

# ASPECTOS GERAIS DAS CARBAPENEMASES DA CLASSE DAS METALOBETALACTAMASES

General aspects of carbapenemases of the metalobetactamases class

Tânia Fossato<sup>1</sup>; Mariluce da Rocha Jaskulski<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Farmácia da URI Erechim. *E-mail*: tania.fcant@hotmail.com

<sup>2</sup> Docente da URI Erechim - Departamento Ciências da Saúde. *E-mail*: mrj@uricer.edu.br

Data do recebimento: 25/09/2018 - Data do aceite: 11/12/2018

**RESUMO:** A colonização das mucosas e da pele por microrganismos resistentes (MR) é, frequentemente, o primeiro passo na patogênese das infecções hospitalares. No caso das infecções e/ou colonização por bactérias Gram-negativas resistentes que se destacam principalmente nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), a utilização de ferramentas que facilitem o monitoramento dos pacientes portadores de mecanismos de resistência, como o das Metalobetactamases (MβLs), ainda é reduzida e deve incluir o controle da disseminação destes na prática clínica. As infecções causadas por bactérias produtoras de MβLs representam um importante problema de saúde pública, sendo causa de grande morbimortalidade, aumento no tempo de internação e custos associados. O envelhecimento das populações e a ocorrência cada vez mais frequente de situações que predispõem os indivíduos à incapacidade imunológica – tais como o emprego de fármacos imunossupressores, a adoção de técnicas invasivas de diagnóstico e o uso indiscriminado de antibióticos – favoreceram o surgimento de agentes oportunistas que, em condições propícias, assumem um papel relevante enquanto agentes patogênicos potentes. Este estudo teve o objetivo de elaborar uma revisão dos aspectos gerais das carbapenemases da classe das MβLs, baseando-se em pesquisa bibliográfica realizada com dissertações, orientações da Anvisa e artigos científicos localizados nas bases de dados PubMed e SciELO.

**Palavras-chave:** Metalobetactamases. Mecanismos de resistência. Infecções hospitalares.

**ABSTRACT:** The colonization of mucous membranes and skin by resistant microorganisms is often the first step in the pathogenesis of hospital infections. In the case of infections and/ or colonization by resistant Gram-negative bac-

teria that stand out especially in Intensive Care Units (ICUs), the use of tools that facilitate the monitoring of patients with these resistance mechanisms, such as the Metallobetalactamases (M $\beta$ Ls), is still low and should include the control of the dissemination of these in clinical practice. The infections caused by M $\beta$ Ls producing bacteria represent an important public health problem, also they are the cause of higher morbidity and mortality, increased hospital stay and related costs. Population ageing and the increasingly frequent occurrence of situations that predispose individuals to immune failure, such as the use of immunosuppressive drugs, the adoption of invasive diagnostic techniques and the use of antibiotics indiscriminately, favored the emergence of opportunistic agents that in favorable conditions play a significant role as potent pathogens. The aim of this study was to elaborate a review about the general aspects of carbapenemases of the M $\beta$ Ls class, based on bibliographical research carried out with dissertations, Anvisa guidelines and scientific articles from PubMed and Scielo databases.

**Keywords:** Metallobetalactamases. Resistance mechanisms. Hospital Infections.

## Introdução

Nos últimos anos tem sido observada uma maior incidência de bacilos Gram-negativos (BGNs), com altas taxas de resistência aos carbapenêmicos e cefalosporinas de espectro ampliado, destacando-se, principalmente no ambiente hospitalar, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Escherichia coli* e *Enterobacter* spp. (ANVISA, 2017).

Atribui-se tal fato ao uso abusivo de antibióticos e, em decorrência disso, os diferentes mecanismos de resistência tornaram-se comuns, como a afinidade pelas proteínas ligadoras de penicilina do tipo 2 (PBP2), estabilidade frente a várias betalactamases, as de espectro ampliado (ESBLs), as cromossômicas (AmpC), e a excelente permeabilidade pela membrana externa das bactérias (WOODFORD et al., 2000).

Além destes mecanismos de resistência, destacam-se os que degradam os carbapenê-

micos, como as carbapenemases, especialmente as metallobetalactamases, que têm a capacidade de hidrolisar não só os carbapenêmicos, mas betalactâmicos diferentes: cefalosporinas, penicilinas e os monobactâmicos (BERTONCHELI, HÖRNER, 2008).

O presente estudo de revisão de aspectos gerais das Metallobetalactamases (M $\beta$ Ls) subsidia contribuições à prática na rotina clínica, em relação aos fatores de risco, que possam estar associados à colonização bacteriana. Visa corroborar contemplando estratégias, descrevendo ações e cuidados, com a finalidade de contribuir através de fundamentos científicos embasados em análises já comprovadas de estudos que alertam e estimulam medidas contra surtos epidêmicos e prevalência clínica destas enzimas; classificando as metallobetalactamases nas diferentes subclasses, descrevendo os métodos fenotípicos de produção das M $\beta$ Ls e suas frequências em diversos países, assim como definir a importância na terapêutica atual.

