

---

## Resistência bacteriana: a importância das beta-lactamases

---

LUCIANO APARECIDO STEFANIAK (G-UNINGÁ)<sup>1</sup>  
EVERTON LUIZ DUARTE(G-UNINGÁ)<sup>1</sup>  
SHEILA ALEXANDRA BELINI NISHIYAMA (UNINGÁ)<sup>2</sup>  
VIVIANE NAKANO (USP)<sup>3</sup>

### RESUMO

A resistência a antibióticos tem sido corriqueiramente relatada desde o início da era dos antibióticos, na metade do século 20. Assim, o desenvolvimento de novos antibióticos vem acompanhando o aparecimento de resistência de uma ou mais espécies bacterianas. Um dos mecanismos mais importantes de resistência é o desenvolvimento de  $\beta$ -lactamases que apresentam atividade sobre diversos tipos de beta-lactâmicos, incluindo as  $\beta$ -lactamases de amplo espectro (ESBL), detectada em amostras isoladas em todo o mundo, principalmente na espécie *Klebsiella pneumoniae*. A adaptabilidade das ESBLs é ilustrada pelo seu aparecimento em novos hospedeiros, pelo nível mais alto de expressão e por substratos de  $\beta$ -lactâmicos de amplo espectro. Tornando-se, assim, necessário o desenvolvimento de drogas complementares para o tratamento de pacientes que apresentam infecções por patógenos resistentes. Os profissionais de saúde, responsáveis pela prescrição de antibióticos e pelo controle das infecções devem verificar e acompanhar como os padrões de utilização dos antibióticos e as estratégias de uso afetam o desenvolvimento das ESBLs.

**Palavras-chave:** Resistência bacteriana. Beta-lactamase. ESBL.

---

<sup>1</sup>Acadêmicos do Curso de Farmácia, Faculdade Ingá – UNINGÁ – e-mail stefaniak15@yahoo.com.br

<sup>2</sup> Professora Mestre, Faculdade Ingá – UNINGÁ e-mail sheila\_belini@yahoo.com.br

<sup>3</sup> Professora Doutora, USP – e-mail vivinkn@ups.br

## INTRODUÇÃO

Antimicrobianos são produtos capazes de destruir ou inibir a multiplicação e crescimento dos microrganismos, sendo classificados como antibióticos (substâncias químicas produzidas por microrganismos) e como quimioterápicos (substâncias sintetizadas em laboratório). A utilização dessas drogas revolucionou a abordagem das infecções e o seu sucesso gerou grande otimismo em relação à prevenção e ao tratamento dos processos infecciosos. Entretanto, a prescrição nem sempre criteriosa ou racional desses antimicrobianos, rapidamente, gerou dificuldades para o seu uso, sendo a maior delas representada pela progressiva resistência bacteriana a essas drogas (MONTELLI ; SADATSUNE, 2001).

A resistência a agentes antimicrobianos não é um fenômeno recente. A detecção das  $\beta$ -lactamases, tanto em bactérias Gram-positivas quanto em Gram-negativas, remonta aos inícios dos anos 40, antes do uso generalizado da penicilina no mundo todo (ABRAAM ;CHAIN, 1940; KIRBY, 1944). A produção de  $\beta$ -lactamases, tem sido relatada como um importante mecanismo de resistência a antibióticos, essa enzima hidrolisa o anel beta-lactâmico quebrando a ligação amida e, conseqüentemente, o antibiótico não inibe mais a síntese da parede celular bacteriana (WILLIAMS, 1999). As  $\beta$ -lactamases podem ser detectadas entre os membros da família *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio cholerae*, *Pseudomonas aeruginosa* (Garau, 1994) e anaeróbios tais como as espécies que formam o grupo *Bacteroides fragilis*, algumas cepas de *Prevotella pigmentada*, *Porphyromonas* spp., *Bilophila wadsworthia*, *Fusobacterium* e também de *Clostridium* (SUMMANEN et al. 1993; KÖNÖNEN et al. 1998).

