

## CRONOLOGIA DA EMERGÊNCIA GLOBAL DE CARBAPENEMASES EM BACILOS GRAM-NEGATIVOS

Raphael Paiva Paschoal da Silva<sup>1</sup>, Stella Maria Casas Novas Mançano<sup>1</sup> e

Renata Cristina Picão<sup>2</sup>

### RESUMO

A resistência aos antimicrobianos, principalmente aos de última geração, como os carbapenemas, é um dos maiores problemas de saúde pública do século XXI, e nos últimos anos tem aumentado consideravelmente a morbi-letalidade em infecções associadas à assistência à saúde. O presente trabalho visa fazer um levantamento das carbapenemases já descritas em diversas espécies de bacilos gram-negativos com ênfase em suas primeiras descrições. As carbapenemases podem ser divididas em: serina carbapenemases da classe A de Ambler, metalo carbapenemases e serina carbapenemases da classe D de Ambler (oxacilinases). As enzimas da classe A, são capazes de causar resistência a todos os betalactâmicos, dentre as enzimas dessa classe, a mais disseminada é a KPC que inicialmente foi descrita em *Klebsiella pneumoniae*, entretanto, posteriormente já foi descrita em diversos outros gêneros bacterianos em todo o mundo; as metalo carbapenemases possuem ação contra todos os betalactâmicos, exceto os monobactâmicos, onde as enzimas IMP, VIM, e NDM são as mais disseminadas mundialmente; as serina carbapenemase da classe D, chamadas oxacilinases, são capazes de conferir resistência a todos os betalactâmicos, e são comumente descritas em enterobactérias, *Acinetobacter* spp., e *Pseudomonas* spp. Essas enzimas, que já foram descritas em diversos gêneros de bacilos gram-negativos têm impossibilitado o tratamento de diversas infecções pelos betalactâmicos e sua disseminação já tomou dimensões globais.

**Palavras-chave:** Resistência aos antimicrobianos, carbapenemase, bacilos gram-negativos.

---

<sup>1</sup>Laboratório de Investigação em Microbiologia Médica, Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, UFRJ.

<sup>2</sup>Docente UFRJ, Laboratório de Investigação em Microbiologia Médica, Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, UFRJ.

## CHRONOLOGY OF THE GLOBAL EMERGENCY OF CARBAPENEMASES IN GRAM-NEGATIVE BACILLS

### ABSTRACT

Resistance to antimicrobials, especially the latest generation, such as carbapenems, is one of the major public health problems of 21st century, and in recent years there has been a significant increase in morbidity and mortality in healthcare-associated infections. The aim of present study is to survey carbapenemases already described in several species of gram-negative bacilli with emphasis on their first descriptions. Carbapenemases can be divided in: serine carbapenemases of Ambler class A; metallo-carbapenemases; and serine carbapenemases of Ambler class D (oxacillinases). Class A enzymes can cause resistance to all beta-lactams. Among enzymes of this class, the most widespread is KPC which was initially described in *Klebsiella pneumoniae*, although it has been described in several other bacterial genera worldwide; the metallo-carbapenemases have an action against all betalactamics, except for the monobactamics, where the enzymes IMP, VIM, and NDM are the most widespread in the world; the class D serine carbapenemase, called oxacillinases, are able to confer resistance to all beta-lactams, and are commonly described in enterobacteria, *Acinetobacter* spp., and *Pseudomonas* spp. These enzymes, which have already been described in several genera of gram-negative bacilli, have prevented treatment of several infections by beta-lactams and their spread has already taken on global dimensions.

**Keywords:** Antimicrobial resistance, carbapenemase, gram-negative bacillus

## Resistência aos betalactâmicos

A resistência aos antimicrobianos é uma resposta adaptativa que as bactérias podem expressar ao serem expostas a fatores nocivos. Desde antes da introdução do primeiro antimicrobiano na medicina humana cepas resistentes já têm sido relatadas (BERTONCHELI; HÖRNER, 2008). Essa resistência pode ser intrínseca ao microrganismo, como também pode ser adquirida. Essa aquisição pode se dar por meio de três mecanismos distintos: i) a conjugação, que é a transferência por contato entre os microrganismos que pode ser mediada por *pili* sexual ou por indução de feromônios; ii) a transdução, que ocorre quando um fago erráticamente adquire trechos do código genético de uma bactéria a qual ele infectou; iii) e a transformação, que é a internalização de um DNA exógeno pela bactéria, que à atrela a seu genoma (AMINOV, 2011).

