

MICROBIOLOGIA CLÍNICA PARA O CONTROLE DE INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

Módulo 10 – Detecção dos Principais Mecanismos
de Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos pelo
Laboratório de Microbiologia Clínica



Capítulo 3:

Microrganismos multirresistentes de importância clínica e suas resistências intrínsecas e adquiridas

*Adriana Cardenas
Fernanda Esposito
Raquel Regina Bonelli
Jorge Luiz Mello Sampaio
Nilton Lincopan*

3.1 Introdução

A distribuição das bactérias é ubiqüitária na natureza, onde fazem parte da microbiota dos diversos hospedeiros e ecossistemas que integram a vida no planeta. A adaptação aos diferentes ambientes que podem colonizar é dependente do mosaico de genes intrínsecos e adquiridos que compõem o genoma bacteriano (cromossomo e plasmídeos), sendo que a recombinação de genes pode acontecer de forma espécie-inespecífica¹.

Em ambientes ou condições que propiciam a competitividade entre as bactérias para seleção/estabelecimento do seu nicho ecológico, algumas espécies se perpetuam graças à produção de metabólitos secundários com atividade antibacteriana (sejam antimicrobianos ou bacteriocinas) que exercem uma pressão seletiva. Portanto, na natureza, fungos e bactérias que produzem compostos antimicrobianos são intrinsecamente resistentes a eles, uma vez que carregam os genes que codificam esse mecanismo de resistência específico¹.

Por outro lado, a versatilidade genética das bactérias permite que muitas espécies incorporem genes de resistência necessários para subsistir em ambientes com alta pressão seletiva. Consequentemente, a interação entre espécies clinicamente importantes e bactérias intrinsecamente resistentes, presentes na natureza, tem favorecido os processos de recombinação genética, resultando na emergência e disseminação de patógenos resistentes aos antimicrobianos comercialmente disponíveis¹.

Nos anos 80, a introdução e o uso massivo das cefalosporinas de amplo espectro, estáveis à degradação por β -lactamases TEM-1 e SHV-1, contribuíram para a seleção de isolados que albergavam mutações nos genes bla_{TEM-1} , bla_{TEM-2} e bla_{SHV-1} , as quais deram

origem às novas variantes de β -lactamases, com alterações conformacionais no seu sítio catalítico e expansão do espectro de atividade. Essas variantes passaram a hidrolisar as cefalosporinas de amplo espectro e monobactâmicos e, por essa razão, foram denominadas β -lactamases de espectro estendido (“Extended-Spectrum β -lactamase” – ESBLs). Paralelamente, a versatilidade genética dessas espécies também favoreceu a aquisição de genes codificadores de ESBLs, a partir de espécies intrinsecamente resistentes às cefalosporinas como *Kluyvera* spp². De fato, tem sido demonstrado que a origem de variantes de ESBLs do tipo CTX-M, amplamente disseminadas em *K. pneumoniae* e *E. coli*, foi a partir de *Kluyvera ascorbata*, *Kluyvera cryocrescens*, e *Kluyvera georgiana*, onde a mobilização de genes *bla*_{KLU} (intrínsecos em *Kluyvera* spp. e precursores dos genes *bla*_{CTX-M}) para plasmídeos, provavelmente foi mediada por elementos genéticos móveis do tipo *ISEcp1*².

Atualmente, o uso massivo de carbapenêmicos e polimixinas tem contribuído para o surgimento de linhagens de *E. coli* e *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemases (majoritariamente KPC-2) e resistentes às polimixinas, pela aquisição de mutações ou genes que codificam para a produção de fosfoetanolamina transferases, como *mcr-1*³. A incorporação de genes *bla*_{CTX-M} e *bla*_{KPC-2} no cromossomo dessas bactérias tem sido um evento cada vez mais frequente, suportando a teoria de que o fenômeno da resistência intrínseca em bactérias clinicamente significantes pode ser uma característica própria da evolução bacteriana e exposição contínua aos antimicrobianos².

O perfil de resistência apresentado por uma determinada espécie bacteriana tem dado origem a critérios interpretativos de multirresistência (MDR), resistência extrema (XDR) e pan-resistência (PDR). MDR se define quando uma espécie apresenta resistência a antimicrobianos pertencentes a três ou mais diferentes classes (ex., β -lactâmicos, aminoglicosídeos, quinolonas, sulfas, tetraciclinas, dentre outras). Já uma espécie bacteriana extensivamente resistente pode apresentar sensibilidade apenas a antimicrobianos pertencentes, no máximo, a duas classes; enquanto uma espécie bacteriana pan-resistente, pode apresentar resistência a todos os agentes antibacterianos disponíveis, pertencentes às diferentes classes⁴.

Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) (5) publicou uma lista de “patógenos prioritários” resistentes aos antimicrobianos para pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos, na qual se incluem 12 famílias de bactérias que ameaçam a saúde humana (Quadro 1). O grupo de prioridade crítica inclui bactérias multirresistentes que têm importância clínica principalmente em hospitais, casas de repouso, e em pacientes submetidos a processos invasivos, cateterização, e/ou ventilação mecânica. Nesse grupo de patógenos se incluem *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacterales*, tais como *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp. e *Morganella* spp. Tais

bactérias podem produzir infecções graves como bacteremia, sepse e pneumonia e estão associadas a elevados índices de morbidade e mortalidade.

Quadro 1. Patógenos prioritários resistentes aos antimicrobianos (OMS, 2017)⁵.

Prioridade 1: CRÍTICA	• <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente aos carbapenêmicos • <i>Enterobacterales</i>* resistente aos carbapenêmicos, às cefalosporinas de terceira geração
Prioridade 2: ELEVADA	• <i>Enterococcus faecium</i> resistente à vancomicina • <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (oxacilina), com sensibilidade intermediária ou resistência à vancomicina • <i>Helicobacter pylori</i> resistente à claritromicina • <i>Campylobacter</i> spp. resistente às fluoroquinolonas • <i>Salmonella</i> spp. resistente às fluoroquinolonas • <i>Neisseria gonorrhoeae</i> resistente às cefalosporinas e às fluoroquinolonas
Prioridade 3: MÉDIA	• <i>Streptococcus pneumoniae</i> não sensível à penicilina • <i>Haemophilus influenzae</i>, resistente à ampicilina • <i>Shigella</i> spp. resistente às fluoroquinolonas

* *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp. e *Morganella* spp.

3.2 Resistência intrínseca

Para algumas espécies bacterianas, a resistência intrínseca é uma característica natural mediada pela presença de um gene específico que confere a expressão do mecanismo de resistência, ou decorrente da composição estrutural, ou metabolismo da bactéria (Tabela 1 e Tabela 2). De fato, nas bactérias Gram-negativas, a própria membrana externa, aniônica e de alta hidrofobicidade, pode ser uma barreira física para alguns antimicrobianos que possuem uma estrutura físico-química de natureza aniônica ou altamente hidrofílica. Por outro lado, alguns antimicrobianos, como as polimixinas catiônicas (colistina e polimixina B), se ligam por interação eletrostática a seu alvo, a membrana externa (lipídeo A) presente em bactérias Gram-negativas. Portanto, bactérias Gram-positivas são intrinsecamente resistentes às polimixinas. Da mesma forma, pelo tipo de estrutura química, bactérias Gram-negativas são intrinsecamente resistentes aos glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina), já que são moléculas excessivamente grandes para penetrarem a membrana externa⁶.

Bactérias anaeróbias estritas apresentam resistência intrínseca aos aminoglicosídeos devido ao fato de que esses antimicrobianos requerem transporte ativo de elétrons para serem captados pelas células, portanto, em condições anaeróbias estritas, as moléculas de aminoglicosídeo podem não ser absorvidas pela bactéria⁶.

O conhecimento da resistência intrínseca apresentada por algumas espécies bacterianas pode ser utilizado para confirmar a identificação prévia de uma espécie, assim como pode ser a base para a preparação de meios de culturas seletivos.

Tabela 1. Resistências intrínsecas em bactérias Gram-negativas de importância clínica (adaptado do documento do EUCAST)⁷

Bactéria	Resistências intrínsecas
Complexo <i>Acinetobacter baumannii</i> / <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	Ampicilina, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, aztreonam, cefalosporinas 1ª geração, ertapenem, trimetoprima, cloranfenicol, fosfomicina
<i>Aeromonas</i> spp.	Ampicilina, amoxicilina
<i>Bacteroides</i> spp.	Penicilina, ampicilina, aminoglicosídeos
Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>	Ampicilina, amoxicilina, ticarcilina, piperacilina, amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina/sulbactam, cefalosporinas 1ª geração, ertapenem, colistina, polimixina B, aminoglicosídeos, fosfomicina
<i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Campylobacter coli</i>	Trimetoprima
<i>Citrobacter freundii</i>	Ampicilina, amoxicilina, amoxicilina/clavulânico, ampicilina/sulbactam, cefalosporinas 1ª geração, cefuroxima, ceftioxima
<i>Citrobacter koseri</i> , <i>Citrobacter diversus</i> <i>Citrobacter amalonaticus</i> (grupo)	Ampicilina, amoxicilina, ticarcilina
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	Todos os β -lactâmicos com exceção da piperacilina/tazobactam
<i>Enterobacterales</i>	Penicilina G, glicopeptídeos, macrolídeos, clindamicina, linezolida, estreptograminas (quinupristina/dalfopristina), mupirocina
<i>Enterobacter</i> spp.	Ampicilina, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefalosporinas 1ª geração, ceftioxima
<i>Haemophilus influenzae</i>	Penicilina G, eritromicina, clindamicina
<i>Hafnia alvei</i>	Ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina/sulbactam, cefalosporinas 1ª geração, cefamicinas (ceftioxima)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. variicola</i> , <i>K. oxytoca</i>	Ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina
<i>Klebsiella aerogenes</i>	Ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina/sulbactam, cefalosporinas 1ª geração, cefamicinas (ceftioxima)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Trimetoprima, lincosamidas, cefalosporinas 1ª e 2ª gerações
<i>Morganella morganii</i>	Ampicilina, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefalosporinas 1ª geração, cefuroxima, colistina, polimixina B, nitrofurantoína, tetraciclina, tigeciclina
<i>Neisseria</i> spp.	Lincosamidas, colistina, polimixina B
<i>Providencia</i> spp.	Ampicilina, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefalosporinas 1ª geração, gentamicina, netilmicina, tobramicina, colistina, polimixina B, nitrofurantoína, tetraciclina, tigeciclina
<i>Proteus mirabilis</i>	Colistina, polimixina B, nitrofurantoína, tetraciclina, tigeciclina
<i>Proteus vulgaris</i>	Ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas 1ª geração, cefuroxima, colistina, polimixina B, nitrofurantoína, tetraciclina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampicilina, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina/sulbactam, cefalosporinas 1ª e 2ª gerações, cefotaxima, ceftioxima, ertapenem, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, trimetoprima, tetraciclina (tigeciclina)
<i>Raoultella</i> spp.	Ampicilina, ticarcilina
<i>Salmonella</i> spp.	Cefuroxima e aminoglicosídeos (ativo <i>in vitro</i> , mas não ativo <i>in vivo</i>)
<i>Serratia</i> spp.	Ampicilina, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina/sulbactam, cefalosporinas 1ª geração, cefuroxima, ceftioxima, colistina
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Todos os β -lactâmicos, aminoglicosídeos, trimetoprima, fosfomicina
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina, cefalosporinas 1ª geração

Tabela 2. Resistências intrínsecas em bactérias Gram-positivas de importância clínica (adaptado de EUCAST)⁷

Bactéria	Resistência intrínseca
Todas as Gram-positivas	Aztreonam, colistina, ácido nalidíxico
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Ácido fusídico, ceftazidima e fosfomicina
<i>Streptococcus</i> spp.	Aminoglicosídeos*, ceftazidima
<i>Enterococcus faecium</i>	Carbenicilina, ticarcilina, oxacilina, todas as cefalosporinas aminoglicosídeos*, macrolídeos, mupirocina, clindamicina, trimetoprima, sulfametoxazol
<i>Enterococcus faecalis</i>	Carbenicilina, ticarcilina, oxacilina, todas as cefalosporinas aminoglicosídeos*, macrolídeos mupirocina, clindamicina, trimetoprima, sulfametoxazol, estreptograminas (quinupristina/dalfopristina)
<i>Enterococcus gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>	Vancomicina, carbenicilina, ticarcilina, oxacilina, todas as cefalosporinas, aminoglicosídeos*, mupirocina, clindamicina, trimetoprima, sulfametoxazol, estreptograminas (quinupristina/dalfopristina)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Cefalosporinas de 3ª geração, fluoroquinolonas
<i>Clostridium</i> spp. <i>Clostridioides difficile</i>	Aminoglicosídeos

*Baixo grau de resistência. Combinações de aminoglicosídeos com inibidores da parede celular (penicilinas e glicopeptídeos) são sinérgicas e bactericidas contra isolados que são sensíveis aos inibidores da parede celular e não apresentam alto grau de resistência aos aminoglicosídeos

3.3 Resistência adquirida

3.3.1 *Staphylococcus* spp.

Bactérias do gênero *Staphylococcus* compõem a microbiota de seres humanos e animais, habitando pele e mucosas. São patógenos oportunistas e estão associados a infecções brandas, tais como infecções de pele e intoxicações alimentares, mas também podem causar infecções graves, potencialmente fatais, como pneumonias, bacteremias e infecções relacionadas a dispositivos médicos invasivos. Dentre as espécies, *Staphylococcus aureus* é a mais patogênica por possuir uma diversidade de fatores de virulência⁸.

Em *Staphylococcus* spp., o mecanismo de resistência mais importante para os β -lactâmicos está relacionado com a resistência a oxacilina/meticilina mediada pelo gene *mecA*, o que se traduz em resistência a todos os β -lactâmicos, com exceção das novas cefalosporinas ceftobiprole e ceftarolina (Tabela 3). O gene *mecA* codifica uma proteína ligadora de penicilina (“Penicillin-binding Protein” – PBP) alterada, a PBP2a, que apresenta baixa afinidade pelos β -lactâmicos, mas que preserva sua atividade de transpeptidase. Assim, é possível manter a síntese adequada da parede celular de *Staphylococcus* spp., mesmo na presença de β -lactâmicos^{8,9}.

Os pontos de corte para interpretar essa resistência, assim como os métodos de avaliação, variam segundo a espécie: *S. aureus*, *Staphylococcus pseudintermedius* (de importância em medicina veterinária) e *Staphylococcus schleiferi*, *Staphylococcus epidermidis* ou as demais espécies coagulase negativa^{7,10}.

Para macrolídeos, lincosamidas e estreptogramina B (MLS_B), o mecanismo de resistência mais prevalente é a produção de metilases mediadas por genes *erm*. Para fluoroquinolonas, mutações pontuais em topoisomerasas, e a expressão de bombas de efluxo como NorA, são os principais mecanismos de resistência⁹.

