bacteriana Decorrente do Uso Abusivo de Antibióticos:** informações relevantes para elaboração de programas educativos voltados para profissionais da saúde e para a comunidade. Acervo da Iniciação Científica, n. 1, 2014.

BELLO, Alexander; DINGLE, Tanis C. **What's That Resistance Mechanism? Understanding Genetic Determinants of Gram-Negative Bacterial.** Clinical Microbiology Newsletter, Canada, 15 out. 2018.

BRATU, S. et al. **Detection of KPC carbapenem-hydrolyzing enzymes in *Enterobacter spp.* from Brooklyn, New York.** Antimicrob. Agents Chemother., v. 49, n. 2, p. 776-778, 2005.

Centers for Disease Control and Prevention (U.S.);National Center for Emerging Zoonotic and Infectious Diseases (U.S.);National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention (U.S.);National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.); **Antibiotic resistance threats in the United States**, 2013 URL : <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20705>

CUNHA, Vinícius de Oliveira. **BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase – ENZIMA KPC nas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS).** 2014

DEL PELOSO, P.; BARROS, M.; SANTOS, F. ***Serratia marcescens* KPC sepsis.** J. Bras. Patol. Med. Laboratório. Out. 2010, vol. 46, n. 5, p. 365-367. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442010000500004. Acesso em: 11 fev. 2021.

DIAS, R.C., **Prevalence of AmpC and other beta-lactamases in enterobacteria at a large urban university hospital in Brazil.** Diagn. Microbiol. Infect. Dis. v. 60, n. 1, p. 79-87, 2008.

ENDIMIAMI, A. et al. **Emergence of blaKPC-containing Klebsiella pneumoniae in a long-term acute care hospital: a new challenge to our healthcare.** J. Antimicrob. Chemother. 64: 1102-1110. 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2760463/?tool=pubmed>. Acesso em: 20 mar 2021.

DE OLIVEIRA, K. R.; MUNARETTO, P. **Uso racional de antibióticos: responsabilidade de prescritores, usuários e dispensadores.** Revista Contexto & Saúde, v. 10, n. 18, p. 43-51, 2013.

FRANCO, J. M. P. L.; MENDES, R.C.; CARBRAL, F.R.F.; MENEZES, C.D.A. **O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos.** Semana Acadêmica, Fortaleza, v. 1, n. 72, p.1-17, 2015. Disponível em: https://semanaacademica.org.br/system/files/artigos/o_papel_do_farmaceutico_frente_a_resistencia_bacteriana_0.pdf. Acesso em: 17 out. 2023.

GIL, Juan Pablo. **Em média 100 mil pessoas morrem, por ano, por causa de infecção hospitalar no Brasil.** Disponível em: <https://digital.hospitalar.com/pt-br/contedo-networking/em-mdia-100-mil-pessoas-morrem-por-ano-por-caoa-de-infeco-hospitalar-no-brasil>. Acesso em: 10 de outubro de 2023.

GUIMARAES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. **Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes.** Quím. Nova, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. Disponível em <https://www.scielo.br/j/qn/a/dhKT3h4ZxxvsQdkzyZ4VnpB/?lang=pt>. Acesso em: 17 out. 2023.

HARBOTTLE, H., et al. **Genetics of antimicrobial resistance.** Animal Biotechnology. n. 17, p. 111-124, 2006.

HANSON, N.D., et al. **Surveillance of community-based reservoirs reveals the presence of CTX-M, imported AmpC, and OXA- 30 beta-lactamases in urine isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in a U.S. community.** Antimicrob. Agents Chemother. v. 52, n. 10, p. 3814-6, 2008.

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

JARVIS, W.R. **Controlling healthcare-associated infections: the role of infection control and antimicrobial practices.** Seminars in Pediatric Infections Diseases. v. 15, n. 1, p. 30-40, 2004.

JARVIS, W.R.; MARTINE, W.J. **Predominant pathogens in hospital infections.** J. Antimicrob. Chemother., 29:19-24, 1991.

KAYABAS, U. et al. **An outbreak of Pseudomonas aeruginosa because of inadequate disinfection procedures in a urology unite: A pulsed-field gel electrophoresis – based epidemiologic study.** American Journal of Infection Control, St. Louis, v.36, p.33-38, 2008.

KIRBY, W.M.M. **Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci.** Science, 99:452-453, 1944.

KNOX, J.R. **Extended-spectrum and inhibitor-resistant TEM-type beta lactamases: mutations, specificity, and three-dimensional structure.** Antimicrob. Agents Chemother. v. 39, n. 12, p. 2593-601,1995.

LAKATOS, Eva Maria. MARCONI, Marina de Andrade. **Fundamentos de metodologia científica** 5. ed. - São Paulo - Atlas 2003.