A classe dos betalactâmicos é composta por quatro subdivisões: penicilinas e seus derivados semi-sintéticos; cefalosporinas (1<sup>a</sup> a 5<sup>a</sup> geração) e cefamicinas; monobactâmicos, onde temos como único representante no Brasil o Aztreonam; e carbapenemas, que são os betalactâmicos de maior espectro de ação, como Imipenem, Meropenem, Ertapenem e Doripenem. Todos esses antimicrobianos têm em comum seu sítio de ação, o anel betalactâmico, que é uma estrutura análoga aos terminais D-ala-D-ala, que são substrato das transpeptidases. Essas enzimas atuam catalisando as ligações cruzadas entre os muropeptídeos, que por sua vez conferem rigidez ao peptidoglicano, portanto, com a ação dos betalactâmicos existe uma dificuldade na formação da parede de peptidoglicano acarretando a lise osmótica e morte celular (BERTONCHELI; HÖRNER, 2008; MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2009).

Atualmente, os betalactâmicos são a classe medicamentosa mais utilizada na prática clínica, e sua resistência pode ocorrer por quatro mecanismos distintos: a expressão de bombas de efluxo, que tem como objetivo expulsar o antimicrobiano de dentro da célula; a mudança do sítio alvo, que inviabiliza a molécula de encontrar o local onde sua interação culminará na resistência; a alteração na permeabilidade da célula, que irá dificultar ou até mesmo inviabilizar a entrada do antimicrobiano na célula bacteriana; e por fim, a degradação enzimática do antimicrobiano que é um dos mais estudados atualmente, tendo em vista sua importância na resistência dos

gram-negativos (NORDMANN; CUZON; NASS, 2009). A diversidade de mecanismos e de substratos utilizados por essas enzimas objetivou a criação de diversas classificações, sendo que atualmente duas ainda estão em uso, a de Ambler (1980) que visa agrupar as betalactamases conforme a homologia entre suas sequências de aminoácidos em quatro classes, A, B, C e D; e a de Bush e Jacoby (2010) onde é classificado de acordo com características funcionais, tais como espectro de ação e perfil de inibição.

No início dos anos de 1980 começou a ser implementado na clínica médica humana o uso das cefalosporinas de amplo espectro o que favoreceu a disseminação de bactérias que possuíam características de resistência a esses antimicrobianos. As bactérias produtoras de ESBL (sigla para *Extended-spectrum beta-lactamase*) tem dificultado o tratamento de infecções bacterianas em diversos sítios infecciosos. Dentre os principais representantes dessa classe de betalactamase podemos mencionar: TEM (referência à paciente Temoniera, nome da paciente de quem foi isolada a amostra onde a enzima foi descrita pela primeira vez), SHV (*Sulphydryl variant*), CTX-M (Cefotaximase), GES (*Guyana extended-spectrum*), PER (*Pseudomonas extended resistant*), e VEB (*Vietnamase extended-spectrum beta-lactamase*) (PEREZ et al., 2007).

O espectro de ação das ESBL's alcança a maioria dos betalactâmicos com exceção apenas das cefamicinas e dos carbapenemas, assim o medicamento de primeira escolha para infecções por bactérias produtoras dessas enzimas são os carbapenemas. Tendo em vista a efetividade no tratamento das ESBL's por carbapenemas, esse medicamento começou a ser usado exacerbadamente desde o início dos anos de 1990, o que favoreceu a o surgimento e a disseminação de bactérias capazes de conferir resistência até mesmo a esse antimicrobiano de maior espectro dentro dos betalactâmicos, sendo o principal fator de resistência a produção de enzimas hidrolíticas chamadas carbapenemases (NORDMANN; NAAS; POIREL, 2011).

As carbapenemases podem ser divididas em três grupos: as serina-carbapenemases pertencentes à classe A de Ambler, as metalo-betalactamases pertencentes à classe B de Ambler e as serina-carbapenemases pertencentes à classe D de Ambler também chamadas de oxacilinas, essas classes também

podem ser englobadas nos grupos 2f, 2df e 3 da classificação funcional descritas por Bush e Jacoby (2010).

### **Serina carbapenemases pertencentes a classe A de Ambler**

Dentre as serina carbapenemases pertencentes a classe A de Ambler, temos as enzimas KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), algumas variantes da família GES (*Guiana-Extended-Spectrum*) e BKC (*Brazilian Klebsiella carbapenemase*) além de NMC (*not metalloenzyme carbapenemase*), IMI (*imipenem-hydrolyzing beta-lactamase*), SME (*Serratia marcescens enzyme*) que são intrínsecas a certos grupos bacterianos (NMC/IMI relacionada à *Enterobacter cloacae*, e SME relacionada a *Serratia marcescens*). Dentre essas enzimas a de maior destaque é a KPC, que já foi descrita em diversas partes do mundo e em todas as cinco regiões do Brasil. Essa enzima foi isolada inicialmente em uma amostra de *Klebsiella pneumoniae* recuperada em 1996 no estado da Carolina do Norte, nos Estados Unidos da América (YIGIT *et al.*, 2001). Sua disseminação logo se tornou global sendo tida como endêmicas em algumas regiões dos EUA (WALTHER-RASMUSSEN; HØIBY, 2007), Porto Rico, Grécia e algumas províncias da China e Israel (CHEN; ANDERSON; PATERSON, 2012) bem como em alguns países da América Latina (BONELLI; MOREIRA; PICÃO, 2014).