## Referencial Teórico

O aumento da incidência e da prevalência da resistência antimicrobiana é uma preocupação global. As MβLs são classificadas como intrínsecas (cromossômicas) e móveis (adquiridas), as quais são codificadas por elementos genéticos móveis, plasmídeos, os quais podem ser transferidos de um microrganismo para outro, facilitando assim a sua disseminação, atribuindo-se a este fato um motivo de grande relevância (BERTONCHELI; HÖRNER, 2008). Estes mesmos autores descrevem sobre a importância da detecção das MβLs, visto que a maioria dos microrganismos continua sensível às polimixinas, no entanto, houve relatos de cepas resistentes ao tratamento de infecções causadas por BGNs multirresistentes a este antimicrobiano, e inexistem fármacos novos com eficácia clínica inibidora contra estes germes de resistência, sendo assim, estas falhas podem ocasionar maior disseminação desses germes de resistência que podem ser transmitidos à comunidade, exigindo sempre um grande empenho da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCHIs) e a elaboração de medidas ainda mais consistentes que previnam tais mecanismos.

Alguns microrganismos fazem produção intrínseca natural de MβLs como: *Legionella gormanii*, *Aeromonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacillus cereus*, *Chryseobacterium meningosepticum*, *Chryseobacterium indologenes*, *Caulobacter crescentus*. Outros genes que convertem MβLs surgiram no início da década 1990, vindos de conhecidos patógenos de importância clínica, mas com mecanismo diferente de transferência, por não produzirem estas enzimas naturais, encontram-se inseridas em estruturas genéticas, conferindo a mobilidade aos genes, sendo reconhecidas como MβLs móveis ou adquiridas; descrevem-se em *Acinetobacter*

spp., *Pseudomonas* spp., e gêneros da família *Enterobacteriaceae* (MENDES et al., 2006).

Segundo Bush e Jacoby (2010), os quais reformularam a classificação das beta-lactamases, as MβLs estão classificadas no grupo 3 e pertencem à classe B, são enzimas que usam o íon Zinco ( $Zn^{2+}$ ) como cofator Ambler no sítio de ação contra antimicrobianos. Estas MβLs possuem a capacidade de hidrolisar os carbapenêmicos e são inibidas por íons quelantes, especificamente por EDTA.

## Subclasses das MβLs

Atualmente existem nove subclasses de MβLs que codificam enzimas que estão disseminadas pelo mundo: Imipenemase (IMP) descoberta no Japão, relatada pelos autores Osano et al. (1994); Verona imipenemase (VIM), reportada pelos autores Lauretti et al. (1999); São Paulo metalobetalactamase (SPM), isolada de *Pseudomonas aeruginosa*, no hospital de São Paulo, descrita por Castanheira et al. (2004); Germanimipenemase (GIM-1), relatada por Castanheira et al. (2004); Seoul imipenemase (SIM-1), descrita por Lee et al. (2005); Australianimipenemase (AIM) por Yong et al. (2007), Kyorin University Hospital Metallo-β-lactamase (KHM-1), relatada pelos autores Sekiguchi et al. (2008); New Delhi Metallo-β-lactamase (NDM-1), registrada pelos autores Yong et al. (2009) e Dutch Imipenemase (DIM-1), por Poirel et al. (2009).

## Subclasse IMP

O primeiro caso de imipenemase (IMP) foi encontrado em 1994 (OSANO et al., 1994). Sua primeira variante foi determinada de uma cepa de bactéria potente *Serratiamarcescens* em isolados na Ásia, Japão. Esta enzima apresenta fenótipos com resistência aos antibióticos imipenem e cefalosporina de espectro ampliado.

Bactérias produtoras de M $\beta$ L do tipo IMP deixaram de ser restritas somente ao Japão, com a identificação de IMP-2 e IMP-5 em *Acinetobacter baumannii*, na Europa, especificamente na Itália e em Portugal, datando os anos de 1997 e 1998 (RICCIO et al., 2000; SILVA et al., 2002).

Picão et al. (2012) descreveram dois isolados de *Pseudomonas aeruginosa* produtores de IMP-16, com baixa resistência a imipenem e sensíveis ao meropenem.

### Subclasse VIM

Verona imipenemase (VIM) é a segunda M $\beta$ L adquirida e surgiu em 1999, em amostra de *Pseudomonas aeruginosa*, isolada de uma ferida cirúrgica de um paciente da CTI (Centro de Tratamento Intensivo) no Hospital Universitário de Verona, na Itália (LAURETTI, 1999).

Além disso, segundo Yan et al. (2001) e Yum et al. (2002), respectivamente, disseminantes das variantes de VIM foram encontradas no continente Asiático, e no continente Americano, nos Estados Unidos da América (EUA), posteriormente, por Toleman et al. (2004), no Chile e na Venezuela, por Mendes et al. (2004a).