A produção dessa enzima por um determinado microrganismo explica a sua sobrevivência em um foco infeccioso, apesar do uso de um  $\beta$ -lactâmico. Além disso, pode interferir na sobrevivência de outros microrganismos, sensíveis ao antibiótico, entretanto, beneficiados quando o microrganismo produtor da enzima encontra-se presente como parte de uma microbiota mista (TAVARES, 2001).

O aparecimento e a disseminação de microrganismos com múltipla resistência às drogas estão ocorrendo tanto nos hospitais quanto nas comunidades. Isto representa o resultado da interação de vários fatores, o mais importante dos quais seja talvez a pressão seletiva sobre os microrganismos para sobreviver na presença de agentes antimicrobianos (McGOWAN; TENOVER, 1997). Outros fatores chaves são as mutações nos genes de resistência comum que ampliam o seu espectro de

resistência; troca de informações genéticas entre microrganismos, com transferência de genes para novos hospedeiros; e a reduzida capacidade dos laboratórios de análise para testar a resistência (DeFLAUN; LEVY, 1989; TENOVER; HUGHES, 1996).

Um dos melhores exemplos de como as mutações nos genes de resistência comum podem aumentar o espectro de atividade pode ser observado nas  $\beta$ -lactamases de amplo espectro (ESBLs – Extended Spectrum  $\beta$ -lactamases) (PHILIPPON, et al., 1989). As ESBLs são enzimas capazes de hidrolisar as mais novas cefalosporinas de amplo espectro, como a cefotaxima e a ceftazidima e os monobactams, tais como a aztreonam (JACOBY; MEDEIROS, 1991). Estudos sugerem que a pressão seletiva causada pelo uso maciço de cefalosporinas em hospitais contribui para o aparecimento e disseminação desses microrganismos (RICE et al., 1990; COUNDRON et al., 1997). Monnet et al. (1997) observaram que a resistência causada por ESBLs pode aumentar em até 57% em um único hospital num período de 2 anos. A presença de microrganismos que expressam novas enzimas capazes de hidrolisar carbapenêmicos, como imipenem e meropenem, também tem aumentado cada vez mais (RASMUSSEN; BUSH, 1997).

### **MECANISMOS DE AÇÃO**

A hidrólise do anel beta-lactâmico do núcleo das penicilinas, o ácido 6-aminopenicilâmico, provoca a formação do ácido penicilóico, desprovido de atividade antimicrobiana; conseqüentemente a abertura deste anel nas diversas penicilinas, conduz à formação de derivados do ácido penicilóico igualmente inativos. Da mesma forma, ocorre com as cefalosporinas e carbapenêmicos (TAVARES, 2001). Os antibióticos do grupo dos beta-lactâmicos são assim classificados devido a sua estrutura semelhante; ou seja, a presença do anel beta-lactâmico (Fig. 1).

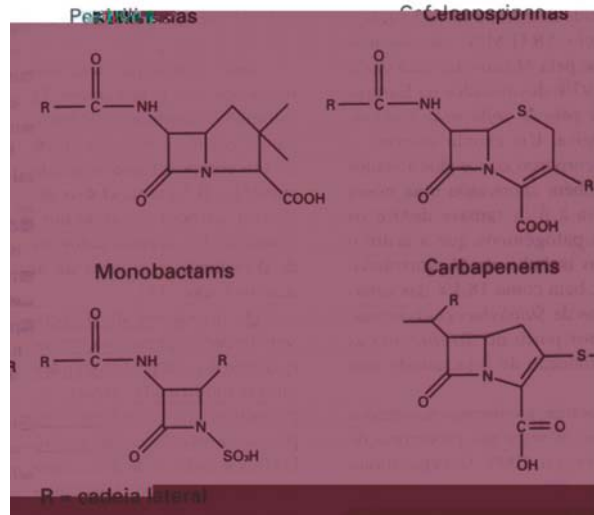


Figura 1. Estrutura dos antibióticos beta-lactâmicos (WILLIAMS, 1999).