No Brasil, tal qual houvera sido nos EUA, sua primeira descrição foi também em uma amostra de *Klebsiella pneumoniae*, no ano de 2009 (MONTEIRO *et al.*, 2009), e desde então foi descrita em diversas outras espécies bacterianas como: *Klebsiella oxytoca* (ALMEIDA *et al.*, 2013), *Escherichia coli* (D'ALINCOURT *et al.*, 2010), *Kluyvera* spp. (MONTEZZI *et al.*, 2015), *Proteus mirabilis* (CABRAL *et al.*, 2015), *Enterobacter gergoviae* (ALMEIDA *et al.*, 2014), *Enterobacter hormaechei* (PEREIRA *et al.*, 2015), *Enterobacter aerogenes* (TUON *et al.*, 2015), *Enterobacter cloacae* (ZAVASCKI *et al.*, 2009), *Serratia marcescens* (SILVA *et al.*, 2015), *Pseudomonas aeruginosa* (JÁCOME *et al.*, 2012; RIZEK *et al.*, 2014), *Pseudomonas putida* (ALMEIDA *et al.*, 2012), *Citrobacter* sp., e *Aeromonas* sp. (PASCHOAL *et al.*, 2017).

Além da KPC, a enzima GES também foi isolada pela primeira vez a partir de uma amostra de *K. pneumoniae*, isolada em um hospital francês de um paciente

proveniente da Guiana Francesa (que deu origem ao nome), no ano de 1998. Nem todos os membros da família GES são capazes de hidrolisar os carbapenemas, essa característica se deve ao fato de alguns membros terem uma substituição do aminoácido Glicina por Asparagina (GES-2), ou de Glicina por Serina (GES-4, GES-5, GES-6, GES-14, GES-16 e GES-18) na posição 170 de Ambler (BOGAERTS *et al.*, 2010; BEBRONE *et al.*, 2013). No Brasil, enzimas GES carbapenemases já foram descritas em *Pseudomonas aeruginosa* (FONSECA *et al.*, 2007; PICÃO *et al.*, 2009; POLOTTO *et al.*, 2012), *K. pneumoniae* (PICAIO *et al.*, 2010; RIBEIRO *et al.*, 2014a), *Kluyvera intermedia* (RIBEIRO *et al.*, 2014b), *Enterobacter* spp., (MONTEZZI *et al.*, 2015) e *Acinetobacter* (PASCHOAL *et al.*, 2017). Mais recentemente, em 2015, foi descrita, a partir de três amostras de *Klebsiella pneumoniae* provenientes de pacientes hospitalizados em dois hospitais da cidade de São Paulo, a enzima *Brazilian Klebsiella carbapenemase* ou BKC-1, que até então só foi isolada no Brasil e em amostras da mesma espécie da descrição original (NICOLETTI *et al.*, 2015).

### **Metalo carbapenemases**

As metalo-betalactamase são todas pertencentes à classe B de ambler e aos grupos 3a e 3b de Bush e Jacoby, elas são caracterizadas por utilizarem cátions divalentes como substratos de suas reações e conseqüentemente serem inibidas por substâncias quelantes como o EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético). Por seu espectro de ação, são capazes de hidrolisar todos os betalactâmicos exceto o Aztreonam. A primeira descrição de uma metalo-betalactamase feita é datada do ano de 1994, proveniente de uma amostra de *Serratia marcescens* isolada de um paciente com infecção do trato urinário, em um hospital de Okazaki, no Japão, em 1991. Devido a sua capacidade de hidrolizar o carbapenema Imipenem, ela levou o nome de Imipenemase (IMP-1) (OSANO *et al.*, 1994).

No Brasil, a primeira descrição dessa enzima foi em 2005 em uma amostra de *K. pneumoniae* (LINCOPAN *et al.*, 2005), e posteriormente a isso, já foi isolada em outras cepas de *K.pneumoniae* (PENTEADO *et al.*, 2009) e em diversos outros microrganismos como: *Pseudomonas putida* (MENDES *et al.*, 2007), *P. aeruginosa* (LABARCA *et al.*, 2014), *S. marcescens* (SILVA *et al.*, 2015), *Providencia rettgeri*

(LINCOPAN *et al.*, 2006), *Aeromonas hydrophila* (BALSALOBRE *et al.*, 2009) e *Acinetobacter* spp. (TOGNIM *et al.*, 2006; CAYÔ *et al.*, 2015).