Para glicopeptídeos (vancomicina, teicoplanina) têm sido descritas cepas de *S. aureus* com sensibilidade intermediária (*Glycopeptide-Intermediate Staphylococcus aureus* – GISA), expressa de forma homogênea ou heterogênea, através de um complexo mecanismo que envolve o espessamento da parede celular bacteriana e a produção de terminais D-alanil-D-alanina (D-Ala-D-Ala) livres. O alto grau de resistência aos glicopeptídeos (“Glycopeptide-Resistant *Staphylococcus aureus*” – GRSA ou “Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*” – VRSA) relaciona-se à síntese de precursores de peptidoglicano contendo o D-Ala-D-Lac, ao invés da composição constitutiva D-Ala-D-Ala. Essa substituição do aminoácido alanina por lactato é codificada pelo gene *vanA*, localizado em transposons presentes em plasmídeos conjugativos⁹.

Para oxazolidinonas, tais como a linezolida, a resistência está associada a mutações nos genes que codificam porções específicas no RNAr, alterações nesse sítio causadas por genes plasmidiais ou, mais recentemente, pela presença de proteínas da família ARE ABC-F (*poxA*)¹¹.

Tabela 3. Fenótipos e mecanismos de resistência em *Staphylococcus* spp.^{9,11}

Antimicrobiano						Mecanismo de resistência	Incidência
β-lactâmicos							
PEN	OXA	AMP	AMC	CFO			
S	S	S	S	S		Sensível	Baixa
R	S	R	S	S		Penicilinase	Muito alta
R ¹	R ¹	R ¹	R ¹	R ¹		PBP2a (<i>mecA</i>)	Alta
Macrolídeos-Lincosamidas-Estreptograminas (MLS)							
ERI	AZI	SPI	CLD	STG _B	STG _A		
S	S	S	S	S	S	Sensível	Alta
R	R	R	R	R	S	Metilase RNAr 23S (<i>ermA</i> , <i>ermC</i>): cMLS _B	Moderada
R	R	S/R	S/R	S/R	S	Metilase RNAr 23S (<i>ermA</i> , <i>ermC</i> , <i>ermY</i>): iMLS _B ²	Baixa
I/R	I/R	S	S	S/R	S	Bomba de efluxo (<i>msrA</i> , <i>msrB</i> , <i>mphC</i> , <i>erpA</i>): M, MS	Baixa
S	S	S	S/I/R	S	S	Inativação (<i>inuA</i> , <i>inuB</i> , <i>inuC</i>)	Muito baixa
S	S	S	S/I/R	S	I/R	Modificação do alvo (<i>cfr</i>) ³	Muito baixa
S	S	S	S	S	R	Inativação (<i>vatA</i> , <i>vatB</i> , <i>vatC</i>) Bomba de efluxo (<i>vgaA</i> , <i>vgaB</i>)	Muito baixa
S	S	S	S	R	S	Inativação (<i>vgbA</i> , <i>vgbB</i>)	Muito baixa
Oxazolidinonas							
LZD							
R						Mutações em L3 e RNAr 23S	Muito baixa
R						Alteração no sítio de ação (<i>cfr</i>)	Muito baixa
R						Proteína da família ARE ABC-F (<i>poxA</i>)	Muito baixa
Aminoglicosídeos*							
STR	GEN	TOB	AMI	CAN	NET		
S	S	S	S	S	S	Sensível	Alta
S	R	R	R	R	R	Inativação enzimática [AAC(6'), APH(2'')]	Moderada (alta em MRSA)
S	S	S	S/R	R	S	Inativação enzimática [APH(3')-III]	Baixa
R	S	S	S	S	S	Inativação enzimática [ANT(6)]	Baixa
R	S	S	S/R	R	S	Inativação enzimática [ANT(6) + APH(3')-III]	Baixa
Glicopeptídeos Lipopeptídeos							
VAN	TEI	DAP					
S	S	S				Sensível	Alta
I/R	I/R	S				<i>vanA</i>	Muito baixa
R	R	R				Mutações em <i>mprF</i> e <i>walK</i> , e no operon <i>dltABCD</i> (mudança de carga e repulsão eletrostática)	Muito baixa
Tetraciclínas							
TET	DOX						
R	R					Bomba de efluxo (<i>tetK</i> , <i>tetL</i>) Proteína de proteção ribossomal (<i>tetM</i> , <i>tetO</i>)	Baixa/ Moderada

AMC, amoxicilina/ácido clavulânico; AMI, amikacina; AMP, ampicilina; AZI, azitromicina; CLD, clindamicina; DAP, daptomicina; DOX, doxiciclina; ERI, eritromicina; CFO, ceftoxitina; GEN, gentamicina; CAN, kanamicina; LZD, linezolidina; NET, netilmicina; OXA, oxacilina; PEN, penicilina; SPI, espiramicina; STG_A, estreptogramina grupo A (dalfonopristina); STG_B, estreptogramina grupo B (quinopristina); STR, estreptomicina; TEI, teicoplanina; TET, tetraciclina; TOB, tobramicina; VAN, vancomicina.

¹Cepas de estafilococos resistentes à oxacilina ou ceftoxitina devem ser consideradas resistentes para todos os β-lactâmicos, com exceção ao ceftazidim e ceftazolidim.

²Em cepas com fenótipo MLS_B induzível (iMLS_B) a eritromicina induz o mecanismo de resistência conferindo resistência a todos os antimicrobianos MLS_B.

³A expressão do gene *cfr* confere resistência aos fenicóis, lincosamidas, oxazolidinonas, pleuromutilinas (tiamulina e valnemulina) e estreptogramina A.

* Há uma diversidade grande de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos. A tabela apresenta apenas alguns exemplos.

3.3.2 *Enterococcus* spp.

Enterococcus spp. fazem parte da microbiota intestinal de animais e seres humanos, bem como do ambiente. As duas espécies mais importantes, *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*, são frequentemente associadas a diferentes infecções em animais e seres humanos imunocomprometidos, tais como endocardites, bacteremia, sepse, infecções do trato urinário, infecção de sítio cirúrgico e, mais raramente, meningites. Outras espécies como *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus* e *Enterococcus durans* são clinicamente de menor importância¹².

Em *Enterococcus* spp. o principal mecanismo de resistência aos β -lactâmicos está relacionado a mutações nos genes que codificam PBPs, especificamente do tipo PBP5, que têm baixa afinidade pelos antimicrobianos desta classe (Tabela 4). Como consequência dessas mutações, todos os *Enterococcus* spp. apresentam resistência de alto nível às penicilinas semissintéticas e à maioria das cefalosporinas^{13,14}. Adicionalmente, alguns isolados de *Enterococcus* spp. também podem produzir uma β -lactamase idêntica à β -lactamase estafilocócica, porém, devido ao baixo nível de produção, ela não pode ser detectada por testes de sensibilidade de rotina, como métodos de diluição ou difusão. Para sua detecção, em casos de suspeita, é possível utilizar: i) discos de nitrocefina; ou ii) discos de ampicilina e ampicilina-sulbactam, onde o teste é interpretado como positivo quando há um aumento de ≥ 4 mm no halo de inibição de ampicilina-sulbactam^{7,10}.

No caso de macrolídeos, lincosamidas e estreptogramina B (MLS_B), dentre os mecanismos de resistência mais prevalentes estão a expressão de metilases mediadas por genes *erm*, e expressão de bombas de efluxo mediadas pelo gene *lsa*. Para fluoroquinolonas, mutações pontuais nos genes *parC* e *gyrA* resultam em alterações no sítio alvo de topoisomerasas. Por outro lado, a expressão de bombas de efluxo, mediadas pelo gene *norA*, também pode contribuir para a resistência a este tipo de antibacterianos¹⁴.

Para oxazolidinonas (linezolida), a aquisição do gene *cfr* e mutações no domínio V da subunidade 23S do ribossomo são apontados como principais mecanismos de resistência¹¹. No caso dos lipopeptídeos (daptomicina), os principais mecanismos de resistência são associados a mutações nos genes *liaF*, *gdpD* e *cls*, que estão relacionadas ao reparo do dano causado pelo lipopeptídeo na célula bacteriana¹⁵. Novos genes de resistência, mediados por plasmídeo, o *optrA* e *poxA*, foram identificados em isolados de *E. faecalis* e *E. faecium* resistentes à linezolida e à tedizolida. Eles codificam um transportador ABC que confere resistência a oxazolidinonas e fenicóis. Além disso, *poxA* caracteriza sensibilidade diminuída às tetraciclinas^{16,17}.

Tabela 4. Fenótipos e mecanismos de resistência aos antimicrobianos em *Enterococcus* spp.¹²⁻¹⁹

Antimicrobianos						Mecanismo de Resistência	Incidência
β-lactâmicos							
PEN	AMP	AMC	IMP				
S	S	S	S			Sensível	Alta (<i>E. faecalis</i>) Moderada (<i>E. faecium</i>)
R	R	R	R			Alteração ou superprodução de PBP5	Muito baixa (<i>E. faecalis</i>) Alta (<i>E. faecium</i>)
R	R	S ^a	S			β-lactamase	Muito baixa
Macrolídeos-Lincosamidas-Estreptograminas (MLSs)							
ERI	AZI	SPI	CLD	STG _A	STG _B		
S	S	S	S (R)	S	S	Sensível	Moderada/baixa
R	R	R	R	S	R	Metilase RNAr 23S (<i>ermB</i>): MLS _B	Alta
R	R	R	R	R	R	Metilase RNAr 23S (<i>ermB</i>): MLS _{A/B} + inativação enzimática (<i>vatD</i> e <i>vatE</i>)	Baixa (<i>E. faecium</i>) ^b
I/R	I/R	S	S	S	S	Bomba de efluxo (<i>mef</i>)	Muito baixa
Aminoglicosídeos							
STR	GEN	TOB	AMI	CAN	NET		
S	S	S	S	S	S	Sensível	Alta
R	S	S	S	S	S	Inativação enzimática [ANT(6'), ANT(3'')] ou mutação ribossomal	Alta
S	S	S	S/R	R	S	Inativação enzimática [APH(3')-III]	Moderada
R	S	S	S/R	R	S	Inativação enzimática [ANT(6') + APH(3')-III]	Moderada
S	R	R	S/R	R	R	Inativação enzimática [AAC(6'), APH(2'')]	Alta/moderada
S	S	R	S	R	R	Inativação enzimática [AAC(6')-Ii e variantes]	Intrínseca em <i>E. faecium</i> , <i>E. durans</i> , <i>E. hirae</i> ^c
S	R	R	S	R	R	Inativação enzimática [APH(2'')-Ib, APH(2'')-Id, APH(2'')-Ie]	Muito baixa
S	R	R	S	R	S	Inativação enzimática [APH(2'')-Ic]	Muito baixa
Glicopeptídeos							
VAN	TEI						
S	S					Sensível	Alta
R	R					<i>vanA</i>	Moderada (todas as espécies)
I/R	S					<i>vanB</i> ^d	Baixa (<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>E. durans</i> , <i>E. gallinarum</i>)
I/R	S					<i>vanD</i> , <i>vanE</i> , <i>vanG</i> , <i>vanL</i>	Muito baixa (<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>)
R	S					<i>vanM</i>	Muito baixa (<i>E. faecium</i>)
S/I/R	S					<i>vanC</i> -1 ^e	Intrínseco em <i>E. gallinarum</i>
S/I/R	S					<i>vanC</i> -2 ^e	Intrínseco <i>E. casseliflavus</i>
S/I/R	S					<i>vanC</i> -3 ^e	Intrínseco <i>E. flavescens</i>
Lipopeptídeos							
DAP							

Antimicrobianos						Mecanismo de Resistência	Incidência
S						Sensível	Alta
R						Alteração de carga e repulsão de DAP [mutações em <i>yvcRS</i> , <i>oatA</i> , <i>liaFSR</i> e/ou gene <i>cls</i> (cardiolipina sintetase)]	Muito baixa
Oxazolidinonas							
LNZ							
S						Sensível	Alta
R						Metiltransferase (<i>cfr</i>) e/ou mutações no RNAr 23S	Muito baixa
R						Proteína da família ARE ABC-F (<i>poxtA</i> e <i>optrA</i>)	Muito baixa

AMC, amoxicilina/ácido clavulânico; AMI, amikacina; AMP, ampicilina; AZI, azitromicina; CLD, clindamicina; DAP, daptomicina; ERI, eritromicina; GEN, gentamicina; IMP, imipenem; CAN, canamicina; LNZ, linezolida; NET, netilmicina; PEN, penicilina; SPI, espiramicina; STGA, estreptogramina grupo A; STGB, estreptogramina grupo B; STR, estreptomicina; TEL, teicoplanina; TOB, tobramicina; VAN, vancomicina.

^aA confirmação deste fenótipo requer a detecção de β -lactamase utilizando nitrocefina.

^b*E. faecalis* é intrinsecamente resistente às estreptograminas (quinupristina/dalfopristina).

^cVariantes do gene *aac(6)-II* tem sido identificados em *E. faecium*, *E. hirae* e *E. durans*.

^dCepas com fenótipo VanB são sensíveis à teicoplanina, mas o uso de teicoplanina para tratamento de infecções associadas não é recomendado.

^ePara cepas com Concentração Inibitória Mínima (CIM) baixas para vancomicina, a detecção do gene *vanC* é recomendável, assim como o teste de motilidade (positiva para as espécies *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* e *E. flavescens*).

O fenótipo de resistência de maior importância clínica entre os *Enterococcus* spp. é a resistência aos glicopeptídeos, especialmente à vancomicina ("Vancomycin-Resistant *Enterococci*" – VRE). Essa resistência, conforme descrito para VRSA, está associada à alteração na biossíntese dos precursores de peptideoglicano, mediada pelos genes *van*, especialmente *vanA* e *vanB*, conforme detalhado no Quadro 2. Esse quadro apresenta os fenótipos mais comuns de resistência à vancomicina, VanA, VanB, VanC, VanD e VanE, e suas características genéticas. Além desses, existem outros fenótipos menos comuns, associados aos genes *vanG*, *vanH*, *vanL*, *vanM*, *vanN*. Dependendo do gene associado, haverá a substituição de D-Ala-D-Ala por D-Ala-D-Lac ou D-Ala-D-Ser na formação do peptidoglicano^{18,19}. Os dipeptídeos terminados em lactato ou serina têm baixa afinidade pela vancomicina, impedindo sua ligação ao sítio-alvo, levando à resistência.