LIVERMORE, D.M.; WOODFORD, N. **The β -lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter.** Trends in Microbiology, v. 14, n. 9, p. 413-420, 2006.

MARCHAIM, D. **Isolation of Imipenem-resistant Enterobacter species; emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology, and outcomes.** Antimicrob. Agents Chemother., n. 52, p. 1413-1418, 2008.

MARRA, A.R.; et al. **Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analisys of 2563 cases from a prospective nationwide surveillance study.** J. of Clin. Microbiol., v. 49, n.5, p. 1866-1871, 2011.

McGOWAN, J.E.; TENOVER, F.C. **Control of antimicrobial resistance in the health care system.** Infect. Dis. Clin. North. Am., 11:297-311, 1997.

MEDELLÍN, Aurelio Mendoza. **El formidable reto de la resistencia bacteriana a los antibióticos.** Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, México, enero-febrero 2011.

MOREHEAD, Martha Shawn; SCARBROUGH, Catherine. **Emergence of Global Antibiotic Resistance.** [S. I.], 2018.

MUNITA, Jose M.; ARIAS, Cesar A. **Mechanisms of Antibiotic Resistance.** Microbiol Spectr., [S.I.], 2016.

NORDMAN, P., MAMMERI, H. **Extended-spectrum cephalosporinases: structure, detection and epidemiology.** Future Microbiol. v. 2, p. 297-307, 2007.

OLIVEIRA, R. **Nota sobre Klebsiella pneumoniae produtora de carbapenemase – KPC.** Serv. Est. De Contr. De Infecção. Mato Grosso. Disponível em: http://www.saude.mt.gov.br/portal/arquivos/doc/Nota_sobre_a_KPC_SECIH.pdf Acesso em: 11 fev, 2024.

OLIVEIRA, S. **Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: uma revisão.** Revista Eletrônica de Enfermagem. v. 10, n. 1, p. 189-197, 2008.

Disponível em <<http://www.fen.ufg.br/revista/v10/n1/v10n1a17.htm>> Acesso em: 08 fev. 2021.

PATEL, G.; BONOMO, RA. **“Stormy waters ahead”: global emergence of carbapenemases.** *Frontiers in Microbiol.* 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3596785/> Acesso em: 21 mar 2024.

PFEIFER, Y.; CULLIK, A.; WITTE, W. **Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacteria pathogens.** *International Journal of Medical Microbiology.* v. 300, p. 371-379, 2010.

PIDDOCK, L.J.V. **Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria.** *Clin. Microbiol. Rev.,* n. 19, p. 382-402 2006.

PROJAN, S. J. SHLAES D. M. **Antibacterial drug discovery: is it all downhill from here?** Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(15\)60090-8/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(15)60090-8/fulltext) acesso em 01/11/2023

QUEENAN, A.; BUSH, K. **Carbapenemases: the versatile β -lactamases.** *J. Clin. Microbiol. Rev.* 20:440-458. Jul. 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1932750/?tool=pubmed>. Acesso em: 07 out. 2023.

QUINTEIRA, S. et al. **Characterization of In100, a new integron carrying a metallo-b-lactamase and a carbenicillinase, from *Pseudomonas aeruginosa*.** *Antimicrob Agents Chemother,* v. 49, n. 1, p. 451-3, 2005.

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

ROBLEDO, I.E. et al. **Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico.** *J. Antimicrob. Agents Chemother.* 54: 1354-1357. Mar. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2825984/?tool=pubmed>>. Acesso em: 28 ago. 2023.

SHEN, B. et al. **Inhibitor Discovery of Full-Length New Delhi Metallo- β Lactamase-1 (NDM-1).** *PLoS ONE.* v. 8, n. 5, p. 62955.

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

THOMSON, K.S. **Controversies about extended-spectrum and AmpC beta lactamases.** *Emerg. Infect. Dis.* v. 7, n. 2, p. 333-6, 2001.

TOLENTINO, F.M. **Detecção e Identificação dos genes de beta-lactamases blaSHV, blaTEM e blaCTX-M em *Klebsiella pneumoniae* isoladas em um Hospital Terciário do Estado de São Paulo.** 2009. 94f. (Dissertação Mestrado em Microbiologia) - Instituto de Biociências - Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho. São José do Rio Preto, 2009.

VERMELHO, A.B.; BASTOS, M.C.F.; SÁ, M.H.B. **Bacteriologia geral**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

WALSH, T.R. et al. **Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm?** Clin. Microbiol. Rev., v. 18, n. 2, p. 306-325, abr. 2005.

WILK, M.S.; LOVERING, A.L.; STRYNADKA, N.C.J. **β -Lactam antibiotic resistance: a current structural perspective**. Current Opinion in Microbiology, v. 8, p. 525-533, 2005.

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