Com o aumento da sua resistência surgem novas formas de transmissões de genes ainda mais potentes e muito difíceis de serem controláveis, além disso, podem ser transmitidos por transposons genéticos interligados em cromossomos ou carregados por plasmídeos que contêm integrons, geralmente de classe I, que são mais encontrados em BGNs. Os integrons são capazes de capturar genes através de recombinação do sítio-específico, transporta genes cassetes que dão resistência aos antimicrobianos, estes se dividem em classes levando-se em consideração a sequência do gene da integrase (MENDES et al., 2004b).

### Subclasse SPM

A SPM-1 foi a terceira subclasse de M $\beta$ Ls adquiridas a serem caracterizadas. Foi isolada de uma amostra de *Pseudomonas aeruginosa* em 1997, obtida do trato urinário de um paciente hospitalizado no Hospital de São Paulo. Essa amostra bacteriana foi enviada ao programa SENTRY (Programa de Vigilância Epidemiológica e Resistência Antimicrobiana) que, em parceria com o laboratório BCARE (Bristol Center for Antimicrobial-Research and Evaluation), da Universidade de Bristol, da Inglaterra, foi caracterizada como um novo determinante de resistência (TOLEMAN et al., 2002).

O gene que codificou SPM-1 parecia ser específico por estar relacionado a uma única espécie de *Pseudomonas aeruginosa* e não houve outras detecções em outros microrganismos de origem hospitalar (GALES et al., 2003; POIREL et al., 2004).

Houve um relato de caso, apresentado por Pellegrino et al. (2008), onde isolaram uma amostra de *Pseudomonas aeruginosa*-produtora de blaSPM, sensível aos carbapenems, sinalizando que carbapenems sensíveis podem ser reservatórios silenciosos para o gene blaSPM.

### Subclasse GIM

A quarta subclasse foi obtida em 2002, é localizada em plasmídeos, e proveniente de amostras clínicas de *P. aeruginosa* de isolados do trato respiratório. Os testes fenotípicos indicaram a presença de M $\beta$ L, no teste genotípico encontrou-se um novo gene denominado de bla GIM-1. Esta variante, German-imipenemase (GIM-1) é a única M $\beta$ L adquirida e identificada dessas amostras produtoras de GIM-1 (CASTANHEIRA, 2004).

### Subclasse SIM

Lee et al. (2005) relataram que dentre as M $\beta$ Ls existentes na literatura, a Seul imi-

penemase (SIM-1) foi codificada pelo gene bla SIM-1 e identificada em sete amostras de *Acinetobacter*. Ela foi a quinta subclasse de MβLs, obtida de isolados de pacientes com pneumonia e infecção do trato urinário, internados em um hospital em Seul, Coreia, entre 2003 e 2004. Esses isolados possuíam concentração inibitória mínima (CIMs) baixos para o imipenem e o meropenem (8 a 16 mg/mL) e tinham um fenótipo de multirresistência. Todos os isolados foram sensíveis a ciprofloxacino, mas resistentes ou intermediários para outros antimicrobianos, incluindo cefalosporinas de amplo espectro, ampicilina, sulbactam e todos os aminoglicosídeos testados. O gene que codifica a SIM-1 está localizado em um integron de classe 1, e esta MβL está mais relacionada com as enzimas do tipo IMP.

### Subclasse NDM

A NDM-1 teve sua identificação pela primeira vez em 2008 de amostras de enterobactérias no continente indiano (YONG et al., 2009).

A carbapenemase NDM-1 foi detectada em isolados de bactérias comprovadamente com investigações em países do Reino Unido, Paquistão, Índia e Bangladesh. Dos casos identificados no Reino Unido, houve históricos de viagens para a Índia ou Paquistão, os quais foram submetidos a cirurgias estéticas. A Índia oferece essas cirurgias com valores menos onerosos, podendo tornar essa proposta assustadora, com disseminação internacional (KUMARASAMY, TOLEMAN, WALSH et al., 2010).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária fez alertas sobre a circulação deste novo mecanismo de resistência denominado New Delhi Metalobetalactamase ou NDM em microrganismos multirresistentes às carbapenemases (ANVISA, 2010).

Em 2011 este mesmo importante órgão de saúde gerou alertas sobre a detecção de metalobetalactamases do tipo NDM em dois isolados de *Klebsiella pneumoniae* na Guatemala. Em 2013, na cidade de Porto Alegre, houve presença, em um isolado de *Providencia rettgeri* e de *Enterobacter cloacae* (ANVISA, 2011; ANVISA, 2013).

### Subclasse AIM

Assim como as enzimas SPM-1 e GIM-1, a enzima AIM-1 (Australian imipenemase) foi identificada somente de amostras com *Pseudomonas aeruginosa* no Brasil, na Alemanha e na Austrália (SEKIGUSHI et al., 2008).

### Subclasse DIM

A MβL DIM-1 (Dutch Imipemenase) foi caracterizada a partir de uma amostra da bactéria *Pseudomonas stutzeri* na Alemanha (POIREL et al., 2010).

### Subclasse KHM

A enzima KHM-1 (Kyorin University Hospital Metallo-β-lactamase) foi obtida de uma amostra bacteriana com cepas de *Citrobacter freundii* no Japão (SEKIGUSHI et al., 2008).