Quadro 2. Fenótipos e genótipos de resistência aos glicopeptídeos mais comuns em *Enterococcus* spp.^{12,14,18}

Espécie envolvida	Fenótipo ($\mu\text{g/mL}$)		Genótipo	Expressão
	Vancomicina	Teicoplanina		
<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	64	16	<i>vanA</i>	Induzível (plasmidial)
<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	4	0,5 – 1	<i>vanB</i>	Induzível (plasmidial)
<i>E. gallinarum</i>	2 – 32	0,5 – 1	<i>vanC1</i>	Constitutiva
<i>E. casseliflavus</i>	4 – 16	0,5 – 1	<i>vanC2</i>	Constitutiva
<i>E. gallinarum</i>	4 – 16	0,5 – 1	<i>vanC3</i>	Constitutiva
<i>E. faecalis</i>	64 – 128	4 – 8	<i>vanD</i>	Não determinado
<i>E. faecium</i>	16	0,5 – 1	<i>vanE</i>	Não determinado

3.3.3 *Streptococcus* spp.

Dentre todas as espécies do gênero *Streptococcus*, as de maior importância clínica são *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus agalactiae*. Enquanto os estreptococos β -hemolíticos, *S. pyogenes* e *S. agalactiae* apresentam virtualmente 100% de sensibilidade aos β -lactâmicos, a resistência (plena ou intermediária) às penicilinas em *Streptococcus pneumoniae* ocorre em frequência variável e representa um desafio no tratamento das infecções por esse patógeno. O principal mecanismo de resistência aos β -lactâmicos está relacionado a mutações nos genes codificadores de PBPs, associados com a expressão do gene *murM* (Tabela 5). O nível de resistência pode variar de acordo com o tipo de mutação presente em cada isolado; entretanto, um único isolado pode apresentar diferentes mutações nos genes codificadores das PBPs, gerando genes mosaico, resultando em uma diminuição das opções terapêuticas. No gênero, ainda não existem relatos de resistência às cefalosporinas de quinta geração (ceftobiprol e ceftarolina)²⁰.

No caso dos macrolídeos, lincosamidas e estreptogramina B (MLS_B), os principais mecanismos de resistência estão relacionados com a expressão de metilases mediadas por genes *erm*; e expressão de bombas de efluxo codificadas por genes *mef* (Tabela 5)²⁰.

Para fluoroquinolonas, mutações pontuais nos genes codificadores de topoisomerase, principalmente em *parC* e *gyrA*, são comuns. Já para glicopeptídeos, o principal mecanismo de resistência está relacionado à uma mutação que leva à perda da função do gene *vncS*, um gene codificador de histidina-quinase²⁰.

Tabela 5. Fenótipos e mecanismos de resistência aos antimicrobianos em *Streptococcus pneumoniae*²⁰

Antimicrobianos					Mecanismo de Resistência	Incidência
β-lactâmicos Concentração Inibitória Mínima – CIM (μg/mL) e disco-difusão						
PEN	CTX	OXA (disco 1 μg, mm)				
≤0,06	S	<0,5	S	>20	Sensível	Alta
0,12–1	I	<0,5	S	<19	Alterações PBP 1a, 2x, 2b e MurM	Moderada/Alta
≥2	R	<0,5	S	<19		Baixa
≥2	R	1/>2	I/R	<19		Baixa
0,12–0,5	I	>4	R	<19	Alterações PBP 1a, 2x (Thr550Ala), 2b e MurM	Muito baixa
Macrolídeos-Lincosamidas-Estreptograminas						
ERI	AZI	SPI	CLD	STR _B		
S	S	S	S	S	Sensível	Alta
R	R	R	R	R	Metilase rRNA 23S (<i>ermB</i>): cMLS _B	Moderada
R	R	S/R	S/R	R/S	Metilase rRNA 23S (<i>ermB</i>): iMLS _{Ba}	Baixa
R	R	S/R	S/R	R/S	Metilase rRNA 23S (<i>ermA</i>): iMLS _B , cMLS _B	Muito baixa
I/R	I/R	S	S	S	Bombas de efluxo (<i>mefE</i>)	Baixa

AZI, azitromicina; CLD: clindamicina; CTX, cefotaxima; ERI, eritromicina; OXA, oxacilina; PEN, penicilina; SPI, espiramicina; STGA, estreptogramina grupo A; STGB, estreptogramina grupo B.

^aEm cepas com fenótipo MLS_B induzível (iMLS_B) a eritromicina induz resistência a todos os antimicrobianos do grupo MLS_B.

3.3.4 Enterobacterales

A ordem *Enterobacterales* engloba bacilos Gram-negativos pertencentes às famílias *Enterobacteriaceae*, *Morganellaceae*, *Yersiniaceae*, dentre outras. Essa ordem é um grupo heterogêneo de bacilos Gram-negativos que têm grande relevância clínica, estando associados a uma diversidade de infecções relacionadas aos cuidados com a saúde ou comunitárias. Tais bactérias podem apresentar fenótipos de multirresistência aos antimicrobianos, associados a diversos mecanismos de resistência²¹.

O principal mecanismo de resistência aos β-lactâmicos e aminoglicosídeos entre *Enterobacterales* é a produção de enzimas específicas que têm a capacidade de alterar a estrutura do antimicrobiano, resultando em sua inativação. Para β-lactâmicos, a alteração química é resultante de um processo de hidrólise do anel β-lactâmico mediado por β-lactamases, secretadas no espaço periplásmico. Para aminoglicosídeos, a modificação química é mediada por transferases que catalisam a O-acetilação, N-acetilação, O-fosforilação, O-nucleotidilação ou O-glicosilação de resíduos que compõem a estrutura do antimicrobiano⁶.

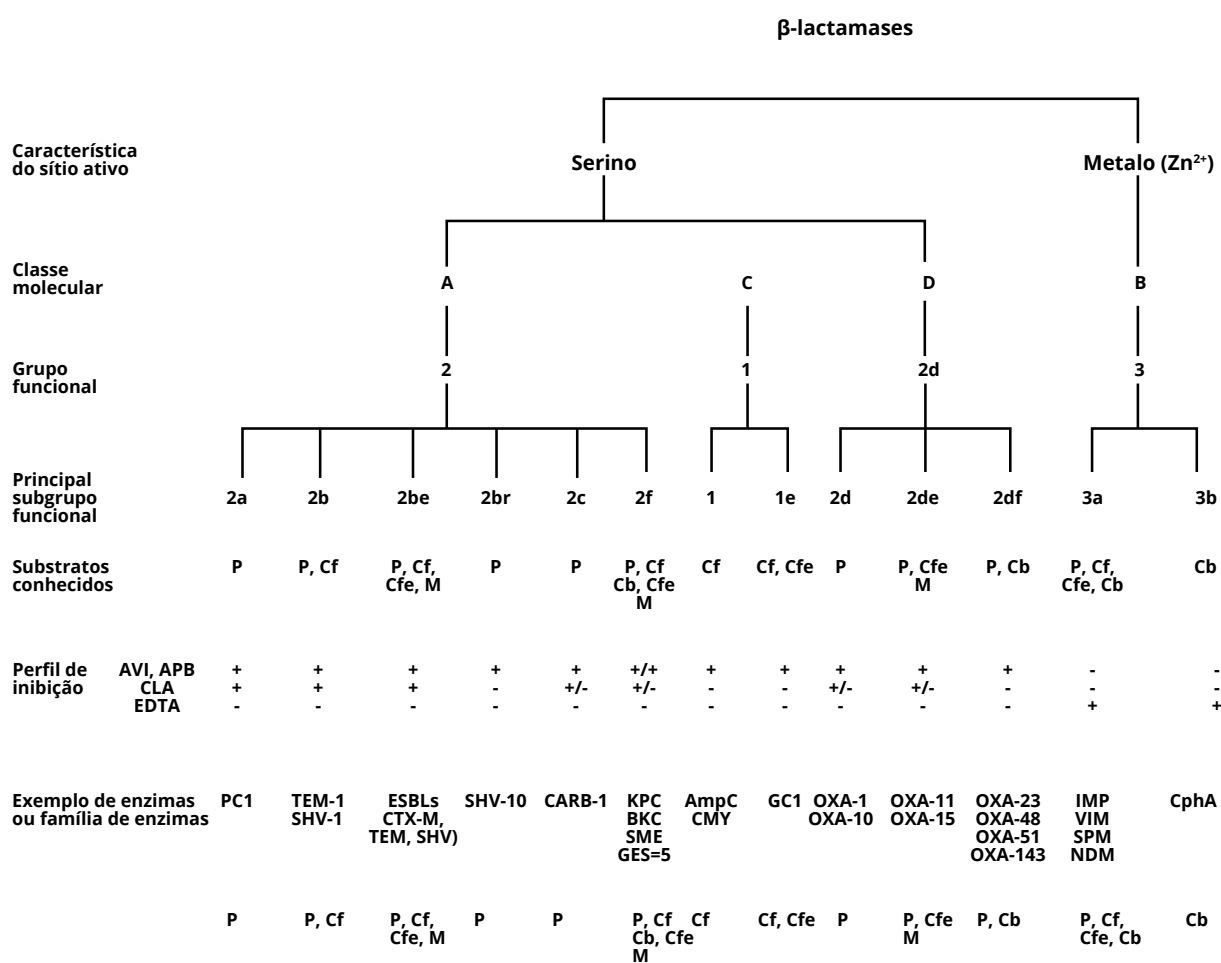
Por outro lado, a resistência às fluoroquinolonas e polimixinas está relacionada principalmente a mutações pontuais no cromossomo, sendo frequentemente decorrentes da pressão seletiva devido à administração incorreta do antimicrobiano. Adicionalmente, a aquisição de genes carregados por plas-

mídeos tem conferido a capacidade de produzir enzimas modificadoras do alvo (ribossomo), ou proteínas alostéricas que protegem o sítio de ligação das topoisomerases⁶.

⇒ **β -lactâmicos e β -lactamases**

Os β -lactâmicos constituem um dos grupos de antimicrobianos mais utilizados na clínica, sendo composto por 4 subclasses: i) penicilinas; ii) cefalosporinas; iii) monobactâmicos; e iv) carbapenêmicos. Essa classe de antimicrobianos possui ação bactericida, já que inibem a síntese do peptideoglicano, causando instabilidade de membrana e consequente morte celular⁶.

Em bactérias Gram-negativas, o principal mecanismo de resistência aos β -lactâmicos é a produção de β -lactamases classificadas de acordo com as características moleculares, sendo subdivididas em: i) classificação simples, ii) classificação baseada na similaridade na sequência de aminoácidos, iii) classe molecular, que é composta por quatro grupos (A, B, C e D), apresentando diferentes níveis evolutivos; iv) estrutura molecular; v) sequência de nucleotídeos; e vi) de acordo com as características funcionais baseadas no perfil de substrato, susceptibilidade a inibidores, características físicas como ponto isoelétrico, e peso molecular (Figura 1)²².



CLA, ácido clavulânico; AVI, avibactam; APB, ácido fenilborônico; EDTA, ácido etilendiamino tetra-acético. Antimicrobianos: Cb, carbapenêmico; Cf, cefalosporina; Cfe, cefalosporina de espectro estendido; M, monobactâmico; P, penicilina. Adaptado de Bush, 2013²³.

Figura 1. Classificação molecular e funcional de β-lactamases.

Produção de β-lactamases de espectro limitado ou reduzido

A produção de β-lactamases da classe A, denominadas β-lactamases clássicas (ex.: TEM-1, TEM-2 e SHV-1), confere resistência a aminopenicilinas e carboxipenicilinas (carbenicilina e ticarcilina), e sensibilidade diminuída ou intermediária às ureidopenicilinas (piperacilina). As cepas que apresentam apenas esse mecanismo de resistência mantêm sua sensibilidade às cefalosporinas, monobactâmico e carbapenêmicos, porém, a hiperprodução dessas enzimas confere resistência a cefalosporinas de primeira e segunda gerações, exceto cefamicinas como a cefoxitina. Além disso, uma diminuição da sensibilidade à associação de amoxicilina-ácido clavulânico também pode ser observada²².

Produção de β -lactamase de espectro estendido (ESBL)

As primeiras enzimas do tipo ESBLs descritas foram variantes das β -lactamases clássicas mencionadas anteriormente. No entanto, outras famílias de ESBL surgiram, como CTX-M, cuja origem é relacionada a genes presentes no cromossomo de espécies como *Kluyvera ascorbata*, *Kluyvera cryocrescens*, ou *Kluyvera georgiana*². Curiosamente, essa nova família de ESBLs tem sido rapidamente disseminada em diferentes espécies, por todo o mundo, sendo identificadas em isolados provenientes de animais silvestres, de companhia e de produção, de ambientes aquáticos, de alimentos e de humanos^{24,25}.

ESBLs são capazes de inativar todas as cefalosporinas, com exceção das cefamicinas; sendo assim, isolados que apresentam apenas esse mecanismo de resistência mantêm a sensibilidade a: i) associação de β -lactâmicos com inibidores de β -lactamases, como por exemplo, amoxicilina-ácido clavulânico; ii) cefamicinas; e iii) carbapenêmicos^{22,23}.

É importante frisar que a maioria das ESBLs são relativamente fáceis de detectar. Entretanto, a visualização do fenótipo pode ser comprometida caso haja presença de outro mecanismo de resistência, como uma β -lactamase clássica, que pode conferir resistência a β -lactâmicos com inibidores de β -lactamases, ou a produção de carbapenemases. Há também uma maior dificuldade na detecção de ESBLs em *Enterobacterales* que produzem uma β -lactamase cromossômica induzível, a AmpC (ex.: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Hafnia alvei*, e *Morganella morganii*)^{22,23}.

Produção de carbapenemases

As carbapenemases são β -lactamases com maior capacidade hidrolítica, sendo capazes de inativar praticamente todos os β -lactâmicos disponíveis no mercado, com algumas exceções que incluem a enzima SME (*Serratia marcescens* enzima) e oxa-carbapenemases de *Acinetobacter* spp. A incidência dessas enzimas em *Enterobacterales* é muito alta, sendo mundialmente disseminadas^{22,26}.

Atualmente, o grupo de carbapenemases é composto por três diferentes classes enzimáticas: i) classe A, que são classificadas como serino- β -lactamases, como por exemplo, a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), que é capaz de inativar os carbapenêmicos ertapenem e imipenem, apresentando menor atividade hidrolítica contra meropenem; ii) classe B, classificadas também como metalo- β -lactamases (MBL), por exemplo New Delhi metalo- β -

-lactamase (NDM), *Verona* *imipenemase* (VIM) e *imipenemase* (IMP), que são capazes de hidrolisar todos os carbapenêmicos, mas não possuem atividade contra monobactâmico (aztreonam); e iii) classe D, que também faz parte do grupo de serino- β -lactamases, como por exemplo as oxacilinases OXA-23, OXA-48, OXA-143, que possuem perfil de hidrólise similar as carbapenemases de classe A (Figura 1). Recentemente, BKC-1 (*Brazilian Klebsiella carbapenemase-1*), uma nova carbapenemase da classe A de Ambler, foi isolada de amostras clínicas de *K. pneumoniae*, no Brasil²⁷⁻²⁹.