## TIPOS DE BETA-LACTAMASES

As  $\beta$ -lactamases podem ser encontradas extracelularmente, em bactérias Gram-positivas, ou no espaço periplasmático, em bactérias Gram-negativas (BUSH, 1988). A informação genética, ou os genes que codificam a produção dessas enzimas podem ser encontrados no cromossomo bacteriano ou serem codificados por plasmídeos. As  $\beta$ -lactamases cromossômicas são universais em determinadas espécies de bactérias, enquanto a presença dessas enzimas nos plasmídeos é variável, permitindo que sejam transferidas entre espécies. A mobilidade genética pode ser ampliada por meio de transposons, os quais transportam os genes da  $\beta$ -lactamase desde os plasmídeos até os cromossomos. Esta mobilidade é importante, pois permite que os genes resistentes se disseminem através das diversas comunidades bacterianas (WILLIAMS, 1999).

Embora, todas as  $\beta$ -lactamases catalisem a mesma reação, isolaram-se e caracterizaram-se determinados tipos de enzimas dessa natureza. Para isso, essas enzimas foram classificadas de acordo com diferentes esquemas, baseados na sua estrutura primária (classe A à D) e nas características funcionais e bioquímicas (grupo I à IV). Enzimas classificadas como classe A ou grupo II hidrolisam penicilinas e cefalosporinas; de classe B ou grupo III hidrolisam carbapenêmicos; classe C ou grupo I hidrolisam cefalosporinas; classe D hidrolisam penicilinas e cloxacilina e, do grupo IV hidrolisam penicilina,

penicilinas de *Pseudomonas cepacia* (AMBLER, 1980; BUSH; JACOBY; MEDEIROS., 1995).

Os efeitos da enzima variam de acordo com sua distribuição em diferentes espécies de bactérias, com prevalência da produção de  $\beta$ -lactamase dentro de cada espécie e com a prevalência de cada espécie de patógenos nas infecções clínicas. Considerando-se estes três fatores, enzimas da classe A, mediadas por plasmídeos são as mais importantes em termos dos seus efeitos na prática clínica e isso incluem as ESBLs (CHANOINE -NICOLAS, 1996).

As cepas que produzem as enzimas da classe A: TEM-1, SHV-1, ROB-1 ou PC-1 são resistentes a amoxicilina e a ticarcilina e apresentam susceptibilidade reduzida a piperacilina (JACOBY; SUTTON, 1985; LIVERMORE; YANG, 1987). Estas enzimas são inibidas por sulbactam, tazobactam e ácido clavulânico, chamados de inibidores de beta-lactamase, assim as cepas que as produzem são susceptíveis às associações de antibióticos beta-lactâmicos inibidor de beta-lactamase tais como: ampicilina/sulbactam, amoxicilina/ácido clavulânico e piperacilina/tazobactam (LIVERMORE, 1995).

Entre as enzimas da classe A mediadas por plasmídeos, as penicilinas destacam-se clinicamente porque ocorrem numa grande variedade de patógenos, incluindo estafilococos, enterococos, *Moraxella catarrhalis*, e os gêneros *Neisseria*, *Haemophilus*, *Bacteroides*, *Pseudomonas* e *Acinetobacter* e membros da família *Enterobacteriaceae*. Dentro de cada espécie pode haver uma alta prevalência de produção de penicilinase (CHANOINE-NICOLAS, 1996). A maioria das cepas de *Staphylococcus aureus* (90%) produzem penicilinas (LACEY, 1984). Uma consequência disto foi o desenvolvimento de novas penicilinas, resistentes às beta-lactamases, direcionadas ao *S. aureus*, tais como a oxacilina e a meticilina. Embora penicilinas estafilocócicas codificadas em plasmídeos tenham sido descritas em *Enterococcus faecalis* (MURRAY; MEDERSKI-SAMORAJ, 1983).