Cinco anos após a primeira descrição de uma metalo-betalactamase, houve a descrição de um novo tipo de enzima com características semelhantes a ela, que levou o nome de Verona Imipenemase (VIM-1) devido a ter sido descrita a partir de uma amostra de *P. aeruginosa* isolada de um paciente proveniente do Hospital Universitário de Verona, na região norte da Itália (LAURETTI *et al.*, 1999; POIREL *et al.*, 2000b), no Brasil, esta enzima também já foi descrita em amostras de *P. aeruginosa* (LABARCA *et al.*, 2014). Já no ano de 2002 foi descrita no Brasil, mais precisamente na cidade de São Paulo, a São Paulo metalo-betalactamase (SPM), a primeira enzima autóctone brasileira, isolada de uma amostra de *P. aeruginosa* (TOLEMAN *et al.*, 2002).

Inicialmente, não haviam relatos dessa enzima em outros países ou em outros gêneros bacterianos, apenas um relato na Europa, no qual o paciente havia estado internado em um hospital brasileiro anteriormente, onde provavelmente adquiriu a bactéria carreadora do gene (SALABI *et al.*, 2010). Entretanto, atualmente essa enzima já foi descrita também em *Acinetobacter* spp. e em outros países como Uganda e Irã (KATEETE *et al.*, 2016; POURABBAS; FIROUZI; POULADFAR, 2016; SHAHCHERAGHI *et al.*, 2011).

Ainda em 2002, foi descrita na Alemanha a *German* Imipenemase (GIM) descoberta inicialmente em uma cepa de *P. aeruginosa* e posteriormente em uma amostra clínica de *E. cloacae*, também na Alemanha (CASTANHEIRA *et al.*, 2004; WENDEL; MACKENZIE, 2015). Em 2005, em uma cepa de *A. baumannii*, foi descrita a *Seul* Imipenemase (SIM) que leva esse nome devido a sua primeira descrição ter sido a partir de uma amostra proveniente da capital da Coreia do Sul (LEE *et al.*, 2005).

Na Austrália, em 2007 foi descrita a *Australian* Imipenemase (AIM), a partir de uma cepa de *P. aeruginosa* (YONG *et al.*, 2007). Em 2008, a partir de uma cepa de *Citrobacter freundii* foi descrita a “Kyorin Health Science Metallo-beta-lactamase” (KHM) (SEKIGUCHI *et al.*, 2008). Em 2010, foi identificada na Índia uma nova enzima a partir de cepas de *E. coli* e *K. pneumoniae* que foi nomeada *New Delhi* Metallo-betalactamase (NDM) (KUMARASAMY, 2010). Atualmente, essa enzima já foi descrita em diversos lugares do mundo em espécies como: *Klebsiella* spp.

(YONG *et al.*, 2009), *Escherichia* spp. (NORDMANN, BOULANGER & POIREL, 2012), *Enterobacter* spp., *Moraxella* spp., *Morganella morganii*, *Comamonas testosteroni*, *Providencia* spp., *Proteus* spp., *Alcaligenes faecalis*, *Salmonella* spp., (BERRAZEG *et al.*, 2014), *Acinetobacter* spp., (KAASE *et al.*, 2011), *Pseudomonas* spp., *Shigella boydii*, *Suttonella indologenes*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas caviae*, *Citrobacter* spp., *Vibrio cholerae*, *Achromobacter* spp., (WALSH *et al.*, 2011; BERRAZEG *et al.*, 2014) e *Kingella denitrificans* (WALSH *et al.*, 2011).

No Brasil, a NDM já foi identificada em amostras clínicas de *E. cloacae* (ANVISA, 2013; ROZALES *et al.*, 2014; QUILES *et al.*, 2015), *Morganella morganii* (ROZALES *et al.*, 2014), *E. hormaechei* (CARVALHO-ASSEF *et al.*, 2014), *Providencia rettigeri* (ANVISA, 2013; CARVALHO-ASSEF *et al.*, 2013; QUILES *et al.*, 2015), *A. baumannii* (PILLONETTO *et al.*, 2014), e *Acinetobacter pittii* (PAGANO *et al.*, 2015). Também em 2010, em uma amostra clínica de *P. stutzeri*, isolada em um hospital na Holanda foi descrita a Dutchim ipenemase (DIM) (POIREL *et al.*, 2010). No ano seguinte, foi isolada no Japão em uma cepa de *S. marcescens* a enzima *Serratia marcescens* metalo-betalactamase (SMB) (WACHINO *et al.*, 2011).