Na Tabela 6, são apresentados os principais fenótipos de resistência aos β -lactâmicos em *Enterobacterales*. Embora *E. coli* e *Shigella* spp. sejam portadoras de uma β -lactamase cromossômica da classe C de Ambler, que naturalmente não são expressas, ambas espécies, assim como *Salmonella enterica* e *P. mirabilis*, apresentam sensibilidade a quase todos os β -lactâmicos.

Klebsiella spp. (exceto *Klebsiella aerogenes*), *Citrobacter koseri* e *Citrobacter amalonaticus*, entre outras espécies, apresentam: i) baixa resistência às aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina) e às carboxipenicilinas (carbenicilina e ticarcilina); ii) sensibilidade diminuída ou intermediária a ureidopenicilinas (piperacilina); e iii) sensibilidade às cefalosporinas, aos monobactâmico (aztreonam), aos carbapenêmicos, e às associação de β -lactâmicos com inibidores de β -lactamase (ex., amoxicilina-ácido clavulânico). O fenótipo de resistência intrínseca desse grupo é relacionado à produção de uma β -lactamase cromossômica de espectro restrito, pertencente à classe A de Ambler. No caso de *K. pneumoniae*, esta enzima tem sido identificada principalmente como SHV-1. Isolados de *K. oxytoca* possuem genes cromossômicos que codificam enzimas cromossômicas do grupo OXY. Quando ocorre a hiperprodução dessas enzimas, o perfil de sensibilidade similar ao de uma ESBL é observado^{30,31}.

Enterobacter spp., *K. aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*, *Citrobacter freundii*, *Providencia* spp., *Hafnia alvei*, *Serratia* spp. e *Morganella morganii*, apresentam uma cefalosporinase cromossômica induzível que, de forma geral, confere resistência a classe de aminopenicilinas e cefalosporinas de primeira geração (C1G). Entretanto, esse grupo de enterobactérias permanece sensível a ureidopenicilinas, carboxipenicilinas, cefalosporinas de terceira geração (C3G) e quarta geração (C4G), monobactâmico, e carbapenêmicos (Tabela 6).

P. penneri e *P. vulgaris* possuem β -lactamases cromossômicas da classe A, as quais conferem resistência à cefuroxima. Entretanto, ambas as espécies

apresentam sensibilidade à cefoxitina e às associações de β -lactâmicos com inibidores de β -lactamase⁷.

Yersinia enterocolitica produz duas enzimas diferentes pertencentes às classes A e C de Ambler. Portanto, a maioria das cepas dessa espécie apresentam um fenótipo induzível de produção de penicilinase e cefalosporinase, sendo resistentes a carboxipenicilinas, aminopenicilinas, amoxicilina-ácido clavulânico, e cefalosporinas de primeira e segunda gerações⁷.

Em todas essas espécies, a existência de outros mecanismos, como a diminuição de permeabilidade da membrana externa, também pode conferir resistência aos β -lactâmicos³².

Tabela 6. Principais padrões de resistência aos β -lactâmicos em função da β -lactamase produzida por *Enterobacterales*^{22–31}

Fenótipo	Perfil de resistência aos β-lactâmicos										Incidência ^a	Observações
	AMP	AMC	TIC	PIP	C1G	FOX	CXM	C3G	C4G	CBP		
<i>E. coli</i>, <i>Shigella</i>, <i>P. mirabilis</i>, <i>Salmonella</i>												
Intrínseco	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Moderada	Produção basal de AmpC em <i>E. coli</i> e <i>Shigella</i> . <i>Salmonella</i> e <i>Shigella</i> são consideradas clinicamente resistentes a C1G e C2G.
Intrínseco ^H	R	R	R	R	R	R	R	r/R	S	S	Baixa	Hiperprodução de AmpC em <i>E. coli</i> e <i>Shigella</i> .
β-lactamase de espectro restrito	R	S	R	r	S/r	S	S	S	S	S	Alta	TEM-1, TEM-2 e SHV-1.
β-lactamase de espectro restrito ^H	R	r	R	R	R	S	S	S	S	S	Alta	A produção de SHV-1 pode chegar a afetar ligeiramente a ação da ceftazidima.
ESBL	R	S	R	R	R	S	R	S/R	S/R	S	Alta	CTX-M-15, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-27
pAmpC adquirida	R	R	R	R	R	R	R	r/R	S	S	Alta	CMY-2
Carbapenemase	R	R	R	R	R	R	R	r	R	R	Alta	KPC-2, NDM-1, IMP-1, VIM-2. Cepas produtoras de MBL apresentam sensibilidade ao aztreonam.
<i>K. pneumoniae</i>, <i>K. quasipneumoniae</i>, <i>K. variicola</i>, <i>K. oxytoca</i>												
Intrínseco	R	S	R	r	S/r	S	S	S	S	S	Alta	SHV-1, LEN ou OKP em <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. variicola</i> ou <i>K. quasipneumoniae</i> , respectivamente. Enzimas OXY em <i>K. oxytoca</i> .
OXY ^H	R	S/R	R	R	R	S	r	S/r	S	S	Baixa	OXY-1 e OXY-2 em <i>K. oxytoca</i> . Quando houver resistência ao aztreonam, o isolado será considerado resistente a C3G. Adicionalmente, é observada sinergia com o ácido clavulânico

Fenótipo	Perfil de resistência aos β-lactâmicos										Incidência ^a	Observações
	AMP	AMC	TIC	PIP	C1G	FOX	CXM	C3G	C4G	CBP		
β-lactamase de espectro restrito ^H	R	r	R	R	R	S	S	S	S	S	Baixa	A hiperprodução de SHV-1 pode interferir ligeiramente na ação da ceftazidima
ESBL	R	S/r	R	R	R	S	R	S/R	S/R	S	Alta	CTX-M-15, CTX-M-2, CTX-M-59
pAmpC adquirida	R	R	R	R	R	R	R	r/R	S	S	Moderada	CMY-2
Carbapenemase	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	Alta	KPC-2, NDM-1, IMP-1, VIM-2, BKC-1. Cepas produtoras de MBL apresentam sensibilidade ao aztreonam e são resistentes a ceftazidima/avibactam. Variantes KPC-3 (KPC-23, KPC-31, KPC-36) podem conferir resistência a ceftazidima/avibactam.
<i>Enterobacter, C. freundii</i>												
Intrínseco	R	R	S	S	R	R	r	S	S	S	Alta	AmpC induzível. Considerar a possibilidade de seleção de cepas resistentes a CG3 e monobactâmico.
Intrínseco ^H	R	R	R	R	R	R	R	r/R	S	S	Alta	Perfil de resistência similar ao de isolados com pAmpC
ESBL	R	R	R	R	R	R	R	r/R	S/R	S	Alta	CTX-M-15, CTX-M-8
Carbapenemase	R	R	R	R	R	R	R	r	r	R	Alta	KPC-2, NDM-1, IMP-1, VIM-2. Cepas produtoras de MBL apresentam sensibilidade ao aztreonam.
<i>S. marcescens, M. organii, Providencia spp.</i>												
Intrínseco	R	R	S	S	R	S	R	S	S	S	Alta	AmpC induzível. Considerar a possibilidade de seleção de cepas resistentes a G3 e monobactâmico.
β-lactamase de espectro restrito ^H	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	Moderada	As enzimas mais frequentes são TEM-1, TEM-2 e SHV-1. Considerar a possibilidade de seleção de cepas resistentes a G3 e monobactâmico.
ESBL	R	R	R	R	R	r/R	R	r/R	S/R	S	Moderada	CTX-M-15
Carbapenemase	R	R	R	R	R	R	R	r	r	r	Moderada	NDM-1, KPC-2, IMP-1, VIM-2. Cepas produtoras de MBL apresentam sensibilidade ao aztreonam.
<i>P. vulgaris, P. penneri</i>												
Intrínseco	R	S	R	S	R	S	R	S	S	S	Alta	Produção da β-lactamase cromossômica de classe A
Penicilinase	R	S	R	R	R	S	R	S	S	S	Alta	As enzimas mais frequentes são TEM-1, TEM-2 e SHV-1

AMC: amoxicilina/ácido clavulânico; AMP: ampicilina; ESBL: β-lactamase de espectro estendido; CBP: carbapenêmicos; CXM: cefuroxima; C1G: cefalosporinas de primeira geração; C3G: cefalosporinas de terceira geração e monobactâmico; C4G: cefalosporinas de quarta geração; CFO: cefoxitina; PIP: piperacilina; TIC: ticarcilina.

R: resistente; r: halos reduzidos ou CIM alta em relação ao fenótipo selvagem, mas dentro da faixa de sensibilidade; S: sensível.

^HHiperprodução.

Raro: 0-1%; Baixo: 1 a 15%; Moderado: 15-60%; Alta: 60%. Essa incidência pode variar dependendo da população estudada.

⇒ Aminoglicosídeos

O principal mecanismo de ação dos aminoglicosídeos é a inibição da síntese proteica, pela ligação à subunidade 30S do ribossomo, levando a uma leitura defeituosa do código genético dos códons do mRNA. Os principais aminoglicosídeos são amicacina, arbecacina, gentamicina, tobramicina, canamicina, neomicina, netilmicina e estreptomina^{6,33}.

A maioria das espécies da ordem *Enterobacterales* são intrinsecamente sensíveis aos aminoglicosídeos, exceto *Providencia stuartii*, espécie que carrega o gene *aac(2')-Ia* no cromossomo, o que resulta em um perfil de resistência a gentamicina, netilmicina e tobramicina, mas não à amicacina³³.

O mecanismo de resistência adquirida mais importante, e comum, em *Enterobacterales* de importância clínica é a inativação enzimática decorrente de alteração estrutural do aminoglicosídeo, mediada por enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (EMA). Estas enzimas modificam o aminoglicosídeo por: i) acetilação, onde as enzimas, denominadas de acetiltransferases (AAC) acetilam um grupo amino do antimicrobiano; ii) adenilação, onde as enzimas, denominadas de nucleotidiltransferases (ANT), adenilam um grupo hidroxila; e iii) fosforilação, onde as enzimas, denominadas de fosfotransferases (APH), fosforilam um grupo hidroxila. Interessantemente, cada uma das enzimas citadas acima é capaz de reconhecer um certo número de aminoglicosídeos, resultando em um fenótipo de resistência específico (Tabela 7), o qual pode ser predito através da interpretação adequada do antibiograma^{33,34}.

Outro mecanismo de resistência aos aminoglicosídeos em *Enterobacterales* é a produção de enzimas do tipo metiltransferases (ArmA, RmtA, RmtB, RmtC, RmtD, RmtE, RmtF, RmtH e NpmA), responsáveis pela metilação da subunidade 16S do rRNA³⁴.

Tabela 7. Fenótipos de resistência aos aminoglicosídeos em *Enterobacterales*, associados com a produção de enzimas modificadoras ou metiltransferases^{33,34}

Fenótipo	Enzima	Incidência	Interpretação do antibiograma
Str	APH(3")	Alta	Resistência a estreptomicina. Para detecção da enzima, um disco de espectinomicina pode ser adicionado ao antibiograma como discriminador entre APH(3") e a ANT(3"), uma vez que a enzima APH(3") não confere resistência a espectinomicina
Str/Spc	ATN(3")	Moderada	
C, Nm	APH(3')-I	Moderada	Alto nível de resistência a canamicina e neomicina. A enzima do tipo I é mais frequente que a enzima do tipo II.
	APH(3')-II	Baixa	
G	AAC(3)-I	Baixa	Observa-se pequena redução do halo de inibição de gentamicina.
C, G, T	ANT(2")	Baixa	Redução do halo de inibição de canamicina, gentamicina. No caso da tobramicina, observa-se uma redução menor do halo de inibição quando comparado aos demais aminoglicosídeos.
C, T, G, Nt	AAC(3)-II	Moderada	Alto nível de resistência a gentamicina e tobramicina. Observa-se redução significativa do halo de inibição de netilmicina e moderada para canamicina.
	AAC(3)-IV	Baixa	
C, T, A, Nt	AAC(6')	Baixa	Alto nível de resistência a canamicina, tobramicina e netilmicina. Resistência moderada para amicacina. É possível diferenciar das demais enzimas, pois não confere resistência a gentamicina. Mecanismo de resistência apresentado essencialmente por <i>Serratia</i> spp.
G, T, Nt, Nm	AAC(2')	Baixa	Resistência moderada a gentamicina, netilmicina, tobramicina e neomicina. Dificil detecção. Resistência intrínseca em <i>Providencia</i> spp.

A: amicacina; G: gentamicina; C: canamicina; Nm: neomicina; Nt: netilmicina; Str: estreptomicina; Spc: espectinomicina; T: tobramicina. Raro: 0-1%; Baixo: 1 a 15%; Moderado: 15-60%; Alta: 60%. Essa incidência pode variar dependendo da população estudada.

⇒ Quinolonas e fluoroquinolonas

Quinolonas (ácido nalidíxico) e fluoroquinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina) agem inibindo as enzimas topoisomerases, classificadas como topoisomerases II (DNA girase) e topoisomerases IV, levando à morte celular. Com relação a isso, as topoisomerases são enzimas heterotetraméricas que participam nos processos de replicação e empacotamento de DNA, e são constituídas por 2 subunidades denominadas A e B. Os genes *gyrA* e *gyrB* codificam as subunidades A e B da enzima DNA girase, enquanto os genes *parC* e *parE* codificam as subunidades A e B da topoisomerase IV³⁵.

Os mecanismos de resistência a esses compostos estão associados a mutações dos alvos, proteção alostérica que impede a ligação da quinolona/fluoroquinolona ao alvo, e/ou bombas de efluxo³⁵.

Resistência mediada por mutação

Um dos principais mecanismos de resistência a essa classe de antimicrobianos é o desenvolvimento de mutações nos genes codificadores das subunidades das enzimas DNA girase e topoisomerase IV. Adicionalmente, bombas de efluxo podem retirar o antimicrobiano do interior da bactéria, impedindo que ele interaja com seu sítio-alvo. Em geral, a hiperexpressão de bombas de efluxo resulta em fenótipos de baixo nível de resistência; entretanto, esse mecanismo poderia facilitar a instauração de mutações nas topoisomerases, aumentando o nível de resistência e contribuindo para a seleção de isolados resistentes, ao longo prazo. De fato, as mutações relacionadas à resistência a esses compostos acontecem de forma cumulativa³⁵.