Penicilinas também são produzidas por 9-30% de *H. influenzae* que causa otite média (Doern et al., 1988) e em 60-80% de *M. catarrhalis* envolvida em broncopneumonia (CALDER et al., 1986). As espécies do grupo *Bacteroides fragilis* também estão associadas com uma alta prevalência (acima de 80%) de produção dessa enzima (Nakano; Avila-Campos, 2004); infecções envolvendo estes organismos geralmente são tratadas com uma associação de penicilina com um inibidor de  $\beta$ -lactamase ou metronidazol, embora cefoxitina ou carbapenênicos também pudesse ser usado (ALDRIDGE et al., 2001; WEXLER ; MOLITORIS; FINEGOLD, 2001).

Entre as enterobactérias, *Escherichia coli* é a espécie mais frequentemente encontrada tanto nas infecções adquiridas na comunidade como nas hospitalares. Cerca de 40-50% das *E. coli*, particularmente aqueles isolados de infecções do trato urinário (ITUs), produzem penicilinases (HENQUELL et al., 1995). As espécies de *Klebsiella pneumoniae* produzem  $\beta$ -lactamase cromossômica, mas algumas delas podem produzir essa enzima tanto codificada em cromossomos como em plasmídeos (LIU et al., 1992).

Entre os outros membros da família das *Enterobacteriaceae* 10% de *Enterobacter cloacae* produzem penicilinase. Em *Pseudomonas aeruginosa*, que é responsável por 9-12% das infecções hospitalares e uma proporção ainda maior daquelas adquiridas nas UTI, a prevalência de cepas resistentes à ticarcilina variou de 10% a 30 % (VICENT et al., 1995; CHEN et al., 1995).

Já as  $\beta$ -lactamases da classe C são produzidas por uma amplitude de membros da família *Enterobacteriaceae*, incluindo as espécies *Enterobacter* e *Serratia*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii* e *Acinetobacter baumannii*, e também *P. aeruginosa* (LINDBERG; NORMARK, 1986; JARVIS; MARTINE, 1991). Entretanto, o impacto dessas enzimas na terapia antibacteriana varia de acordo com seu modo de expressão. Por exemplo, *E. coli* produz cefalosporinase, mas essa enzima manifesta-se de maneira constitutiva a baixos níveis e não apresentam resistência aos antibióticos beta-lactâmicos. De modo inverso, a produção de cefalosporinase em outras espécies pode ser induzida e regulada por proteínas ativadoras ou repressoras (LINDBERG; NORMARK, 1986; HONORÉ; CHANOINE-NICOLAS; COLE, 1989).

As cefalosporinas de amplo espectro com uma cadeia lateral oximino, tais como a cefotaxima, a ceftazidima e a ceftriaxona e o monobactâmico aztreonam, foram lançadas nos anos 60 com a esperança de que seriam eficazes contra os patógenos Gram-negativos em geral, porque essas drogas não eram hidrolisadas pelas beta-lactamases comuns mediadas por plasmídeos. Logo cedo, entretanto, foram relatados casos de isolados clínicos resistentes a um ou mais desses antibióticos e que poderiam propagar esta resistência através de plasmídeos transmissíveis e que eram capazes de hidrolisar oximino-beta-lactâmicos. As enzimas envolvidas foram chamadas de  $\beta$ -lactamases de amplo espectro (ESBLs), derivadas de enzimas comuns mediadas por plasmídeos (MEDEIROS, 1997).

Várias  $\beta$ -lactamases são determinadas pelos plasmídeos nos patógenos Gram-negativos, porém a enzima mais comum é a TEM-1. A  $\beta$ -lactamase TEM-1 tem sido considerada uma enzima totalmente