Em 2012, foi isolada de uma cepa de *Achromobacter xylosoxidans* a enzima Tripolimetallo-betalactamase (TMB) que leva esse nome por ter sido isolada na capital da Líbia (EL SALABI *et al.*, 2012). A mais recente metalo-betalactamase descrita, no mesmo ano da anterior, foi a Florence Imipenemase (FIM), isolada de uma amostra clínica de *P. aeruginosa* da cidade de Florença na Itália (POLLINI *et al.*, 2012). As enzimas AIM, KHM, SIM, DIM, SMB, TMB e FIM não foram mais encontradas após suas descrições iniciais.

### **Serina carbapenemases pertencentes a classe D de Ambler (oxacilinas)**

Com quase 500 variantes já descritas, as enzimas da classe D de Ambler, também chamadas de oxacilinas, são o grupo mais heterogêneo dentro das betalactamases, entretanto apenas uma pequena porção delas é capaz de hidrolisar os carbapenemas (LAHEY, 2017). Essas variantes com características de carbapenemases são denominadas *carbapenem-hydrolyzing class D  $\beta$ -lactamases* ou CHDL, normalmente são encontradas em bactérias do gênero *Acinetobacter*, porém, também já foram descritas em menor número em enterobactérias, e em



bactérias do gênero *Pseudomonas*, conforme descrito na tabela 2 (EL GARCH *et al.*, 2011; PATEL & BONOMO, 2013; ESENKAYA & ÖZDEMİR, 2015).

Tabela 1- Resumo das descrições de carbapenemases das classes A e B de Ambler.

Enzima (Sigla)	Microrganismo da primeira descrição	País da primeira descrição	Referência	Microrganismos em que foi reportada	Classe molecular
<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase (KPC)	<i>K. pneumoniae</i>	Estados Unidos da América	YIGIT <i>et al.</i> , 2001	<i>Serratia</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Escherichia</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Kluyvera</i> spp., <i>Aeromonas</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp.	A
Guiana extended-spectrum (GES)	<i>K. pneumoniae</i>	França	POIREL <i>et al.</i> , 2000a	<i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Kluyvera</i> spp. e <i>Pseudomonas</i> spp.	A
Brazilian <i>Klebsiella</i> carbapenemase (BKC)	<i>K. pneumoniae</i>	Brasil	NICOLETTI <i>et al.</i> , 2015	-	A
Imipenemase (IMP)	<i>Pseudomonas</i> spp. e <i>Serratia</i> spp.	Japão	OSANO <i>et al.</i> , 1994	<i>Klebsiella</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Aeromonas</i> spp., <i>Serratia</i> spp. e <i>Acinetobacter</i> spp.	B
Verona Imipenemase (VIM)	<i>Pseudomonas</i> spp. e <i>Serratia</i> spp.	Itália	LAURETTI <i>et al.</i> , 1999	<i>Pseudomonas</i> spp.	B
São Paulo metalo-beta-lactamase (SPM)	<i>P. aeruginosa</i>	Brasil	TOLEMAN <i>et al.</i> , 2002	<i>Acinetobacter</i> spp.	B
German Imipenemase (GIM)	<i>P. aeruginosa</i>	Alemanha	CASTANHEIRA <i>et al.</i> , 2004	<i>Enterobacter</i> spp.	B
Seul Imipenemase (SIM)	<i>A. baumannii</i>	Coréia do Sul	LEE <i>et al.</i> , 2005.	-	B
Australian imipenemase (AIM)	<i>P. aeruginosa</i>	Austrália	YONG <i>et al.</i> , 2007	-	B
Kyorin Health Science Metallo-beta-lactamase (KHM)	<i>C. freundii</i>	Japão	SEKIGUCHI <i>et al.</i> , 2008	-	B
New Delhi Metallo-beta-lactamase (NDM)	<i>E. coli</i> e <i>K. pneumoniae</i>	Índia	KUMARASAMY, 2010	<i>Klebsiella</i> spp., <i>Escherichia</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Aeromonas</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Moraxella</i> spp., <i>Morganella</i> spp., <i>Comamonas</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>Stenotrophomonas</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Vibrio</i> spp., <i>Achromobacter</i> spp., <i>Alcaligenes</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp. e <i>Suttonella</i> spp.	B
Dutch imipenemase (DIM)	<i>P. stutzeri</i>	Holanda	POIREL <i>et al.</i> , 2010	-	B
<i>S. marcescens</i> metallo-	<i>S. marcescens</i>	Japão	WACHINO <i>et al.</i> ,	-	B

betalactamase (SMB)			2011		
Tripolimetallo-beta-lactamase (TMB)	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	Líbia	EL SALABI <i>et al.</i> , 2012	-	B

Tabela 2- Relação das variantes de Oxacilinases com atividade contra os carbapenemas e os microrganismos relacionados a essas descrições.