Em Gram-negativos, a DNA girase parece ser o primeiro alvo de todas as quinolonas/fluoroquinolonas. Em geral, alterações no alvo acontecem especificamente em uma região da enzima, denominada QRDR (“Quinolone Resistance-Determining Regions”, região determinante da resistência à quinolonas). Alterações nas regiões QRDR em ambas as subunidades da DNA girase e topoisomerase IV estão relacionadas a um aumento da Concentração Inibitória Mínima (CIM) para todas as quinolonas/fluoroquinolonas^{35,36}.

Na interpretação do antibiograma, nos casos onde seja observada a resistência a qualquer fluoroquinolona, é importante considerar que o isolado poderá ter redução da sensibilidade a outras fluoroquinolonas, uma vez que os mecanismos de resistência conferem um fenótipo de resistência cruzada³⁶.

Resistência mediada por plasmídeos

A resistência às quinolonas mediada por plasmídeo (“Plasmid-Mediated Quinolone Resistance” – PMQR) foi reportada em 1998. Desde então, genes PMQR têm sido identificados em diversas espécies pertencentes à ordem *Enterobacterales*, principalmente em *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Salmonella* spp., e *Enterobacter* spp. Três mecanismos são incluídos dentro do conceito PMQR: i) Qnr; ii) AAC(6')-Ib-cr; e iii) bombas de efluxo QepA e OqxAB³⁵.

O primeiro gene PMQR foi identificado em um isolado de *K. pneumoniae* no Alabama, nos Estados Unidos da América, e foi denominado *qnrA*; ele foi associado com um baixo grau de resistência à ciprofloxacina. Genes da família *qnr* são normalmente encontrados em plasmídeos que carregam outros genes de resistência, como, por exemplo, genes codificadores de ESBLs, carbapenemases e/ou pAmpC. Proteínas da família Qnr (QnrA, QnrB, QnrS, QnrC, QnrD, QnrE, QnrVC) conferem resistência às quinolonas/fluoroquino-

lonas mediante uma proteção alostérica da DNA girase e topoisomerase IV^{35–37}.

A variante “cr” do gene *aac(6′)-Ib* codifica uma aminoglicosídeo acetiltransferase que confere sensibilidade reduzida à ciprofloxacina, pela N-acetilação do resíduo amina do grupo piperazinil. *Aac(6′)-Ib-cr* contém 2 modificações de aminoácidos (Trp102Arg e Asp179Tyr), os quais são necessários e suficientes para capacitar essa enzima a realizar a acetilação da ciprofloxacina³⁸.

Quando *qnrA* e *aac(6′)-Ib-cr* estão presentes em um isolado, a CIM pode aumentar até 1 µg/mL. Adicionalmente, a presença de *aac(6′)-Ib-cr* aumenta a frequência de seleção de mutantes QRDR expostas a ciprofloxacina³⁵.

Um outro mecanismo PMQR está relacionado com bombas de efluxo do tipo OqxAB, que tem localização cromossômica em *K. pneumoniae* mas plasmidial em *E. coli*, e QepA, codificadas pelos genes *oqxAB* e *qepA*, respectivamente. Ambas têm sido relacionadas à diminuição da sensibilidade às quinolonas/fluoroquinolonas e seleção de mutantes com níveis de resistência mais elevadas, resultando na falha terapêutica. Em cepas que não possuem mutação QRDR, a expressão isolada de genes PMQR pode resultar em uma diminuição da sensibilidade às fluoroquinolonas, sem gerar resistência ao ácido nalidíxico. Contudo, existe grande probabilidade de seleção de mutantes com fenótipo de alto nível de resistência, sendo sugerido que esses isolados sejam considerados, pelo menos, com fenótipo de sensibilidade intermediária às quinolonas. A hiperexpressão de OqxAB confere também resistência a outros antimicrobianos, tais como tigeciclina, nitrofurantoína e cloranfenicol, além de desinfetantes³⁹.

⇒ Polimixinas

A resistência às polimixinas, colistina (polimixina E) e polimixina B tem aumentado drasticamente nos últimos anos, principalmente em *K. pneumoniae* produtora de KPC^{40–43}. Essa resistência envolve a adição de 4-amino-deoxiarabinose (L-Ara4N) e/ou fosfoetanolamina (PEtN) ao lipídeo A do lipopolissacarídeo (LPS), resultando na diminuição da atração eletrostática entre as polimixinas e o LPS. No contexto genético, essa resistência surge por mutações nos genes que codificam os sistemas de dois componentes PhoPQ e PmrAB. Estes sistemas regulam a expressão de *pmrC* e do operon *pmrHFIJKLM*, responsáveis pelo processo bioquímico de adição dos resíduos PEtN e Ara4N ao lipídeo A. Outras mutações associadas à resistência às polimixinas afetam os genes *mgrB* e *crrB*, que regulam o sistema PhoPQ, e *pmrC* e o operon *pmrHFIJKLM*, respectivamente.

No Brasil, os principais eventos genéticos associados com resistências às polimixinas em *K. pneumoniae* têm sido mutações em PmrB (R256G, T246A), PhoQ (L26del, V27del, D90E, T84K, L37P, H410Y), CrrB (C68S, S195N, Q296L), e inativação insercional do gene *mgrB* pelos elementos ISKpn25, IS903 e IS5⁴⁴.

Em *E. coli*, o principal mecanismo de resistência às polimixinas é mediado por genes *mcr* ("mobile colistin resistance") carregados por plasmídeos. Genes *mcr* codificam a produção de fosfoetanolamina transferases, enzimas que transferem um resíduo de fosfoetanolamina à porção do lipídeo A do LPS, o que diminui a afinidade deste alvo pelas polimixinas carregadas positivamente, devido à repulsão eletrostática outorgada pela diminuição da carga negativa do lipídeo A.

Existem 10 variantes descritas do gene *mcr*, das quais a mais prevalente é a *mcr-1*. No Brasil, variantes *mcr-1*, *mcr-3*, *mcr-5* e *mcr-9* têm sido identificadas em medicina humana e veterinária, em isolados de *E. coli* e *Enterobacter kobei* (BioProject PRJNA615090) coprodutores de ESBL^{45,46}. Por outro lado, o gene *mcr-1* tem sido encontrado em *Salmonella* spp. e *Klebsiella pneumoniae*, nesta última espécie em linhagens coprodutoras de KPC-2, caracterizando fenótipos pan-resistentes.

3.3.5 Bacilos Gram-negativos não fermentadores da glicose

Pseudomonas aeruginosa, *Acinetobacter baumannii* e *Stenotrophomonas maltophilia* são protótipos de bactérias não fermentadoras da glicose multirresistentes. Em *P. aeruginosa*, a expressão de bombas de efluxo (MexAB-OprM), a produção de β -lactamase intrínseca, a permeabilidade reduzida da membrana, as alterações nas topoisomerasas e a versatilidade na aquisição de genes de resistência têm contribuído com esse fenótipo. De forma similar, *A. baumannii* geralmente se caracteriza pela hiperprodução de cefalosporinase cromossômica (AmpC) ou da oxacilinase OXA-51, associadas à presença de ISAbal na região promotora dos genes, como também pela aquisição de várias β -lactamases de espectro restrito e/ou espectro estendido. Finalmente, a resistência intrínseca de *S. maltophilia* aos antimicrobianos de amplo espectro como carbapenêmicos (mediada pelas β -lactamases L1 e L2) e aminoglicosídeos (mediada por enzimas modificadoras de aminoglicosídeos) configuram-se como um limitante para antibioticoterapia⁴⁷⁻⁵⁰.

⇒ *Pseudomonas aeruginosa*

Resistência intrínseca

A resistência intrínseca de *P. aeruginosa* se deve a múltiplos fatores, como: i) baixa permeabilidade da célula aos fármacos (deleção da porina OprD); ii) expressão constitutiva de vários sistemas de bombas de efluxo (principalmente MexAB-OprM e MexXY-OprM); e, iii) presença de uma β -lactamase cromossômica induzível, tipo AmpC. A participação conjunta desses fatores promove a resistência intrínseca às penicilinas, às aminopenicilinas, aos inibidores de β -lactamases, às cefalosporinas de primeira e segunda geração, cefotaxima, ceftriaxona, cloranfenicol, nitrofurantoína, sulfonamidas, trimetoprima, tetraciclina, tigeciclina, e ácido nalidíxico. Por outro lado, a perda ou redução da expressão da porina OprD também contribui para resistência aos carbapenêmicos^{47,48}.

Resistência aos β -lactâmicos

Na ausência de β -lactamases adquiridas, *P. aeruginosa* apresenta sensibilidade a carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina), ureidopenicilinas (piperacilina), ceftazidima, cefepime, cefoperazona, aztreonam e carbapenêmicos (imipenem, meropenem, doripenem).

O mecanismo de resistência adquirida aos antimicrobianos β -lactâmicos mais importante nesta espécie é a produção de β -lactamases classe A, C, D (serino- β -lactamases) e B (metalo- β -lactamases)⁶.

β -lactamase AmpC

P. aeruginosa produz uma β -lactamase cromossômica induzível de classe C (AmpC), codificada pelo gene *ampC*, de forma similar que em algumas espécies da ordem *Enterobacterales*. Em condições normais, essa enzima com atividade cefalosporinase é produzida em quantidades mínimas (baixo nível de expressão), e é responsável pela resistência a aminopenicilinas e cefalosporinas de primeira geração. Esta enzima não é inibida pela ação do ácido clavulânico, sulbactam ou tazobactam. Sua produção é induzida na presença de β -lactâmicos, como cefoxitina ou imipenem, embora esta hiperexpressão possa ser reversível quando o agente indutor é removido. A hiperexpressão de AmpC pode acontecer quando ocorrem mutações cromossômicas que afetam as proteínas envolvidas no processo de indução, o que determina uma expressão constitutiva de alto nível⁵¹.

Quando a produção de AmpC aumenta significativamente, *P. aeruginosa* expressa resistência a todos os β -lactâmicos, exceto carbapenêmicos. Contrariamente do que acontece com *Enterobacteriales*, a hiperprodução de AmpC em *P. aeruginosa* também afeta o cefepima⁵¹.

β -lactamases da classe A

Várias enzimas que compõem esse grupo já foram descritas em *P. aeruginosa*, tais como: TEM-1, TEM-2, PSE-1 (CARB-2), PSE-4 (CARB-1), CARB-3, CARB-4. As cepas produtoras de carbenicilinas (CARB) podem apresentar uma sensibilidade variável à cefepima e ao aztreonam, mas, na ausência de outros mecanismos de resistência, exibem sensibilidade à ceftazidima e carbapenêmicos (Tabela 8).

Em *P. aeruginosa*, variantes ESBLs das enzimas TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES, e BEL, têm sido identificadas no cromossomo, plasmídeos ou integrons (Tabela 8). Dentre as ESBLs do tipo GES, a GES-1 é caracterizada por apresentar atividade catalítica de baixo nível e baixa afinidade para a maioria dos substratos. Ao contrário da maioria das ESBLs da classe A, essa enzima tem uma forte afinidade pela ceftazidima. Já, GES-2 e GES-5 podem hidrolisar os carbapenêmicos, portanto essas variantes devem ser consideradas como carbapenemase de classe A. Outras carbapenemase classe A identificada em *P. aeruginosa* são as enzimas KPC, principalmente KPC-2⁵².

β -lactamases da classe D (oxacilinas)

As oxacilinas (OXA) são enzimas da classe D que pertencem ao grupo funcional 2d. Elas representam um grande grupo de enzimas com um espectro hidrolítico diverso que geralmente é codificado por genes integrados em plasmídeos ou integrons. Com exceção da OXA-18, essas enzimas são difíceis de detectar no laboratório em virtude da ausência da inibição por ácido clavulânico, sulbactam ou tazobactam. Oxacilinas podem ser divididas de acordo com seu espectro de atividade e diversidade genética. As enzimas clássicas OXA (OXA-1, OXA-2, OXA-10) podem determinar a resistência às carboxipenicilinas e ureidopenicilinas, mas não ceftazidima⁵³.

O subgrupo OXA-1 inclui OXA-31, que deriva de OXA-1 pela substituição de dois aminoácidos. Ambas as enzimas têm a capacidade de hidrolisar a cefepima, mas não a ceftazidima. As oxacilinas com maior importância clínica são aquelas que expressam um espectro de atividade hidrolítica estendida (OXA-11, OXA-14, OXA-15, OXA-19, OXA-32) que inclui cefotaxima, ceftazidima, cefepima, cefpiroma e aztreonam. A maioria dessas oxacilinas

têm sido identificadas exclusivamente em *P. aeruginosa*, sendo variantes de β -lactamases OXA de espectro restrito que sofreram uma mutação pontual, que confere maior atividade hidrolítica contra ceftazidima, e uma atividade hidrolítica variável contra cefepima e aztreonam (Tabela 8)⁵³.

β -lactamases da classe B (Metallo- β -lactamases)

As carbapenemases dependentes de Zn^{2+} , conhecidas como metalo- β -lactamases da classe B, conferem resistência a praticamente todos os antimicrobianos β -lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos (Tabela 8). Os monobactâmicos, como o aztreonam, não são afetados pela atividade hidrolítica dessas enzimas. As metalo- β -lactamases não são inibidas por ácido clavulânico ou tazobactam e, em vez disso, são inibidas por quelantes catiônicos divalentes, como o EDTA. Sete tipos de metalo- β -lactamases têm sido identificados em *P. aeruginosa* (AIM, DIM, GIM, IMP, NDM, SPM e VIM). Especificamente no Brasil, SPM-1, VIM-2, e IMP-1 têm sido comuns em *P. aeruginosa*⁵⁴.

Alteração da permeabilidade (porina OprD)

A porina OprD, em *P. aeruginosa*, é a principal via de entrada de carbapenêmicos. Portanto, a perda dessa porina leva a uma diminuição na sensibilidade a esses antimicrobianos. Em comparação com o imipenem, a entrada na célula do meropenem parece ser menos afetada, pois em cepas sem OprD, a CIM do imipenem tem um valor entre 8–32 $\mu\text{g/mL}$ e a do meropenem entre 2 – 4 $\mu\text{g/mL}$ (Tabela 9).

Sistemas de bombas de efluxo

A análise do genoma de *P. aeruginosa* revela que esse microrganismo possui vários sistemas de bombas de efluxo integrados em 5 superfamílias, embora predominem aqueles pertencentes à família RND (“Resistance-nodulation-cell division”). Este sistema é formado por três componentes básicos: i) uma proteína localizada na membrana citoplasmática, que atua como transportador; ii) um segundo componente representado por uma proteína de membrana externa e, iii) uma terceira proteína localizada no espaço periplásmico que une as outras duas proteínas. Os sistemas de bomba de efluxo mais frequentes em *P. aeruginosa* são MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN e MexXY-OprM. Essas bombas afetam em maior ou menor grau a atividade não apenas dos antimicrobianos β -lactâmicos e carbapenêmicos, mas também de outros antimicrobianos como fluoroquinolonas, tetraciclinas, tigeciclina e cloranfenicol⁴⁸.