eficiente (BUSH; JACOBY; MEDEIROS, 1995). Hidrolisa a penicilina e os derivados de penicilina, tais como a ampicilina, a carbenicilina e a piperacilina. É também bastante atuante contra a cefalotina e a cefuroxima, porém apresenta atividade insignificante contra cefotaxima, a ceftazidima, a ceftriaxona ou aztreonam e não possui nenhuma capacidade de atuação contra cefamicina, tais como ceftaxitina ou o cefotetan. O TEM-1 possui um isotipo menos comum chamado de TEM-2, uma enzima com propriedades cinéticas idênticas, porém com a diferença de possuir um único aminoácido, que muda o ponto isoelétrico (pI) da proteína de 5.4 a 5.6. Na espécie *K. pneumoniae* a enzima chamada SHV-1 é o tipo mais comum encontrado nos plasmídeos e é também determinada muitas vezes por genes cromossômicos (LEUNG; SANNON; FRENCH, 1997). A SHV-1 possui 68% de aminoácidos idênticos aos do TEM-1 e um pI de 7.6. O grupo OXA contém uma série menos comum de  $\beta$ -lactamases com plasmídeos codificados, que são caracterizadas por hidrolisar oxacilina, floxacilina e meticilina, mas que porém não apresentam qualquer atividade contra os substratos oximino, TEM-1, TEM-2, SHV-1 e em menor grau, as enzimas do grupo OXA, são rapidamente inibidas pelo ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam (JACOBY, 2000). São conhecidas atualmente 61 ESBLs na família TEM-1, 12 na família SHV e 6 na família OXA. Elas são tão numerosas que foi criado um site na Internet para documentar as suas propriedades ([www.lahey.org/studies/webt.htm](http://www.lahey.org/studies/webt.htm)).

As ESBLs surgiram inicialmente em bacilos Gram-negativos na Europa (Jarlier et al., 1988), e foram encontrados logo em seguida nos Estados Unidos (Quinn et al., 1989) e hoje em dia estão presentes a nível mundial ((PHILIPPON; ARLET; LAGRANGE, 1994). Este tipo de resistência é comum principalmente em *K. pneumoniae* e em menor grau, em *E. coli*, porém ESBLs foram encontradas em *Citrobacter diversus*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*, em várias espécies de *Salmonella* e *S. marcescens*, bem como em *K. oxytoca* (JACOBY, 2000).

## **INIBIDORES DE BETA-LACTAMASES**

Duas estratégias têm sido utilizadas para superar a resistência dos beta-lactâmicos à  $\beta$ -lactamase. A primeira é a modificação da estrutura do antibiótico de forma que não haja mais substrato para a enzima e a segunda através da inibição da enzima por meio da utilização de um composto que seja estruturalmente relacionado ao substrato beta-lactâmico (MOOSDEEN, 1996).

Os inibidores de  $\beta$ -lactamase são estruturalmente semelhantes à penicilina, retendo a ligação amida do grupo beta-lactâmico do composto ascendente, mas possuem uma cadeia lateral modificada (Fig. 2). Tais aspectos estruturais permitem aos inibidores ligar-se irreversivelmente às  $\beta$ -lactamases como substratos suicidas, mantendo-as inativas. Há três inibidores da beta-lactamase em uso clínico, o sulbactam, o tazobactam e o ácido clavulânico (WILLIAMS, 1999).

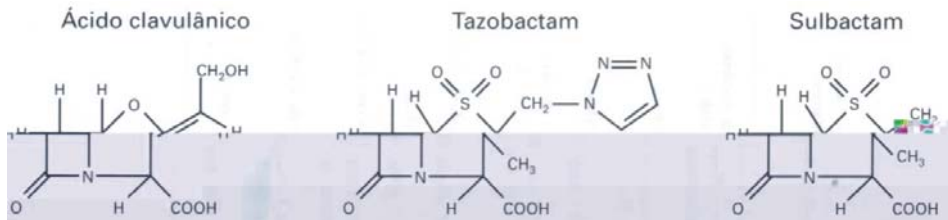


Figura 2. Estrutura dos inibidores de  $\beta$ -lactamase (WILLIAMS, 1999).

A combinação de um beta-lactâmico e um inibidor de  $\beta$ -lactamase tem demonstrado ser uma boa opção de tratamento já que o inibidor da enzima restaura a eficácia do antibiótico permitindo que estes agentes tão conhecidos, eficientes e bem tolerados continuem a tratar as mais variadas infecções (WILLIAMS, 1999).