Microrganismo relacionado à variante	Variante
<i>Acinetobacter</i> spp.	OXA-23- 27, OXA-51, OXA-58, OXA-64-66, OXA-68, OXA-69-72, OXA-75-77, OXA-79, OXA-80, OXA-82, OXA-83, OXA-84, OXA-86-97, OXA-99, OXA-104, OXA-106-112, OXA-120, OXA-128, OXA-130, OXA-132-134, OXA-143, OXA-146, OXA-160, OXA-164, OXA-186, OXA-191, OXA-200, OXA-203, OXA-207, OXA-211-215, OXA-219, OXA-223, OXA-228- 231, OXA-235-237, OXA-241-242, OXA-248, OXA-250, OXA-153-155 e OXA-257
Enterobactérias	OXA-48, OXA-54, OXA-55, OXA-162, OXA-163, OXA- 181, OXA-199, OXA-204, OXA-232 e OXA-244-245
<i>Pseudomonas</i> spp.	OXA-40 e OXA-198

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA AC, et al. First description of KPC-2-producing *Pseudomonas putida* in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.56, p.2205-2206, 2012.

ALMEIDA, A.C. et al. First description of KPC-2-producing *Klebsiella oxytoca* in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.57, p.4077-4078, 2013.

ALMEIDA, A.C. et al. Carbapenem-resistant *Enterobacter gergoviae* harbouring blaKPC-2 in Brazil. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.44, p.369-370, 2014.

AMBLER, R.P. The structure of  $\beta$ -lactamase. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences**, v.289, p.321-331, 1980.

AMINOV, R.I. Horizontal gene exchange in environmental microbiota. **Frontiers of microbiology**, v.2, p.1-19, 2011.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Comunicado De Risco N° 002/2013. Circulação de micro-organismos com mecanismo de resistência denominado "New Delhi Metalobeta-lactamase" ou NDM no Brasil. 2013.

BALSALOBRE, L.C. Detection of metallo-beta-lactamases-encoding genes in environmental isolates of *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas jandaei*. **Letters in Applied Microbiology**, v.49, p.142-145, 2009.

BEBRONE, C. GES-18, a new carbapenem-hydrolyzing GES-Type  $\beta$ -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* that contains Ile80 and Ser170 residues. **Antimicrobial Agents of Chemotherapy**, v.57, p.396-401, 2013.

BERRAZEG, M. New Delhi Metallo-beta-lactamase around the world: an ereview using Google Maps. **Euro Surveillance**, v.19, p.1-14, 2014.

BERTONCHELI, C. M.; HÖRNER, R. Uma revisão sobre metalo- $\beta$ -lactamases. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Science**, v.44, p.577-599, 2008.

BOGAERTS, P. GES extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in *Acinetobacter baumannii* isolates in Belgium. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.54, p.4872-8. 2010.

BONELLI, R.R.; MOREIRA, B.M.; PICÃO, R.C. Antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae in South America: History, current dissemination status and associated socioeconomic factors. **Drug Resistance Update**, v.17, p.24-36, 2014.

BUSH, K.; JACOBY, G.A. Updated Functional Classification of  $\beta$ -Lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.54, p.969–976, 2010.

CABRAL, A.B. et al. Detection of *bla*KPC-2 in *Proteus mirabilis* in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.48, p.94-95, 2015.

CARVALHO-ASSEF, A.P. et al. Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.68, p.2956-2957, 2013.

CARVALHO-ASSEF, A.P.D. et al. Detection of NDM-1-, CTX-M-15-, and qnrB4-Producing *Enterobacter hormaechei* Isolates in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.58, p.2475–2476, 2014.

CASTANHEIRA, M. et al. Molecular characterization of a beta-lactamase gene, *bla*GIM-1, encoding a new subclass of metallo-beta-lactamase. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.48, p.4654-61, 2004.

CAYÔ, R. et al. Identification of a new integron harboring *bla*(IMP-10) in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.59, p.3687-3689, 2015.

CHEN, L.; ANDERSON, D.J.; PATERSON, D.L. Overview of the epidemiology and the threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) resistance. **Infection and Drug Resistance**, v.5, p.133-141, 2012.

D'ALINCOURT, A.P. et al. *Escherichia coli* producing KPC-2 carbapenemase: first report in Brazil. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v.68, p.337-338, 2010.

EL GARCH, F. et al. OXA-198, an acquired carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.55, p.4828-4833, 2011.