A hiperexpressão de MexAB-OprM determina uma diminuição na atividade de carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, cefotaxima, ceftazidima, cefepima e aztreonam (Tabela 10). A hiperexpressão de MexCD-OprJ afeta antimicrobianos β -lactâmicos, especialmente as cefalosporinas de quarta geração (cefepime, cefpiroma). Já a superexpressão do operon *mexEF-oprN* se caracteriza por conferir resistência às fluoroquinolonas e diminuir a sensibilidade aos carbapenêmicos, especialmente imipenem. Essa perda de sensibilidade está associada a uma diminuição da porina OprD. A superexpressão de *mexXY* afeta vários antimicrobianos, principalmente cefepima⁵⁵.

Tabela 8. Fenótipos de resistência aos antimicrobianos β -lactâmicos em *Pseudomonas aeruginosa* associados à produção de enzimas^{47,48,53}

Antimicrobianos									Mecanismo de resistência (β -lactamase)
TC	TIC	PIP	PPT	CAZ	CPM	ATM	IPM	MER	
S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
R	R	r	r	r	S/r	r	S	S	AmpC parcialmente desreprimida
R	R	R	R	R	r/R	R	S	S	AmpC totalmente desreprimida
R	S	R	S	S	S/r	S/r	S	S	β -lactamase classe A (espectro restrito ^a)
R	S/r	R	S/r	R	R	R	S	S	β -lactamase classe A (ESBL ^b)
R	S	R	S	R	R	R	r/R	r/R	GES-2, GES-5
r/R	r/R	r/R	r/R	S	R	S	S	S	OXA (espectro restrito)
R	R	R	R	R	r/R	r/R	S	S	OXA (ESBL)
R	R	R	R	R	R	S	r/R	r/R	Metalo- β -lactamase ^c
R	R	R	R	R	R	R	r/R	r/R	KPC-2

ATM: aztreonam; CAZ: ceftazidima; CPM: cefepima; IPM: Imipenem; MER: meropenem; PIP: Piperacilina; PPT: Piperacilina + Tazobactam; TC: ticarcilina; TIC: ticarcilina + clavulanato.

R: resistente; S: sensível; r: sensibilidade diminuída.

^aTEM 1, TEM-2, PSE-1, PSE-4, CARB-3, CARB-4.

^bVariantes CTX-M, TEM, SHV, PER, VEB.

^cIMP-1, NDM-1, VIM-2 e SPM-1.

Tabela 9. Fenótipos de resistência aos antimicrobianos β -lactâmicos em *Pseudomonas aeruginosa* associados à perda de porinas^{47,48,53}

Fenótipos de resistência									Mecanismo de resistência (impermeabilidade)
TC	TIC	PIP	PPT	CAZ	CPM	ATM	IPM	MER	
S	S	S	S	S	S	S	R	r	Perda de Porina OprD
R	R	r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	S	r	Sistema MexAB-OprM
r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	R	r/R	S	S	Sistema MexCD-OprJ
r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	R	r	Sistema MexEF-OprN ^a
r/R	r/R	r/R	r/R	r/R ^b	r/R	r/R	S	S	Sistema MexXY-OprM

ATM: aztreonam; CAZ: ceftazidima; CPM: cefepima; IPM: Imipenem; MER: meropenem; PIP: Piperacilina; PPT: Piperacilina + Tazobactam; TC: ticarcilina; TIC: ticarcilina + clavulanato.

R: resistente; S: sensível; r: sensibilidade diminuída.

^aMexEF-OprN é regulado pelo fator de transcrição MexT, que também regula negativamente a expressão de OprD, de modo que a diminuição na sensibilidade a carbapenêmicos é devida à superexpressão de MexT nesse fenótipo.

^bA sensibilidade à ceftazidima, embora diminuída, é, geralmente, mantida

Resistência aos aminoglicosídeos

O mecanismo mais importante de resistência aos aminoglicosídeos em *P. aeruginosa* é a modificação enzimática do antimicrobiano, com a consequente diminuição da afinidade desse antimicrobiano pela subunidade 30S do ribossomo (Tabela 10). As enzimas fosforiltransferases (APH), adeniltransferases ou nucleotidiltransferases (AAD ou ANT), e acetiltransferases (AAC) são codificadas por genes localizados em plasmídeos.

A metilação da subunidade 16S do RNA ribossômico também pode ser mediada por enzimas codificadas por genes mobilizados por plasmídeos. Esse mecanismo de resistência confere alto nível de resistência à amicacina, tobramicina, netilmicina e gentamicina (Tabela 10). No Brasil, as metilases 16S RNAr RmtD e RmtG têm sido frequentemente reportadas em *P. aeruginosa*⁵⁶.

Resistência às fluoroquinolonas

A resistência às fluoroquinolonas em *P. aeruginosa* ocorre principalmente por alterações estruturais no alvo (DNA girase e topoisomerase IV) ou pela expressão de bombas de efluxo. Como para os β -lactâmicos, a superexpressão dos sistemas de bombas de efluxo também pode contribuir para a resistência às fluoroquinolonas (Tabela 10).

Tabela 10. Fenótipos de resistência aos aminoglicosídeos e às fluoroquinolonas em *Pseudomonas aeruginosa*^{47,48,53}

Antibacterianos					Mecanismo de resistência
GEN	TOB	NET	AMI	CIP	
S	S	S	S	S	–
R	S	S	S	–	AAC(3)-I
R	R	R	S	–	AAC(3)-II
S/r	R	R	R	–	AAC(6')-I
R	R	R	S	–	AAC(6')-II
R	R	S	S	–	ANT(2')-I
R	R	R	R	–	Metilação ribossômica (RmtD, RmtG)
r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	Sistema de bomba de efluxo MexXY-OprM
–	–	–	–	r/R	Sistemas de bombas de efluxo (MexAB-OprM, CD-OprJ, EF-OprN)
–	–	–	–	r	Mutação em <i>gyrA</i>
–	–	–	–	R	Mutação em <i>gyrA</i> e <i>parC</i>

AMI: amicacina; CIP: ciprofloxacina; GEN: gentamicina; NET: netilmicina; TOB: tobramicina.
R: resistente; r: sensibilidade diminuída; S: sensível.

Resistência às polimixinas

A resistência às polimixinas, embora pouco reportada em *P. aeruginosa* no Brasil, pode ser causada por mutações nos sistemas de dois componentes (PhoP/PhoQ ou PmrA/PmrB), reguladores da transcrição que controlam as modificações do LPS. Mutações nos genes de outro sistema de dois componentes, ParRS/CprRS, também podem ter participação no desenvolvimento de resistência às polimixinas⁵⁷. Adicionalmente, a inativação da proteína MgrB (regulador de *feedback* negativo do sistema PhoP-PhoQ) pode contribuir para a resistência às polimixinas. Alterações no sistema de dois componentes podem produzir modificações no LPS, que resultam na adição de resíduos 4-amino-4-deoxy-L-arabinose na porção do lipídeo A^{58,59}.

⇒ ***Acinetobacter baumannii***

Resistência aos β -lactâmicos

A. baumannii é a espécie mais prevalente do gênero em amostras clínicas humanas, sendo considerado um patógeno oportunista, frequentemente multirresistente, associado a infecções nosocomiais⁶⁰. *A. baumannii* é resistente à maioria dos β -lactâmicos, especialmente penicilinas e cefalosporinas. Assim, é atípico encontrar uma cepa com um fenótipo que possua uma sensibilidade total aos β -lactâmicos.

A resistência à ampicilina, carboxipenicilinas e ureidopenicilinas tem sido associada à presença de β -lactamases plasmidiais de espectro restrito, como variantes TEM-1, TEM-2 e SHV-1. No entanto, a superexpressão de uma cefalosporinase cromossômica do tipo AmpC, também chamada de ADC (cefalosporinase derivada de *Acinetobacter*), pode ser o mecanismo mais comum de resistência aos β -lactâmicos, e gera um fenótipo de resistência à ampicilina, cefalotina, piperacilina, cefotaxima e ceftazidima (Tabela 11). Essa cefalosporinase cromossômica pode ser expressa em um baixo nível e, nesses casos, não confere resistência à ceftazidima. A superexpressão do gene *bla*_{ADC} está associada à presença de uma sequência de inserção (ISAba1) inserida na região promotora deste gene. A sequência de inserção mencionada exibe um promotor que é utilizado pela RNA polimerase para expressar a cefalosporinase. Assim, a hiperprodução de ADC confere resistência à ticarcilina, cefotaxima, ceftazidima, cefepima e aztreonam, sem afetar a cefoxitina ou os carbapenêmicos (Tabela 11). A superprodução de ADC é um fenótipo comum em *A. baumannii*. De fato, a sequência de inserção ISAba1 pode ser encontrada em grande parte dos isolados clínicos, associada com a região promotora do gene *bla*_{ADC}, conferindo resistência à ceftazidima⁶⁰.

As estirpes resistentes às cefalosporinas de terceira geração, que não exibem uma superprodução de ADC, podem possuir uma ESBL. Vários tipos de ESBLs foram descritos em *A. baumannii*, dentre os quais encontramos variantes PER (PER-2), OXA (OXA-37), CTX-M (CTX-M-2, CTX-M-15), TEM (TEM-92), SHV (SHV-5, SHV-12), e VEB-1.

A produção de carbapenemases, como KPC-2, tem sido cada vez mais reportada nesta espécie, porém, carbapenemases do tipo OXA têm sido mais frequentes. OXA-51 ou suas variantes (OXA-64, OXA-65, OXA-67 OXA-69, OXA-70, OXA-88, OXA-120, OXA-132 ou OXA-219) são intrínsecas em *A. baumannii*. Em condições normais, essa enzima tem uma atividade fraca contra carbapenêmicos. No entanto, a superexpressão do gene *bla*_{OXA-51} também está associada com sequência de inserção *ISAba1* que se insere na região promotora do gene, aumentando a atividade hidrolítica contra carbapenêmicos^{61,62}.

Além dessa oxacilinase cromossômica com atividade de carbapenemase, *A. baumannii* pode adquirir outras 5 classes de oxacilinases com atividade contra carbapenêmicos: i) oxacilinases do grupo OXA-23 (que inclui OXA-23, OXA-27 e OXA-49); ii) grupo OXA-24/40 (que inclui OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-40, OXA-72, OXA-160 e OXA-182); iii) grupo OXA-58 (que inclui OXA-96 e OXA-97); iv) grupo OXA 235 (com subgrupo OXA-235); e v) OXA-143 (com variantes OXA-231 e OXA-253). No Brasil, a produção de OXA-23, OXA-58, OXA-72, OXA-143, OXA-231 e OXA-253 tem sido reportada⁶⁰⁻⁶².

Metalo-β-lactamases IMP-1, IMP-10 e NDM -1, conferindo um alto nível de resistência aos carbapenêmicos (CIM> 32 µg/mL), além de conferir resistência a todos os β-lactâmicos exceto o aztreonam, têm sido reportadas em isolados clínicos de *A. baumannii* e outras espécies do gênero no Brasil⁶³⁻⁶⁵. A expressão reduzida de proteínas de membrana externa confere resistência ao imipenem. Especificamente, 3 proteínas com peso molecular de 33 a 36 kDa, 29 kDa (CarO), e 43 kDa (homóloga a OprD de *P. aeruginosa*) têm sido caracterizadas⁶⁶.

Resistência aos aminoglicosídeos

Diversas enzimas modificadoras de aminoglicosídeos são reportadas em *A. baumannii* (Tabela 12). A presença frequente de duas ou mais enzimas em uma mesma cepa determina, em muitos casos, padrões de resistência difíceis de inferir a partir do antibiograma. A resistência a todos os aminoglicosídeos pode ser devido à combinação de várias enzimas modificadoras ou devido à hiperexpressão de um sistema de bomba de efluxo codificado pelo

operon AdeABC. Tal hiperexpressão também afeta a sensibilidade à tigeciclina, sendo o principal responsável pelo aumento da CIM de tigeciclina em *A. baumannii*⁶⁷.

Resistência às Fluoroquinolonas e Polimixinas

A resistência às fluoroquinolonas também está associada a mutações nos genes *gyrA*, *gyrB*, *parC* e *parE*. Adicionalmente, a hiperexpressão de uma ou várias bombas de efluxo também pode desempenhar um papel fundamental na expressão de resistência às fluoroquinolonas. Também já foi descrita a resistência mediada pelo gene *qnrS*^{35,68}.

Como para outras espécies Gram-negativas, a resistência à colistina e polimixina B em *A. baumannii* está associada a mutações no sistema de dois componentes PmrA/PmrB, com consequente modificação do lipídeo A. Além disso, recentemente foi descrita a presença do gene plasmidial *mcr-4.3* em isolados dessa espécie^{69,70}.

Tabela 11. Fenótipos de resistência a antimicrobianos β -lactâmicos em *Acinetobacter baumannii*⁴⁹

Antimicrobianos							Mecanismo de resistência (β -lactamase)
AMP	TC	PIP	CTX	CAZ	CPM	IPM	
R	S	S	S	S	S	S	Baixo nível de expressão de AmpC
R	R	R/r	R	R	R/r	S	Alto nível de expressão de AmpC
R	R	R/r	R	R	S	S	ESBLs*
R	R	S/R	S/R	S/R	S/R	R/r	Carbapenemase**
R	R	R	R	R	R	R	Carbapenemase + AmpC

AMP: ampicilina; CAZ: ceftazidima; CPM: Cefepime; CTX: cefotaxima; IPM: Imipenem; PIP: piperacilina; TC: ticarcilina.

R: resistente; r: sensibilidade diminuída; S: sensível.

*Padrão gerado pela OXA-37.

**A CIM gerada pela presença de oxacilinas (OXA-23, OXA-58, OXA-72, OXA-143, OXA-231 e OXA-253) com atividade de carbapenemase pode ser baixa, mas se simultaneamente ocorre uma redução na quantidade de porinas associada à resistência aos carbapenêmicos, poderá haver um aumento na CIM. Além disso, a associação dessas oxacilinas com hiperexpressão de enzimas ADC ou OXA-51 podem levar à resistência às cefalosporinas e carbapenêmicos. Carbapenemases do tipo NDM-1 e KPC-2 conferem resistência às penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos.