## A IMPORTÂNCIA CLÍNICA DAS BETA-LACTAMASES

A incidência crescente da produção de  $\beta$ -lactamases, tanto em patógenos na comunidade como em hospitais, tem sido um impacto considerável na maneira de prescrever os antimicrobianos. No tratamento de infecções comuns adquiridas na comunidade tais como infecções do trato urinário (ITUs), otite média ou broncopneumonia, o uso de penicilinas tem declinado, aumentando concomitante o uso de associações de penicilina com um inibidor de  $\beta$ -lactamase e cefalosporinas orais de segunda e terceira geração (CHANOINE -NICOLAS, 1996).

Os microrganismos produtores de ESBLs ocorrem com frequência em surtos e causam um dilema terapêutico devido ao padrão de resistência multidroga apresentado. Esses microrganismos também causam um dilema no que diz respeito ao controle da infecção devido à propensão de disseminação de cepas clonais de pacientes para paciente e pelo aparecimento de cepas policlonais devido à disseminação de elementos genéticos entre cepas distintas e gêneros distintos de bacilos Gram-negativos (PATTERSON, 2000).



As características epidemiológicas dos surtos de ESBLs têm sido estudadas por vários pesquisadores. Dentre os fatores de risco associados à aquisição de microrganismos que produzem ESBL podemos citar o uso de catéteres (arterial, venoso central e urinário), colonização intestinal, duração da estada na UTI ou mesmo no hospital, administração anterior de ceftazidima ou aztreonam, cirurgia abdominal de emergência e assistência ventilatória (De CHAMPS et al., 1991; SCHIAPPA et al., 1996; LUCET et al., 1996; PIROTH et al., 1998).

A duração da permanência na UTI ou no hospital é um fator primordial, porque, quanto maior a estada, mais grave a doença subjacente, mais invasivo são os procedimentos e o período de administração de antibióticos. Medidas para controlar surtos foram relatadas incluindo a restrição ao uso de oximino-beta-lactâmico (especialmente ceftazidima) e um controle rígido das infecções com ênfase nos cuidados de barreira e lavagem das mãos. O intestino pode ser um reservatório de microrganismos que produzem ESBLs, assim, a descontaminação intestinal tem sido também usada para o controle de um surto na UTI (BRUN-BUISSON et al., 1989; PEÑA et al., 1998).

A avaliação dos tratamentos para o combate a infecções devido aos microrganismos que produzem ESBLs é complicada pela diversidade dos tipos dessa enzima e pela variedade de fatores que podem modificar sua expressão. Os resultados podem ser influenciados pelo tipo de infecção e dependendo se o paciente está efetivamente infectado ou apenas colonizado. Frequentemente o pacientes está infectado com patógenos múltiplos necessitando de múltiplos agentes antimicrobianos. Trocas significativas de uso de antibióticos também exercem uma pressão seletiva para novos microrganismos resistentes (JACOBY, 2000).

## CONCLUSÕES

Na era dos antibióticos, as  $\beta$ -lactamases mostraram ser extremamente adaptáveis. Apareceram em novos hospedeiros, mudaram sua expressão para níveis mais altos, alteraram sua susceptibilidade aos inibidores e aumentaram o leque de seus substratos. Os principais tipos moleculares das  $\beta$ -lactamases são hoje todos trazidos por plasmídeos conjugáveis ou transposons nos patógenos Gram-negativos, facilitando assim a disseminação da resistência aos beta-lactâmicos, mas também promovendo a co-seleção em relação a outros antibióticos.

As bactérias são capazes de evolução rápida em resposta à pressão seletiva exercida pelo uso generalizado de antibióticos, e assim as

mudanças continuadas observadas nas características das  $\beta$ -lactamases não devem ser uma surpresa.

### REFERÊNCIAS

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

ALDRIDGE, K. E. et al. Multicenter survey of the changing in vitro antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, and *Peptostreptococcus* species. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 45, p. 1238-1243, 2001.

AMBLER, R. P. The structure of  $\beta$ -lactamases. *Philos. Trans. R. Soc. London Ser.*, v. 27, p. 321-331, 1980.