EL SALABI, A. et al. Genetic and biochemical characterization of a novel metallo-beta-lactamase, TMB- 1, from an *Achromobacter xylosoxidans* strain isolate din Tripoli, Libya. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.56, p.2241–2245, 2012.

ESENKAYA, T.F.; ÖZDEMİR, M. The presence of OXA type carbapenemases in *Pseudomonas* strains: first report from Turkey. **Mikrobiyoloji Bulteni**, v.49, p.26-34, 2015.

FONSECA, E.L. et al. Emergence of *bla*GES-5 in clinical colistin-only-sensitive (COS) *Pseudomonas aeruginosa* strain in Brazil. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.59, p.576-577, 2007.

JÁCOME, P.R. et al. First report of KPC-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.56, p.4990, 2012.

KAASE, M. et al. NDM-2 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* from Egypt. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.66, p.1260–1262, 2011.

KATEETE, D.P. et al. Carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* at Mulago Hospital in Kampala, Uganda (2007-2009). **Springerplus**, v.9, p.1308, 2016.

KUMARASAMY, K.K. et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. **Lancet Infectious Disease**, v.10, p.597–602, 2010.

LABARCA, J.A. et al. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. **Critical Review in Microbiology**, v.27, p.1-17, 2014.

LAHEY.  $\beta$ -Lactamase Classification and Amino Acid Sequences for TEM, SHV and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant Enzymes Disponível em: <<http://www.lahey.org/studies/>> Acesso em 17 out 2017.

LAURETTI, L. et al. Cloning and characterization of *blaVIM*, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.43, 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, p.4485–4491, 2005.

LINCOPAN, N. et al. First isolation of metallo-beta-lactamase-producing multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from a patient in Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v.43, p.516-519, 2005.

LINCOPAN, N. et al. Enterobacteria producing extended-spectrum beta-lactamases and IMP-1 metallo-beta-lactamases isolated from Brazilian hospitals. **Journal of Medical Microbiology**, v.55, p.1611-1613, 2006.

MENDES, R.E. et al. Characterization of an integron carrying *blaIMP-1* and a new aminoglycoside resistance gene, *aac(6')-31*, and its dissemination among genetically unrelated clinical isolates in a Brazilian hospital. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.51, p.2611-2614, 2007.

MONTEIRO, J. et al. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.53, p.333-334, 2009.

MONTEZZI, L.F. et al. Occurrence of carbapenemase-producing bacteria in coastal recreational Waters. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.45, p.174–177, 2015.

MURRAY, P.; ROSENTHAL, K.; PFALLER, M. **Microbiologia médica**. 6º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

NICOLETTI, A.G. et al. Characterization of BKC-1 class A carbapenemase from *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.59, p.5159-5164, 2015.

NORDMANN, P.; BOULANGER, A.; POIRELL, L. NDM-4 metallo-beta-lactamase within creased carbapenemase activity from *Escherichia coli*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.56, p.2184–2186, 2012.

NORDMANN, P.; CUZON, G.; NAAS, T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing Bacteria. **Lancet Infectious Disease**, v.9, p.228–236, 2009.

NORDMANN, P.; NAAS, T.; POIREL, L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. **Emerging Infectious Disease**, v.17, p.1791-1798, 2011.

OSANO, E. et al. Molecular characterization of enterobacterial metallo beta-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.38, p.71–78, 1994.

PAGANO, M. et al. Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter pittii* in Brazil. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.45, p.444-445, 2015.

PASCHOAL *et al.* Concentration and Variety of Carbapenemase Producers in Recreational Coastal Waters Showing Distinct Levels of Pollution. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v.61, e01963-17, 2017.

PATEL, G.; BONOMO, R.A. "Stormy waters ahead": global emergence of carbapenemases. **Frontiers in Microbiology**, v.14, p.48, 2013.

PENTEADO, A.P. et al. Dissemination of *bla*(IMP-1)-carrying integron In86 among *Klebsiella pneumoniae* isolates harboring a new trimethoprim resistance gene *dfr23*. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v.63, p.87–91, 2009.



PEREIRA, P.S. et al. Coproduction of NDM-1 and KPC-2 in *Enterobacter hormaechei* from Brazil. **Microbial Drug Resistance**, v.21, p.234-236, 2015.

PEREZ, F. et al. The continuing challenge of ESBLs. **Current Opinion in Pharmacology**, v.7, p.459-469, 2007.

PICÃO, R.C. et al. Diversity of beta-lactamases produced by ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates causing bloodstream infections in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.53, p.3908-3913, 2009.

PICAO, R.C. et al. Detection of GES-5-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.65, p.796–797, 2010.