Tabela 12. Fenótipos de resistência aos aminoglicosídeos e quinolonas/fluoroquinolonas em *Acinetobacter baumannii*⁴⁹

Aminoglicosídeos					Principal mecanismo de resistência
GEN	TOB	NET	AMI	SP	
S	S	S	S	S	-
R	S	S	S	S	AAC(3)-I
R	R	R	S	S	AAC(3)-II
S	R	R	R	S	AAC(6')-I
S	S	S	S	R	ANT(3'')
R	R	S	S	S	ANT(2'')-I
S	S	S	R	S	APH(3')-VI
R	R	R	R	R	Enzimas + bomba de efluxo (AdeABC)
Quinolonas/fluoroquinolonas					
NAL	CIP	LVX			
S	S	S			-
R	R	S			Mutação em <i>gyrA</i> + bombas de efluxo
R	R	R			Mutações em <i>gyrA</i> e <i>parC</i> + bombas de efluxo

Aminoglicosídeos, AMI: amicacina; GM: gentamicina; NET: netilmicina; SP: espectinomicina; TOB: tobramicina. Quinolonas, CIP: ciprofloxacina; LVX: levofloxacina; NAL: ácido nalidíxico.
R: resistente; S: sensível.

⇒ *Stenotrophomonas maltophilia*

S. maltophilia é intrinsecamente resistente a vários antimicrobianos, incluindo carbapenêmicos. Outro agravante é que esse patógeno tem facilidade para adquirir genes de resistência a outros antimicrobianos, como tetraciclina e aminoglicosídeos, através de elementos genéticos móveis⁷¹.

Resistência aos β -lactâmicos

Para *S. maltophilia*, a impermeabilidade da membrana externa é um fator que pode contribuir para a resistência intrínseca basal aos antimicrobianos β -lactâmicos. A baixa permeabilidade pode estar relacionada à redução na quantidade de porinas. No entanto, vários sistemas de bombas de efluxo descritos parecem também contribuir com a resistência intrínseca. Por outro lado, a produção conjunta de duas β -lactamases codificadas por genes cromossômicos contribui para a resistência intrínseca a todos os β -lactâmicos, incluindo carbapenêmicos (Tabela 13). Com relação a isto, a β -lactamase cromossômica L1 é dependente do Zn^{++} , e possui notável atividade contra o imipenem e o meropenem, não hidrolisando o aztreonam. Como o resto das metalo- β -lactamases, esta enzima não é inibida pelo ácido clavulânico, mas

é inibida pelo EDTA. A segunda β -lactamase cromossômica denominada L2 é do tipo serino- β -lactamase, possuindo atividade de cefalosporinase, e adicionalmente, hidrolisa o aztreonam. Esta enzima é sensível aos inibidores de β -lactamase. Tanto L1 como L2 são induzíveis⁵⁰.

Resistência aos aminoglicosídeos

Alguns isolados de *S. maltophilia* produzem enzimas que modificam os aminoglicosídeos, como acetil ou nucleotidiltransferases, incluindo AAC(6')Iz, que inativa a tobramicina e a amicacina. Essas enzimas são prevalentes em *S. maltophilia* (Tabela 14). No entanto, o principal mecanismo de resistência que explica a baixa atividade dos aminoglicosídeos contra *S. maltophilia* é a redução da incorporação deste antimicrobiano pela célula bacteriana. Esse fenômeno pode ser devido a alterações nas proteínas da membrana externa, ou nos lipopolissacarídeos⁵⁰.

Resistência às Quinolonas/Fluoroquinolonas

A resistência às quinolonas em *S. maltophilia* difere de outros patógenos Gram-negativos não fermentadores da glicose, uma vez que mutações em genes *gyrA* e *parC* parecem ser pouco frequentes no desenvolvimento da resistência às quinolonas/fluoroquinolonas. No genoma desta espécie existe um gene semelhante ao *qnr*, comumente descrito em *Enterobacterales*, o qual confere resistência às quinolonas pela proteção das topoisomerases. Esse gene denominado *Smqnr* confere resistência intrínseca às quinolonas (Tabela 14)⁷².

Entre os agentes antimicrobianos com maior atividade contra esse microrganismo está sulfametoxazol-trimetoprima (cotrimoxazol), considerado o antimicrobiano de primeira escolha, assim como minociclina e doxiciclina.

Tabela 13. Fenótipos de resistência a β -lactâmicos e aminoglicosídeos e quinolonas em *Stenotrophomonas maltophilia*⁵⁰

β -lactâmicos						Mecanismo de resistência
AMP	TIC	PIP	CTX	IMP	ATM	
R	R	R	R	R	S	β -lactamase L1
R	S	r	R	S	R	β -lactamase L2
R	R	R	R	R	R	β -lactamases L1 + L2 ^a

AMP: ampicilina; ATM: aztreonam; CTX: cefotaxima; IMP: Imipenem; PIP: piperacilina; TIC: ticarcilina + ácido clavulânico; R: resistente; r: sensibilidade diminuída; S: sensível.

^aMecanismo mais comum de resistência

Tabela 14. Resumo dos mecanismos de resistência em *Stenotrophomonas maltophilia*⁵⁰

Mecanismo	Perfil de resistência
β -lactamases L1 e L2	β -lactâmicos
Sulfonamida hidrolase (Sul1, Sul2, Sul3)	Sulfonamidas, trimetoprima/sufametoxazol
Expressão de bombas de efluxo SmeDEF, SmeABC	Ciprofloxacina/fluoroquinolonas, tetraciclina, meropenem, cloranfenicol
Expressão de bomba de efluxo SmeIJK	Tetraciclina, aminoglicosídeos, ciprofloxacina
Expressão de bomba de efluxo SmeOP	Aminoglicosídeo, macrolídeos, doxiciclina, quinolonas
Expressão de bomba de efluxo SmeVWX	Quinolonas
Expressão de bombas de efluxo SmeYZ"	Aminoglicosídeos
Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos AAC(6')-Iz, ANT(3'') (9)	Aminoglicosídeos
Proteína Smqnr	Quinolonas e fluoroquinolonas
Mutação na região QRDR na DNA girase e topoisomerase IV	Quinolonas e fluoroquinolonas
Fosfoglicomutase SpgM	Ceftazidima, gentamicina, ácido nalidíxico, piperacilina-tazobactam, polimixina B, colistina, ticarcilina-ácido clavulânico

3.3.6 *Neisseria* spp.

Entre as várias espécies de *Neisseria* spp., apenas *Neisseria gonorrhoeae* e *Neisseria meningitidis* são patogênicas ao homem. *N. meningitidis* causa meningites consideradas muito graves, mas permanece ainda bastante sensível às terapias antimicrobianas disponíveis. De fato, cobertura vacinal e acesso à possibilidade de diagnóstico precoce são os mais críticos aspectos no controle de infecções por esse microrganismo. Em contraste, *N. gonorrhoeae* causa uma infecção com alta incidência, mas de gravidade baixa ou moderada, e apresenta alarmantes índices de resistência aos antimicrobianos. *N. gonorrhoeae* é o agente causador da infecção sexualmente transmissível (IST) gonorreia, sendo o ser humano seu único hospedeiro natural. Esta bactéria é capaz de se aderir às células epiteliais presentes em mucosas, como a oral, urogenital, retal e conjuntiva.

Por ser uma bactéria Gram-negativa, o envoltório celular de *N. gonorrhoeae* a torna intrinsecamente resistente a lincosamidas e aos glicopeptídeos. *N. gonorrhoeae* é também resistente às polimixinas, graças à ação de uma enzima transferase codificada pelo gene *lptA* que adiciona resíduos de fosfoetanolaminas aos grupos fosfato de lipídeo A, num mecanismo associado à resistência a defensinas humanas. Além disso, *Neisseria* spp. são intrinsecamente menos sensíveis a trimetoprima, uma vez que a enzima dihidrofolato redutase que expressam apresenta baixa afinidade por este antimicrobiano⁷³⁻⁷⁶.

Na maioria dos países a gonorreia é tratada sem que seja feita cultura para isolamento do microrganismo ou teste de sensibilidade aos antimicrobianos. Isso torna necessário o estabelecimento de protocolos de tratamento a partir do diagnóstico sintomático, o qual é normalmente determinado com base no perfil de susceptibilidade local, ou, na ausência deste dado, seguindo recomendações da OMS⁷⁷. Até os dias de hoje, cinco antimicrobianos foram extensivamente usados para o tratamento de gonorreia (penicilina, tetraciclina, ciprofloxacina, cefalosporinas de terceira geração, como cefixima e ceftriaxona, e azitromicina) e, para todos estes, *N. gonorrhoeae* desenvolveu ou adquiriu mecanismos de resistência. Faz ainda parte da estratégia terapêutica de muitos países a espectinomicina, antimicrobiano para o qual relatos de resistência são menos frequentes⁷³⁻⁷⁷.

⇒ Penicilina

A penicilina, descoberta por Alexander Fleming em 1928, pertence à classe dos β -lactâmicos. Esses antimicrobianos atuam inibindo a transpeptidação, reação final da síntese de peptidoglicano, maior responsável pela rigidez da parede celular bacteriana. A penicilina foi usada para tratar gonorreia desde a década de 1940 até a década de 1980. Ao longo desse tempo, um constante e gradual aumento da CIM foi observado. Desde os primeiros registros de diminuição de sensibilidade até a resistência plena, a dose eficiente de penicilina para o tratamento de gonorreia aumentou em 24 vezes (de 2,0 para 4,8 milhões U) e a CIM variou de $\leq 0,015$ $\mu\text{g/ml}$ para 2 $\mu\text{g/ml}$ ⁷⁸.

Mecanismos associados a essa variação de CIM estão relacionados a mutações cromossômicas em genes codificadores de transpeptidases como PBP1 (*ponA*), mas principalmente PBP2 (*penA*), e a genes codificadores de proteínas relacionadas à regulação da concentração periplasmática do antimicrobiano. Entre estas, pode-se citar a porina PorB (*penB*), a secretina de *pilus* tipo IV pilQ (*penC*), e o regulador negativo da expressão da bomba de efluxo MtrCDE, MtrR (*mtrR*). Este gene, quando truncado ou não expresso, leva à hiperexpressão da respectiva bomba. Mutações cumulativas nestes genes podem elevar a CIM a até 4 $\mu\text{g/ml}$ ^{73,78}.

Contudo, a aquisição de plasmídeos carreando β -lactamases aumenta dramaticamente a CIM para valores superiores a 16 $\mu\text{g/mL}$. Até hoje apenas genes codificadores das β -lactamases TEM-1, TEM-135 e TEM-220 foram identificados em *N. gonorrhoeae*. Tais genes têm sido detectados em plasmídeos geneticamente relacionados, que apresentam tamanhos e sítios de inserção/deleção diferentes e são nomeados conforme sua origem epidemiológica. Os plasmídeos Ásia (7.426 pb), África (5.588 pb), e Toronto/Rio (5.154 pb) são

os mais descritos associados a *bla*_{TEM} em *N. gonorrhoeae*. No entanto, outros como Nimes (6.798 pb), New Zealand (9.309 pb), Johannesburg (4.865 pb), e Australian (3.269 pb) também já foram identificados^{78,79}.

⇒ **Tetraciclina**

A tetraciclina, antimicrobiano que se liga à porção 50S do ribossoma, afetando a síntese de proteínas, foi utilizada como alternativa à penicilina durante cerca de 40 anos. A sensibilidade de *N. gonorrhoeae* à tetraciclina também é reduzida pela superexpressão de MtrCDE ou mutações em PorB. Outra mutação que interfere na ação da tetraciclina é a substituição Val57Met na proteína ribossômica 10S (*rpsJ*), o que reduz a afinidade do antimicrobiano pelo alvo. Combinados, esses mecanismos permitem que cepas gonocócicas atinjam resistência à tetraciclina com CIM de 2 -8 µg/ml⁸⁰.

Durante a década de 1980, cepas de *N. gonorrhoeae* com CIM ≥ 16 µg/mL passaram a ser detectadas. O mecanismo associado à resistência a altas concentrações de tetraciclina é a proteína TetM. TetM tem estrutura semelhante ao fator de alongação da tradução EF-G, mas com maior afinidade pelo ribossoma. Assim, TetM compete pelo mesmo sítio que o EF-G e a tetraciclina, bloqueando o acesso do antimicrobiano a seu alvo na subunidade 50S do ribossoma bacteriano. Esse mecanismo é codificado por genes de ocorrência plasmidial (*tetM*). Dois plasmídeos muito parecidos, conhecidos como American e Dutch, ambos com peso molecular de 25,2 MDa, são associados a *tetM* em *Neisseria gonorrhoeae*.

⇒ **Ciprofloxacina**

Ciprofloxacina, uma fluoroquinolona, interfere na síntese de DNA por se ligar ao complexo topoisomerases-DNA durante eventos de abertura da dupla fita para relaxamento de superenrolamento ou decatenação, estabilizando o complexo e afetando a viabilidade celular. A ciprofloxacina foi o fármaco recomendado para tratamento de gonorreia na maior parte dos países em meados da década de 1980, tendo seu uso sido descontinuado gradualmente, devido às altas taxas de resistência a este antimicrobiano.

A resistência a ciprofloxacina em gonococos é causada principalmente por mutações nos genes *gyrA* e *parC*, codificadores da porção que se liga transientemente ao DNA nas Topoisomerases II e IV, respectivamente. Mutações que alteram a identidade de aminoácidos na QRDR, mais frequentemente nas posições 91, 95 e/ou 120 em GyrA, 87 e 91 em ParC, impactam na ação do antimicrobiano. Duas ou mais mutações nestas regiões podem levar à

resistência à ciprofloxacina. Quanto maior o número de mutações na QRDR, incluindo algumas posições em *gyrB* e *parE*, maior é o impacto sobre a CIM de ciprofloxacina⁷³.

⇒ Azitromicina

A azitromicina atua inibindo a síntese proteica, uma vez que se liga ao RNA ribossômico 23S (23S rRNA), o qual está localizado na subunidade 50S do ribossoma bacteriano, impedindo a translocação do RNA transportador e, conseqüentemente, a formação da cadeia polipeptídica. Azitromicina foi utilizada por poucos anos como monoterapia para tratar infecções sexualmente transmissíveis bacterianas em alguns países. Atualmente, esse antimicrobiano é prescrito sempre combinado à ceftriaxona ou a outros antimicrobianos. Amostras resistentes à azitromicina são reportadas desde o final dos anos 1990, mas a porcentagem de amostras resistentes tem crescido muito nos últimos 10 anos em todo o mundo⁸¹.

Os mecanismos de resistência à azitromicina presentes no gonococo estão relacionados a modificações no sítio-alvo desse antimicrobiano no ribossoma ou pela expressão aumentada de bombas de efluxo. A CIM de azitromicina sobre gonococos pode aumentar para 0,5 µg/mL em decorrência da expressão aumentada da bomba de efluxo MtrCDE, por uma deleção no promotor ou truncamento do gene que codifica o seu repressor *mtrR*. Outro mecanismo adquirido que provoca pequena alteração da CIM é a aquisição do gene *mef*, que está localizado em plasmídeos e codifica uma bomba de efluxo.