BRUN-BUISSON, C. et al. Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli: study of an outbreak in an intensive care unit. *Ann. Intern. Med.*, v. 110, p. 873-881, 1989.

BUSH, K.  $\beta$ -lactamase inhibitors from laboratory to clinic. *Clin. Microbiol. Rev.*, v. 1, p. 109-123, 1988.

BUSH, K.; JACOBY, G. A.; MEDEIROS, A. A. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 39, p. 1211-1233, 1995.

CALDER, M. A. et al. The incidence and antibiotic susceptibility of *Branhamella catarrhalis* in respiratory infections. *Drugs*, v. 31, p. 11-16, 1986.

CHANOINE-NICOLAS, M. H. Impact of  $\beta$ -lactamases on the clinical use of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Intern. J. Antimicrob. Agents*, v. 7(S1), p. 21-26, 1996.

CHEN, H. Y. et al. National survey of susceptibility to antimicrobials amongst clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antimicrob. Chemother.*, v. 274, p. 639-644, 1995.

COUNDRON, P. E.; MOLAND, E. S.; SANDERS, C. C. Occorence and detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in members of the family Enterobacteriaceae at a Veterans Medical Centers: seek and you may find. *J. Clin. Microbiol.*, v. 35, p. 2593-2597, 1997.

De CHAMPS, et al. A case control study of an outbreak of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* strains producing CTX-1(TEM-3)  $\beta$ -lactamase. *J. Hosp. Infect.*, v. 18, p. 5-13, 1991.

DeFLAUN, M. F.; LEVY, S. B. Genes and their varied hosts. In: LEVY S. B., MILLER, R. V. Eds. Gene transfer in the environment. New York, McGraw Hill Publishing, 1989. p. 1-32

DOERN, G. V. et al. National collaborative study of the prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 32, p. 180-185, 1988.

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

HENQUELL, C. et al. Molecular characterization of 9 different types of mutants among 107 inhibitor-resistant TEM (IRT) from clinical isolates of *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 39, p. 427-430, 1995.

HONORÉ, N., CHANOINE-NICOLAS, M. H.; COLE, S. T. Regulation of enterobacterial cephalosporinase production in clinical isolates of *Enterobacter cloacae* is controlled by a regulatory gene that has been deleted from *Escherichia coli*. *EMBO*, v. 5, p. 3709-3714, 1989.

JACOBY, G. A.; BUSH, K. Amino acid sequences for TEM, SHV, amd OXA extend-spectrum and inhibitor resistant  $\beta$ -lactamases. Disponível em : <http://www.lahey.org/studies/webt.htm>

JACOBY, G. A. Desenvolvimento da resistência em patógenos Gram-negativos. Relatório especial de Hospital Practice “ Patógenos emergentes nas doenças infecciosas”, McGraw-Hill Company, 2000. p. 14-19.

JACOBY, G. A.; MEDEIROS, A. A. More extended spectrum  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 35, p. 1697-1704, 1991.

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

JARLIER, V. et al. Extended broad-spectrum  $\beta$ -lactamases conferring transferable resistance to newer  $\beta$ -lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev. Infect. Dis.*, v. 10, p. 67-78, 1988.

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

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

KÖNÖNEM, E. et al. Phylogenetic characterization and proposal of a new pigmented species to the genus *Prevotella*: *Prevotella pallens* sp. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, v. 48, p. 47-51, 1998.

LACEY, R. W. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* and streptococci. *Br. Med. Bull.*, v. 40, p. 77-83, 1984.

LEUNG, M.; SHANNON, K.; FRENCH, G. Rarity of transferable  $\beta$ -lactamase production by *klebsiella* species. *J. Antimicrob. Chemother.*, v. 39, p. 737-745, 1997.

LINDBERG, F.; NORMARK, S. Contribution of chromosomal  $\beta$ -lactam resistance in enterobacteria. *Rev. Infect. Dis.*, v. 8, p. 292-304, 1986.