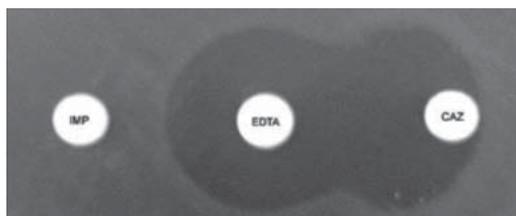
### Detecções Fenotípicas das MβLs

Das metodologias fenotípicas desenvolvidas, o teste de disco-aproximação mostra boas perspectivas de sensibilidade e especificidade, mas esses resultados podem se apresentar de modo errôneo, conforme os mecanismos de resistência envolvidos, além disso, o substrato e o agente quelante usados também são importantes. Reação em cadeia da polimerase (PCR) geralmente tem mostrado resultado satisfatório (ARAKAWA, 2000).

As MβLs precisam de íons divalentes como cofator para a reação de hidrólise do anel β-lactâmico, as quais são identificadas por meio de testes fenotípicos utilizando-se agentes quelantes como ácido etilenodiaminotetracético, derivados de ésteres de tiol, principalmente como ácido 2-mercaptopropiônico (2-MPA) e ácidos mercaptoacético (MENDES et al., 2006).

Para a realização de todos os testes fenotípicos devem ser preparados inóculos bacterianos por suspensão direta em soro fisiológico (NaCl a 0,9%) a partir de colônias isoladas com 24 horas de crescimento. A turvação da suspensão deve ser ajustada a escala 0,5 de McFarland por espectrofotômetro (625 nm). Os inóculos bacterianos devem ser semeados em placas de Mueller Hinton. O teste de aproximação de discos deve ser realizado segundo Arakawa et al. (2000), nele um disco de ceftazidima 30 μg é posicionado a 10 mm do disco de papel-filtro com 3 μl de ácido 2-mercaptopropiônico (2-MPA). Outro teste semelhante é realizado utilizando-se ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) como inibidor de MβL. Adiciona-se 5 μl de solução EDTA 0,5 M ao disco de papel-filtro posicionado a uma distância de 10 mm de disco de IPM 10 μg. A observação de uma ampliação na forma do halo de inibição do antimicrobiano onde houve a difusão do agente quelante (EDTA ou 2-MPA) indica amostra positiva para MβL, conforme Figura 1.

**Figura 1** - Método de disco-aproximação

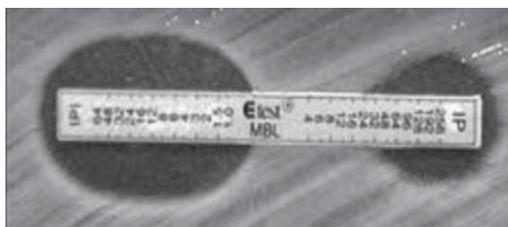


Teste fenotípico positivo para a produção de MβLs  
**Fonte:** Mendes et al. (2006)

A segunda metodologia utilizada é a do disco combinado de substratos com e sem EDTA. Este teste consiste na colocação de dois discos de um mesmo substrato (CAZ ou IPM) no ágar e a um deles deve-se adicionar 10 μl de EDTA (0,5 M ou 750 μg). Para interpretação, os halos de substrato com e sem EDTA devem ser comparados e o achado de diferença maior ou igual a 7 mm no halo de substrato/EDTA em relação ao substrato sozinho deve ser considerado positivo para MβL (MENDES et al., 2006; PITOUT et al., 2005; YAN et al., 2004).

Pode-se também utilizar fitas de E-test MβL compostas por IPM em uma das extremidades e IPM associado ao EDTA em outra extremidade. Nesta metodologia devem-se considerar amostras positivas aquelas que apresentarem concentração inibitória mínima (CIM) de IPM/EDTA, três diluições abaixo daquela demonstrada pela amostra em presença apenas de IPM, conforme Figura 2 (MENDES, 2006).

**Figura 2** - Método fenotípico em fitas de E-test



Teste fenotípico positivo para a produção de MβLs  
**Fonte:** Mendes et al. (2006)

## Fatores Predisponentes a Infecções por Microrganismos produtores de MβLs

O tempo de permanência com dispositivos invasivos, sejam eles por sonda vesical de demora, cateteres centrais e ventilação mecânica, usados em UTIs, aliados a intervenções múltiplas, pacientes em estados críticos, com perfis complexos, estão muito mais predis-

postos a adquirirem infecções hospitalares graves (ARCANJO, 2014).

Em UTIs o evento adverso mais comum é a infecção relacionada com a assistência à saúde, os quais atingem um número bem considerável de mecanismos de resistência, marcado pela disseminação de microrganismos cada vez mais resistentes, pelo uso irracional ou com administração equivocadas de classes de agentes antimicrobianos pelos profissionais da área médica (MANSOA et al., 2011).