PILLONETTO, M. et al. First report of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* sequence type 25 in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.58, p.7592-7594, 2014.

POIREL, L. et al. Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum b-lactamase, and the class 1 integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.44, p.622–632, 2000a.

POIREL, L. et al. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase and its plasmid-and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.44, p.891–897, 2000b.

POIREL, L. et al. Characterization of DIM- 1, an integron encoded metallo-beta-lactamase from a *Pseudomonas stutzeri* clinical isolate in the Netherlands. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.54, p.2420–2424, 2010.

POLLINI, S. et al. FIM-1, a new acquired metallo-beta-lactamase from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate from Italy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.57, p.410–416, 2012.

POLOTTO, M. et al. Detection of *P. aeruginosa* harboring *bla*CTX-M-2, *bla*GES-1 and *bla*GES-5, *bla*IMP-1 and *bla*SPM-1 causing infections in Brazilian tertiary-care hospital. **BMC Infectious Disease**, v.12, p.176, 2012.

POURABBAS, B.; FIROUZI, R.; POULADFAR, G. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex isolates from nosocomial bloodstream infections in southern Iran. **Journal of medical Microbiology**, v.65, p.235-239, 2016.

QUILES, M.G. et al. Unusual association of NDM-1 with KPC-2 and armA among Brazilian Enterobacteriaceae isolates. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.48, p.174-177, 2015.

RIBEIRO, V.B. et al. Carbapenem-resistant GES-5-producing *Klebsiella pneumoniae* in Southern Brazil. **Journal of Infectious Disease**, v.18, p.231-232, 2014a.

RIBEIRO, V.B. et al. Detection of *bla*(GES-5) in carbapenem-resistant *Kluyvera intermedia* isolates recovered from the hospital environment. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.58, p.622-623, 2014b.

RIZEK, C. et al. Characterization of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates, carrying multiple genes coding for this antibiotic resistance. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobial**, v.2, p.43, 2014.

ROZALES, F.P. et al. Emergence of NDM-1-producing Enterobacteriaceae in Porto Alegre, Brazil. **International Journal of Infectious Disease**, v.25, p.79-81, 2014.

SALABI, A.E. et al. First report of the metallo- beta-lactamase SPM-1 in Europe. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.54, p.582, 2010.

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, p.4194– 4197, 2008.

SHAHCHERAGHI, F. et al. Isolation and genetic characterization of metallo-β-lactamase and carbapenamase producing strains of *Acinetobacter baumannii* from patients at Tehran hospitals. **Iranian Journal of Microbiology**, v.3, p.68-74, 2011.

SILVA, K.E. et al. Coproduction of KPC-2 and IMP-10 in Carbapenem-Resistant *Serratia marcescens* Isolates from an Outbreak in a Brazilian Teaching Hospital. **Journal of Clinical Microbiology**, v.53, p.2324-2328, 2015.

TOGNIM, M.C. et al. Dissemination of IMP-1 metallo- beta -lactamase-producing *Acinetobacter* species in a Brazilian teaching hospital. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.27, p.742-747, 2006.

TOLEMAN, A. et al. Molecular characterization of SPM-1, a novel metallo-β-lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.50, p.673–679, 2002.

TUON, F.F. et al. KPC-producing *Enterobacter aerogenes* infection. **Brazilian Journal of Infectious Disease**, v.19, p.324-327, 2015.

WACHINO, J. et al. SMB-1, a novel sub class B3 metallo-beta-lactamase, associated with ISCR1 and a class 1 integron, from a carbapenem-resistant *Serratia marcescens* clinical isolate. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.55, p.5143–5149, 2011.

WALSH, T.R. et al. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. **Lancet Infectious Disease**, v.11, p.355–362, 2011.

WALTHER-RASMUSSEN, J.; HØIBY, N. Class A carbapenemases. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.60, p.470–482, 2007.

WENDEL, A.F.; MACKENZIE, C.R. Characterization of a novel metallo- $\beta$ -lactamase variant, GIM-2, from a clinical isolate of *Enterobacter cloacae* in Germany. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.59, p.1824-1825, 2015.

YIGIT, H. et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.45, p.1151–1161, 2001.

YONG, D. et al. A novel subgroup metallo $\beta$ -lactamase, AIM-1, emerges in *Pseudomonas aeruginosa* from Australia abstr.C1-593. **47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy** (Washington, DC: American Society for Microbiology), 2007.

YONG, D. et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla*(NDM-1), and a novel erythromycinesterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumonia* sequence type14 from India. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.53, p.5046–5054, 2009.

ZAVASCKI, A.P. et al. KPC-2-producing *Enterobacter cloacae* in two cities from Southern Brazil. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.34, p.286–288, 2009.