LIU, P. Y. F.; et al. Survey of the prevalence of beta-lactamase amongst 1000 gram-negative bacilli isolated consecutively at the Royal London Hospital. *J. Antimicrobial Chemother.*, v. 30, p. 429-447, 1992.

LIVERMORE, D. M.  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin. Microbiol. Rev.*, v. 8, p. 557-584, 1995.

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

- LUCET, J. C.; et al. Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin. Infect. Dis.*, v. 22, p. 430-436, 1996.
- McGOWAN, J. E.; TENOVER, F. C. Control of antimicrobial resistance in the health care system. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, v. 11, p. 297-311, 1997.
- MEDEIROS, A. A. Evolution and dissemination of  $\beta$ -lactamases. *Clin. Infect. Dis.*, v. 24, p. 19-45, 1997.
- MONNET, D. L. et al. Evidence of interhospital transmission of extended-spectrum  $\beta$ -lactam resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States, 1986 to 1993. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, v. 18, p. 492-498, 1997.
- MONTELLI, A. C.; SADATSUNE, T. Antibioticoterapia para o clínico. *Sociedade Brasileira de Microbiologia*. Rio de Janeiro, p. 7, 2001.
- MOOSDEEN, F. Impact of  $\beta$ -lactamases on the clinical use of  $\beta$ -lactam antibiotics. In: *Viewpoints in Medicine, Countering Resistance due to  $\beta$ -lactamases*. Worthing: Cambridge Medical Publications, 1996. p. 6-11
- MURRAY, B. E.; MEDERSKI-SAMORAJ, B. Transferable  $\beta$ -lactamase: a new mechanism for in vitro penicillin resistance in *Streptococcus faecalis*. *J. Clin. Invest.*, v. 72, p. 1168-1171, 1983.
- NAKANO, V.; AVILA-CAMPOS, M. J. Survey of antimicrobial susceptibility patterns of the bacteria of the *Bacteroides fragilis* group isolated from the intestinal tract of children. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, v. 99, p. 319-324, 2004.
- PATERNSON, D. L.  $\beta$ -lactamases de amplo espectro. Relatório especial de Hospital Practice "Patógenos emergentes nas doenças infecciosas", McGraw-Hill Company, 2000. p. 22-27
- PEÑA, C. et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 42, p. 53-58, 1998.

PHILIPPON, A.; LABIA, R.; JACOBY, G. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 33, p. 1131-1136, 1989.

PHILIPPON, A.; ARLET, G.; LAGRANGE, P. H. Origin and impact of plasmid-mediated extend-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, v. 13, p. 517-529, 1994.

PIROTH, L. et al. Spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* are  $\beta$ -lactamase inhibitors of therapeutic value? *Clin. Infect. Dis.*, v. 27, p. 76-80, 1998.

QUINN, J. P. et al. Novel plasmid-mediate  $\beta$ -lactamase (TEM-10) conferring selective resistance to ceftazidime and aztreonam in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 33, p. 1451-1456, 1989.

RASMUSSEN, B. A.; BUSH, K. Carbapenem hydrolyzing  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 41, p. 223-232, 1997.

RICE, L. B. et al., Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 34, p. 2193-2199, 1990.

SCHIAPPA, D. A. et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. *J. Infect. Dis.*, v. 174, p. 529-536, 1996.

SUMMANEM, P.; BARON, E. J.; CITRON, D. M.; Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual. Belmont, CA, Star Publishing Co, 1993.

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

TENOVER, F. C.; HUGHES, J. M. The challenges of emerging infectious diseases: development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. *JAMA*, v. 275, p. 300-304, 1996.

VINCENT, J. L.; et al.. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. *JAMA*, v. 274, p. 639-644, 1995.

WEXLER, H. M.; MOLITORIS, D.; FINEGOLD, S. M. In vitro activity of gatifloxacin against 238 strains of anaerobic bacteria. *Anaerobe*, v. 7, p. 285-289, 2001.

WILLIAMS, J. D.  $\beta$ -lactamases and  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Inter. J. Antimicrob. Agents*, v. 12(S1), p. 3-7, 1999.