A colonização por agentes de resistência em pacientes hospitalizados merece atenções complementares e vigilância constante dos serviços de controle de infecção hospitalar. Um paciente assintomático é o principal reservatório de um microrganismo resistente e essa colonização pode levar o indivíduo a disseminar o mecanismo de resistência e a desenvolver IRAS (Infecção Relacionada à Assistência à Saúde), o que significa reinternações, aumento de sequelas, de custos com internações, e muitas vezes a perda do paciente (FERRAREZE et al., 2007; SCHOEVAERDTS et al., 2012).

Jung et al. (2010) fizeram alertas sobre colonizações da pele e das mucosas por mecanismos de resistência (MR), que da mesma forma são fatores agravantes bem frequentes, e são um dos primeiros passos diante da patogênese das infecções bacterianas de MβLs resistentes adquiridas em UTIs.

Tudo isso aliado ao fato de que pacientes em UTIs, que ocupam leitos de outros pacientes que foram portadores de MR, têm chances 70 vezes maiores para o desenvolvimento de colonização com infecção (PHILIPPE et al., 2010; REBMANN, ROSENBAUN, 2011).

## Frequências das MβLs

Três grandes classes de carbapenemases são encontradas atualmente em enterobac-

térias no mundo inteiro: as MβLs dos tipos IMP, VIM e NDM, são as mais descritas em estudos. As betalactamases, oxacilinas, especialmente a OXA-48 as mais frequentes, e as carbapenemases do tipo KPC são de extrema importância juntamente com as MβLs do tipo NDM, pois ambas já implicaram em rápidas e amplas frequências de transmissões mundiais após serem conhecidas e notificadas (ANVISA, 2013).

Bertoncheli; Horner (2008); Dortet; Poirel; Nordmann (2014) descreveram que a metalobetalactamase do tipo NDM é uma enzima bacteriana que mantém a sensibilidade *in vitro* apenas ao aztreonam. Foi identificada em 2008 em isolado de *Klebsiella pneumoniae* de um morador da Suécia que passou por procedimentos médicos na Índia (YONG et al., 2009).

Após este fato, inúmeros países detectaram o gene bla-NDM em isolados de várias espécies bacterianas, que foram registrados na América Latina, Uruguai, Colômbia e Paraguai, sendo estes as prováveis fontes de contaminação dos pacientes internados em Porto Alegre. Ainda aqui no Brasil, em 2013, no Rio Grande do Sul, tivemos a primeira identificação com este tipo de mecanismo de resistência por esta superbactéria (ANVISA, 2013; CARVALHO-ASSEF, PEREIRA; ALBANO et al., 2013).

Uma cepa de *Providencia rettgeri* produtora da mesma enzima, com mecanismo de resistência denominado NDM, foi isolada no Brasil pela primeira vez de um paciente atendido em um hospital do Rio Grande do Sul. Mas não houve nenhum registro relatado de histórico de viagens aos países endêmicos com presença da metaloenzima NDM (CARVALHO-ASSEF, PEREIRA; ALBANO et al., 2013).

A bactéria *Acinetobacter lwoffii* é resistente aos carbapenêmicos: meropenem e imipenem. Após ser identificada no Labora-

tório Central de Saúde Pública (LACEN), em Santa Catarina, no mês de abril de 2014, esta cepa bacteriana foi encaminhada ao Laboratório de Referência Nacional da Fundação Oswaldo Cruz, onde foi detectado também o gene bla-NDM através da técnica de PCR (CECISS/LACEN, 2014).

**Figura 3** - Disseminação mundial das nove classes das Metalobetalactamases



**Fonte:** Cornaglia; Giamarellou; Rossolini (2011)

### Principais Terapias Utilizadas na Resistência por MβLs

As metalobetalactamases, pertencentes à classe B, hidrolisam todos os betalactâmicos à exceção do aztreonam, e têm sido detectadas primariamente em *Pseudomonas aeruginosa* e em *Acinetobacter* spp. Em todo o mundo, tem sido crescente o encontro dessas enzimas em espécies de enterobactérias, a sensibilidade ao aztreonam e a resistência aos demais betalactâmicos sugerem a presença de metalobetalactamase. A orientação terapêutica atual para o tratamento de infecções causadas por microrganismos multirresistentes é complexa e demanda uma avaliação especializada. A taxa de mortalidade nestas infecções é acima de 40%. Devem-se evitar a utilização de monoterapias pelo risco de rápido desenvolvimento de resistência. A escolha medicamentosa de associação com polimixina B ou E deve se guiar pelo perfil de suscetibilidade, igualmente ao local de

infecção, e na escolha da droga a ser utilizada na combinação. Sempre que disponível o antibiograma deve ser requisitado, e após a liberação do perfil de suscetibilidade deve-se adequar o uso dos medicamentos. Dois fármacos com sensibilidade comprovada *in vitro* são recomendados. Se não houver esta sensibilidade com uma segunda droga, por exemplo, com suscetibilidade apenas à polimixina B ou E, recomenda-se manter a terapia combinada de polimixina B ou E com os carbapenêmicos; meropenem ou doripenem, ou tigeciclina, com o intuito de haver a ocorrência de sinergismo entre as mesmas (ZAVASCKI et al., 2007; CDC, 2012; AN-VISA, 2013).

A demanda universal e crescente por polimixinas já têm ocasionado a seleção e um aumento no isolamento de cepas de enterobactérias intrinsecamente resistentes, expressando mecanismos de resistência adaptativos ou de espécies intrinsecamente resistentes a polimixinas como: *Proteus*, *Serratia*, *Morganella* e *Providencia* (KONTOPIDOU; PLACHOURAS; PAPADOMICHELAKIS, 2011).

Entretanto, surgiram resistências a colistina, e descobriu-se um gene resistente de uma estirpe de *Escherichia coli*, SHP45, possuindo resistência para colistina que pode ser transferida geneticamente de modo horizontal a outra estirpe, pelo processo em que um organismo transfere material genético para outra célula que não é sua descendente. Ele foi isolado a partir de um suíno, identificado por sequenciamento de todo o plasmídeo e subclonagem, confirmando o surgimento destes primeiros mecanismos de resistência frente à polimixina, mediado por plasmídeo, *mcr-1*, em *Enterobacteriaceae*. A baixa taxa de infecção nos seres humanos sugeriu que as superbactérias passavam dos animais para as pessoas através do uso de animais na alimentação. Embora atualmente esteja confinado à China, o gene *mcr-1* está

se propagando mundialmente. Por este motivo, este plasmídeo, mediando resistência à colistina, encontra-se na interface entre saúde animal e saúde humana. O uso das polimixinas, em particular da colistina, que tem sido utilizada tanto na medicina humana quanto na veterinária, há mais de 50 anos, selecionou as estirpes *mcr-1*-produtoras, as quais já se estabeleceram na América do Sul. Investigadores examinaram a presença de *E.colie* KPC em amostras coletadas durante quatro anos, em suínos e galinhas vendidos em mercados de quatro províncias, enfatizando-se a necessidade de programas de vigilâncias locais contínuas para identificar os riscos para a saúde humana (SHEN, 2016; KEMPF et al., 2013).

## Considerações Finais

Neste estudo de revisão de literatura constatamos que os plasmídeos são importantes meios de transferência genética de MβLs em bactérias. Por este motivo, colaboram com as dispersões globais de genes produtores das diferentes subclasses das carbapenemases.

O fármaco polimixina B foi o antimicrobiano mais ativo frente aos isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, agente etiológico que representa a maioria dos números das complicações nosocomiais na produção de MβLs.

A colistina deve ser usada somente em casos de tratamentos às doenças infecciosas clínicas graves, e que já superaram todos os meios terapêuticos propostos, não deveria ser usada de maneira aleatória, indiscriminada, inclusive para os animais, a fim de impedir

transmissões horizontais entre bactérias mutantes através do gene *mcr-1*, e pelas diferentes enzimas já reportados nas literaturas.

Não é por acaso que a resistência por superbactérias está nos deixando com poucas alternativas terapêuticas, isto é o resultado do uso irracional de antibióticos, não apenas por humanos, porque temos o uso de antibióticos na agricultura, na pecuária, desencadeando uma conjunção de fatores.

Outro fator determinante é a demora e até inexistência de diagnóstico microbiológico dos agentes causadores das infecções, ocasionando a realização de um tratamento antibiótico empírico, sem a identificação da bactéria que provoca a doença, agravando muito a situação.

Em paralelo a todos estes fatos, nas últimas duas décadas, o desenvolvimento de novos antibióticos não acompanhou a rapidez com que os microrganismos desenvolveram resistências.

É importante ressaltar que as pesquisas das metalobetalactamases servem como base para os conhecimentos das epidemiologias das instituições, reforçando-se a necessidade de maiores controles e prevenções, sobretudo sanitárias, na rotina hospitalar, a fim de se impedir as disseminações desses germes com mecanismos multirresistentes.

Além das evidências científicas existentes sobre o tratamento de microrganismos multirresistentes, sempre será indispensável a sua atualização e discussão com profissionais especializados sobre este assunto que merece muita atenção, pelas mudanças e transformações constantes que estão acontecendo em torno de vários mecanismos de propagações e de resistências bacterianas.

## REFERÊNCIAS

- ARCANJO, R. A. Monitorização de pacientes para microrganismos resistentes em uma unidade de terapia intensiva: uma análise da incidência e dos fatores associados, 2014. Dissertação (Mestrado em Enfermagem)-Escola de Enfermagem, UFMG, Belo Horizonte, p. 59-62, 2014.
- ARAKAWA, Y. et al. Convenient test for screening Metallo- $\beta$ -lactamase producing Gram-negative bacteria by using thiol compounds. *Journal Clinical of Microbiology*, v. 38, n.1, p. 40-43, 2000.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota Técnica N.01/2010**. Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes, 2010. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6c8f7b8047457811857ed53fbc4c6735/nota25-10-2010>> Acesso em: 17 nov. 2015.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Alerta N.01/2011**. Detecção de Metallobetactamase do tipo NDM em dois isolados de *Klebsiell apneumoniae* na Guatemala. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b659c2004f8f0958835f7f9a71dcc661/Comunica%C3%A7%C3%A3o+de+Risco+n+1+2013+sobre+NDM1%5B1%5D.pdf?MOD=AJPERES>> Acesso em: 18 nov. 2015.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária **Nota Técnica N.01/2013**. Medidas de prevenção e controle de infecções por *Enterobacteriaceae* multirresistentes (2013). Disponível em:<[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ea4d4c004f4ec3b98925d9d785749fbd/Microsoft+Word++NOTA+T%C3%89CNICA+ENTEROBACTERIAS+17+04+2013\(1\).pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ea4d4c004f4ec3b98925d9d785749fbd/Microsoft+Word++NOTA+T%C3%89CNICA+ENTEROBACTERIAS+17+04+2013(1).pdf?MOD=AJPERES)> Acesso em: 08 maio 2016.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Comunicado de Risco N. 002, 26 de dez. de 2013**. Circulação de microrganismos com mecanismo de resistência denominado “New Delhi Metallobetactamase” ou NDM, na região das Américas, Brasília, DF, 2012. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6a9c2c804f8f09db8379f79a71dcc661/comunicado+de+risco+n+2+de+29-04-13-+sobre+ND1.pdf?MOD=AJPERES>> Acesso em: 18 nov. 2015.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde**. Brasília, 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Plano+Nacional+para+a+Preven%C3%A7%C3%A3o+e+o+Controle+da+Resist%C3%Aancia+Microbiana+nos+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/9d9f63f3-592b-4fe1-8ff2-e035fcc0f31d> Acesso em: 17 dez. 2018.
- BERTONCHELI, M. C.; HÖRNER, R. Uma revisão sobre Metallo- $\beta$ -Lactamases. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 4, p. 577-599, 2008.
- BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated Functional Classification of  $\beta$ -Lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 969-976, 2010.
- CARVALHO-ASSEF, A. P. D.; PEREIRA P. S.; ALBANO R. M. et al. Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 12, p. 2956–2957, 2013.
- CASTANHEIRA, M. et al. Molecular characterization of a  $\beta$ -Lactamase **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, n.12, p. 4654-4661, 2004.
- CECISS/LACEN. Coordenação Estadual de Controle de Infecção em Serviços de Saúde/

- Laboratório Central de Saúde Pública. **Nota Técnica Conjunta 002/2014/CECISS/LACEN**. Disponível em: <file:///C:/Users/Acer/Pictures/TCC%202016/Nota%20Técnica%20Conjunta%20002\_2014\_CECISS\_LACEN.pdf> Acesso em: 05 maio 2016.
- CORNAGLIA, G.; GIAMARELLOU, H.; ROSSOLINI, G. M. Metallo- $\beta$ -Lactamases: the last frontier or  $\beta$ -lactam? **Lancet Infect Diseases**, v.11, n. 5, p. 381-393, 2011.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Guidance for Control of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae***. Atlanta, 2012.
- DORTET, L.; POIREL, L.; NORDMANN, P. Worldwide Dissemination of the NDM Type Carbapenemases in Gram-Negative Bacteria. **Bio Med Research International**, v.1, p.12, 2014.
- FERRAREZE, M. V. G. et al. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente em unidade de cuidados intensivos: desafios que procedem? **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n.1, p. 07-11, 2007.
- GALES, A. C. et al. Dissemination in distinct Brazilian regions of an epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo- $\beta$ -lactamase. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, p. 699-702, 2003.
- JUNG, J. Y. et al. Risk factors for multi drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit. **Bio Med Central Infectious Diseases**, v.30, n.10, p. 228, 2010.
- KEMPF, E. et al. What do we know about resistance to colistin in *Enterobacteriaceae* in avian and pig production in Europe? **International Journal Agents Antimicrobial**, v.42, n.5, p.379-383, 2013.
- KONTOPIDOU, F.; PLACHOURAS, D.; PAPADOMICHELAKIS, E. Colonization and infection by colistin-resistant Gram-negative bacteria in a cohort of critically ill patients. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17, n. 11, p. E9-E11, 2011.
- KUMARASAMY, K. K.; TOLEMAN, M. A.; WALSH, T. R. et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 10, n. 9, p. 597-602, 2010.
- LAURETTI, L. et al. Cloning and characterization of bla VIM a new integron-borne Metallo- $\beta$ -Lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, n. 7, p. 1584-1590, 1999.
- LEE, K. et al. Novel acquired Metallo- $\beta$ -Lactamase gene, blaSIM-1, in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.49, n. 11, p.4485-4491, 2005.
- MANSO, A. et al. Eventos adversos na prestação de cuidados hospitalares em Portugal no ano de 2008. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 29, n.2, p.116-122, 2011.
- MENDES, R. E. et al. First isolation of blaVIM-2 In Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, n. 4, p. 1433-1434, 2004a.
- MENDES, R. E. et al. Characterization of novel insertion sequences in blaIMP-1 integrons among Gram-negative clinical isolates in: São Paulo, Brazil. 44 th Annual Interscience: **Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, n. C1-298, p. 66, 2004b.
- MENDES, R. E. et al. Metallobetactamases. **Jornal Brasileiro de Patologia Médica Laboratorial**, v. 42, n. 2, p. 103-113, 2006.
- OSANO, E. et al. Molecular characterization of an enterobacterial Metallo- $\beta$ -Lactamase found in clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipinem resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, n. 1, p. 71-81, 1994.

- PELLEGRINO, F. L. et al. A carbapenem susceptible *Pseudomonas aeruginosa* strain carrying the bla gene (SPM). **Diagnostic Microbiology Infectious Diseases**, v. 61, n. 2, p. 214-216, 2008.
- PICÃO, R. C. et al. Metallo- $\beta$ -lactamase-production in meropenem-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* isolates: risk for silent spread. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. v. 107, n. 6 p. 747-751, 2012.
- PHILIPPE, C. et al. Evaluating hygienic cleaning in health care setting: what you do not know. **American Journal Infection Control**, v. 38, p. 41-50, 2010.
- PITOUT, J. D. et al. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing Metallo-beta-Lactamase in a large centralized laboratory. **Journal Clinical of Microbiology**, v. 43, n.7, p. 3129-3135, 2005.
- POIREL, L. et al. Molecular analysis of Metallo- $\beta$ -Lactamase gene blaSPM-1-surrounding sequences from disseminated *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Recife, Brasil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, n. 4, p. 1406-1409, 2004.
- POIREL, L. et al. Characterization of DIM-1, an novel integron- encoded Metallo- $\beta$ -lactamase from a *Pseudomonas stutzeri* clinical isolate in the Netherlands. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 6, p. 2420-2424, 2010.
- REBMANN, T.; ROSENBAUN, P. A. Preventing the transmission of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: an executive summary of the association for professionals in infection control and epidemiology's elimination guide. **American Journal Infection Control**, v. 39, n. 5, p. 439-441, 2011.
- RICCIO, M. L. et al. Characterization of the Metallo- $\beta$ -Lactamase determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-54/97 reveals the existence of bla IMP allelic variants carried by gene cassettes of different phylogeny. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 44, n.5, p. 1229-1235, 2000.
- SHEN, J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism *mcr-1* in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 2, p. 161-168, 2016.
- SEKIGUCHI, J. I. et al. KHM-1 a novel plasmid- mediated Metallo- $\beta$ -Lactamase from a *Citrobacter freundii* clinical isolate. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 11, p. 4194-4197, 2008.
- SILVA, D. J. et al. Molecular characterization of blaIMP-5, a new integron-borne Metallo- $\beta$ -Lactamase gene from an *Acinetobacter baumannii* nosocomial isolate in Portugal. **FEMS Microbiol**, v. 215, n. 1, p. 33-39, 2002.
- SCHOEVAERDTS, D. et al. Multidrug-resistant bacteria colonization amongst patients newly admitted to a geriatric unit: A prospective cohort study. **Journal Infection**, v. 65, n. 2, p. 109-118, 2012.
- TOLEMAN, M. A. et al. Molecular characterization of SPM-1, a novel Metallo- $\beta$ -Lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, v. 50, n. 5, p. 673-9, 2002.
- TOLEMAN, M. A. et al. blaVIM-7, an evolutionarily distinct Metallo- $\beta$ -Lactamase gene in a *Pseudomonas aeruginosa* isolate from the United States. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 48, n. 1, p. 329-332, 2004.
- WOODFORD, N. et al. Carbapenemases of *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum*: distribution of blaB and characterization of a novel Metallo- $\beta$ -Lactamase gene, blaB3, in the type strain, NCTC 10016. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 44, n. 6, p. 1448-1452, 2000.
- YAN, J. J. et al. Metallo- $\beta$ -lactamases in clinical *Pseudomonas* isolates in Taiwan and identification of VIM-3, a novel variant of the VIM-2 enzyme. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45,

n. 8, p. 2224-2228, 2001.

YAN, J. et al. Comparison of the double-disk, combined disk, and E-test® methods for detecting Metallo-betalactamases in Gram-negative bacilli. **Diagnostic Microbiology Infectious Diseases**, v. 49, n. 1, p. 05-11, 2004.

YONG, D. et al. A Novel Sub-Group Metallo-β-Lactamase (MβL), AIM-1 Emerges in *Pseudomonas aeruginosa* (PSA) from Austrália. In: 47th Annual Interscience Conference on **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** (ICAAC) Poster C1-593, 2007.

YONG, D. et al. Characterization of a new Metallo-β-Lactamase gene, bla (NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 12, p. 5046-5054, 2009.

YUM, J. H. et al. Molecular characterization of Metallo-β-Lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter genome* species 3 from Korea: identification of two new integrons carrying the bla VIM-2 gene cassettes. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 49, n. 5, p. 837-840, 2002.

ZAVASCKI, A. P. et al. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 60, n. 6, p. 1206–1215, 2007.