A resistência a azitromicina também pode ser mediada por genes *erm*, adquiridos por transposons conjugativos. Os genes *erm* codificam enzimas que induzem a metilação de uma adenina presente no 23S rRNA, bloqueando a ligação do macrolídeo ao seu alvo ribossomal. Enzimas codificadas pelo gene *erm* podem elevar a CIM para 1 – 4 µg/mL. Mutações específicas no gene *rplD*, que codifica a proteína ribossomal L4, também podem contribuir para a resistência a azitromicina. Neste caso, uma vez que essa proteína é localizada próxima ao domínio V da peptidil transferase, uma substituição Gly70Asp induz alteração na conformação do mesmo, tornando-o menos sensível à ação do antimicrobiano.

No entanto, o mais impactante mecanismo de resistência a azitromicina em gonococos são as mutações C2599T e A2143G no próprio domínio V da peptidil transferase (domínio funcional do 23S rRNA), codificada pelo gene *rrl*. *N. gonorrhoeae* tem 4 alelos deste gene. Quanto maior o número de alelos

mutados, maior a CIM para azitromicina, podendo atingir valores de até 256 µg/mL⁸¹.

⇒ **Cefalosporinas de espectro estendido (CEE): cefixima e ceftriaxona**

As cefalosporinas de espectro estendido (CEE) são β-lactâmicos e atuam da mesma forma que as penicilinas, com elevada potência contra bactérias Gram-negativas. Mecanismos que aumentam a CIM para penicilina, como mutações no gene *porB* (especialmente que alteram aminoácidos G101 e A102) e a expressão aumentada da bomba de efluxo MtrCDE, também interferem na CIM de CEE, sem, no entanto, levá-la a níveis de resistência.

O mecanismo mais importante de resistência à ceftriaxona em amostras de *N. gonorrhoeae* está relacionado à aquisição de diferentes alelos mosaico do gene *penA*. Estes mosaicos levam à codificação de uma PBP2 com 60 a 70 mudanças em aminoácidos com relação ao que seria a PBP2 selvagem, a qual deixa de ser facilmente reconhecida pelas CEE. Acredita-se que mosaicos *penA* tenham sido adquiridos por cepas de gonococos *in vivo* por meio de transferência horizontal durante infecções gonocócicas na orofaringe, por meio de recombinação de DNA de espécies de *Neisseria* comensais, tais como *Neisseria perflava*, *Neisseria flavescens* e *Neisseria sicca*. Entre os mais de 2000 alelos *penA* já descritos, alguns são considerados epidemiologicamente relevantes (como *penAX* e *penAXXXIV*), tendo sido relacionados a clones específicos com baixa susceptibilidade às CEE. A resistência a CEE é geralmente alcançada por mutações pontuais nestes mosaicos *penA*⁸².

⇒ **Espectinomicina**

A espectinomicina é citada em muitos protocolos terapêuticos para gonorreia como uma alternativa às CEEs, por exemplo, no caso de pacientes alérgicos às penicilinas. Este antimicrobiano, um aminoglicosídeo, atua ligando-se no 16S rRNA da subunidade 30S do ribossoma bacteriano, bloqueando a translocação do RNA transportador do sítio A para o sítio P inibindo assim a tradução do mRNA. A interação com o 16S rRNA ocorre na hélice 34 onde há os pares de bases G1064 – C1192.

A resistência à espectinomicina reportada em isolados de *N. gonorrhoeae* é resultado de mutações pontuais na hélice 34 do 16S rRNA, na qual há a substituição de citosina por timina na posição 1192 (C1192T); ou mutações (deleção Val25, ou substituições Thr24Pro ou Lys26Glu) na proteína ribossomal S5 (codificada pelo gene *rpsE*), componente da subunidade 30S do ribossoma bacteriano. Tais alterações na proteína S5 provavelmente interrompem sua

ligação ao 16S rRNA. Mutações C1192T e Thr24Pro elevam dramaticamente a CIM para a espectinomicina ($>1.024 \mu\text{g/mL}$)⁷³.

Tabela 15. Resumo dos mecanismos de resistência a antimicrobianos adquiridos que ocorrem em *N. gonorrhoeae*⁷³⁻⁷⁶

Antimicrobiano	Ocorrência	Mecanismos	Incidência	Fenótipo ^a
Penicilina	Cromossômica	Alterações em PorB Alterações em PBP1 Alterações em PilQ Superexpressão da bomba MtrCDE	Alta Baixa Baixa Alta	SR, r quando combinados
	Plasmidial	β -lactamase <i>bla</i> _{TEM}	Moderada	R
Tetraciclina	Cromossomal	Mutações em PorB Mutações na proteína ribossomal 10S Superexpressão da bomba MtrCDE	Alta Baixa Alta	SR, r quando combinados
	Plasmidial	Proteção ribossomal TetM	Moderada	R
Azitromicina	Cromossomal	Mutações na proteína ribossomal L4 Superexpressão da bomba MtrCDE	Baixa Alta	SR, r quando combinados
	Plasmidial Transposon	Efluxo por bomba <i>mef</i> Metilação do rRNA por genes <i>erm</i>	Baixa Baixa	SR, r quando combinados
	Cromossomal	Mutações nos alelos do gene <i>rrl</i> que codifica o 23S rRNA	Moderada	r/R, dependendo do tipo e número de mutações
Cefixima e Ceftriaxona	Cromossomal	Alterações em PorB Alterações pontuais/PBP2 mosaico Superexpressão de MtrCDE	Alta Moderada Alta	SR
	Cromossomal	PBP2 mosaico (algumas variantes) com ou sem mutações pontuais adicionais	Baixa	r/R
Espectinomicina	Cromossomal	Mutações em 16S rRNA Mutações na proteína ribossomal S5	Baixa Baixa	r/R dependendo das mutações

^aSR: sensibilidade reduzida; r: resistência a baixas concentrações do antimicrobiano; R: resistência a altas concentrações do antimicrobiano

3.3.7 Micobactérias

⇒ Taxonomia

A revisão das características genômicas das espécies de crescimento rápido do gênero *Mycobacterium* resultou na atualização da sua taxonomia, com a realocação de algumas espécies em quatro novos gêneros designados *Mycolicibacter*, *Mycolicibacterium*, *Mycobacteroides*, *Mycolicibacillus*⁸³. A Tabela 16

lista as espécies de crescimento rápido mais frequentemente encontradas como agente de infecções em humanos e sua taxonomia atual. Dentre as micobactérias de crescimento rápido, os três complexos de maior importância clínica são *Mycobacteroides abscessus*, *Mycobacteroides chelonae* e *Mycobacterium fortuitum*. As espécies de crescimento lento não sofreram alteração taxonômica em relação ao gênero, mas algumas espécies novas pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis* foram descritas. Atualmente compõem o complexo *M. tuberculosis* as espécies *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. canettii* e *M. pinnipedii*; portanto, exceto onde houver alguma particularidade, as características de resistência intrínseca serão descritas em relação ao complexo *M. tuberculosis*. Outras espécies, a exemplo de "*M. mungi*", "*M. orygis*" e "*M. suricattae*" foram propostas como membros do complexo *M. tuberculosis*, mas ainda não foram aceitas na nomenclatura oficial de procariotos (www.bacterio.net).

⇒ **Localização dos determinantes genéticos da resistência antimicrobiana em micobactérias**

Nas micobactérias de crescimento rápido várias publicações já demonstraram a presença de plasmídeos com genes de resistência a antimicrobianos, incluindo resistência a aminoglicosídeos, fosfomicina e tetraciclina^{84,85} apesar da localização dos genes determinantes de resistência intrínseca ser cromossômica e a resistência adquirida, na maioria absoluta das vezes ser decorrente de mutações de genes cromossômicos.

Até o momento, não foram descritos plasmídeos no complexo *M. tuberculosis* e a resistência antimicrobiana adquirida é, portanto, decorrente de mutações espontâneas, que ocorrem na frequência de 1 a cada 10^6 bactérias para isoniazida e pirazinamida e 1 a cada 10^8 bactérias para rifampicina. Este é o racional para o uso de três ou quatro antimicrobianos simultaneamente para o tratamento da tuberculose⁸⁶.

⇒ **O envelope celular como uma barreira à penetração de antimicrobianos**

A principal estrutura celular que diferencia as micobactérias dos demais grupos de bactérias é o envelope celular que, neste grupo, apresenta conteúdo lipídico de cerca de 60%, em sua maioria constituída por ácidos micólicos. Essa estrutura representa uma barreira hidrofóbica à entrada de compostos hidrofílicos e a sua efetividade é indiretamente comprovada pela observação de que mutantes deficientes na síntese de lipídeos mostram-se sensíveis aos antimicrobianos com características hidrofílicas⁸⁷. Além disso, as micobactérias, quando comparadas aos demais grupos, têm um baixo número de po-

rinas em seu envelope celular⁸⁸, as quais, a princípio, são a via de entrada de antimicrobianos hidrofílicos a exemplo de aminoglicosídeos e β -lactâmicos.

Tabela 16. Taxonomia atual das espécies de micobactérias de crescimento rápido mais frequentes em infecções humanas⁸³

Nomenclatura anterior	Nomenclatura atual	Complexo
<i>Mycobacterium abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	<i>Mycobacteroides abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	<i>M. abscessus</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i>	<i>Mycobacteroides abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i>	
<i>Mycobacterium abscessus</i> subsp. <i>Bolletii</i>	<i>Mycobacteroides abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i>	
<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Mycobacteroides chelonae</i>	<i>M. chelonae</i>
<i>Mycobacterium franklinii</i>	<i>Mycobacteroides franklinii</i>	
<i>Mycobacterium immunogenum</i>	<i>Mycobacteroides immunogenum</i>	
<i>Mycobacterium salmoniphilum</i>	<i>Mycobacteroides salmoniphilum</i>	
<i>Mycobacterium saopaulense</i>	<i>Mycobacteroides saopaulense</i>	
<i>Mycobacterium boenickei</i>	<i>Mycolicibacterium boenickei</i>	<i>M. fortuitum</i>
<i>Mycobacterium brisbanense</i>	<i>Mycolicibacterium brisbanense</i>	
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	<i>Mycolicibacterium fortuitum</i>	
<i>Mycobacterium fortuitum</i> subsp. <i>acetamidolyticum</i>	<i>Mycolicibacterium fortuitum</i> subsp. <i>acetamidolyticum</i>	
<i>Mycobacterium fortuitum</i> subsp. <i>Fortuitum</i>	<i>Mycolicibacterium fortuitum</i> subsp. <i>fortuitum</i>	
<i>Mycobacterium houstonense</i>	<i>Mycolicibacterium houstonense</i>	
<i>Mycobacterium neworleansense</i>	<i>Mycolicibacterium neworleansense</i>	
<i>Mycobacterium peregrinum</i>	<i>Mycolicibacterium peregrinum</i>	
<i>Mycobacterium porcinum</i>	<i>Mycolicibacterium porcinum</i>	
<i>Mycobacterium senegalense</i>	<i>Mycolicibacterium senegalense</i>	
<i>Mycobacterium septicum</i>	<i>Mycolicibacterium septicum</i>	
<i>Mycobacterium setense</i>	<i>Mycolicibacterium setense</i>	

⇒ Resistência em micobactérias de crescimento rápido

A disponibilidade do sequenciamento completo dos genomas de várias micobactérias permitiu que estudos com mutantes deficientes nos genes de interesse comprovassem o papel das proteínas por eles codificadas, na resistência antimicrobiana intrínseca desse grupo de bactérias. *M. abscessus* ss. *bolletii* pode ser considerada intrinsecamente resistente à claritromicina por expressão do gene *erm* virtualmente em todos os isolados⁴¹. A maioria – cerca de 80% – dos isolados de *M. abscessus* ss. *abscessus* apresenta um gene *erm* funcional⁴¹, e são, portanto, resistentes à claritromicina; entretanto, o restante pode apresentar substituição T28C no gene *erm* ou interrupção da sequência codificante, ambas levando à sensibilidade à claritromicina. A

RNA-metilase codificada por esse gene metila um resíduo de adenina no sítio peptidil-transferase do rRNA 23S.

M. fortuitum apresenta o gene *erm*³⁹, que codifica uma RNA-metilase e é responsável pela resistência intrínseca aos macrolídeos observada nesta espécie. A sensibilidade a essa classe de antimicrobianos pode ocorrer se há mutação GTG-->CTG no códon de iniciação, que resulta na inatividade transcricional do gene⁸⁹.

A catalase-peroxidase KatG, que converte a isoniazida em produto com atividade antimicrobiana, está ausente em *M. abscessus*, o que explica a resistência intrínseca a este composto (Tabela 17).

O gene *eis2* ("enhanced intracellular survival") codifica uma N-acetil-transferase, que leva à resistência de alto nível à capreomicina, com CIMs superiores a 256 mg/L. A mesma proteína está relacionada à resistência de baixo nível à amicacina, com CIM abaixo do ponto de corte de sensibilidade atual de 16 mg/L⁹⁰. Digno de nota, a proteína WhiB7 é necessária para a ativação transcricional dos genes *erm* e *eis2*⁴¹. Por sua vez, a transcrição do gene *whiB7* é induzida mesmo por concentrações subinibitórias de claritromicina; portanto concentrações terapêuticas de claritromicina podem induzir elevação das CIMs tanto para a própria claritromicina por indução da metilase quanto para amicacina⁹¹.

A resistência intrínseca à estreptomicina em *M. abscessus* é determinada pela expressão de *str(3')*, que codifica uma fosfotransferase capaz de modificar apenas este composto⁹².

As espécies do complexo *M. abscessus* expressam uma ADP-ribosiltransferase, codificada pelo gene *arr*, que adiciona uma ribose à rifampicina, levando à resistência intrínseca a este composto⁹⁰.

A resistência intrínseca aos β -lactâmicos em *M. abscessus* é provavelmente decorrente da barreira hidrofóbica representada pelo envoltório celular rico em ácidos micólicos e a baixa afinidade de D,D-transpeptidases aos β -lactâmicos. A expressão dessas D,D-transpeptidases, em vez de D,L-transpeptidases, em *M. abscessus* pode explicar as CIMs para imipenem e ceftazidima mais elevadas neste complexo, diferentemente das demais espécies de micobactérias de crescimento rápido⁹³. A β -lactamase Mab de classe A, produzida por *M. abscessus*, é capaz de degradar eficazmente amoxicilina, ampicilina, clavulanato, sulbactam e tazobactam, mas é inibida pelo avibactam e não degrada imipenem/meropenem⁹⁴. A resistência adquirida aos carbapenê-

micobactérias provavelmente ocorre por mutações espontâneas, diminuindo ainda mais a afinidade das transpeptidases aos β -lactâmicos⁹³ ou por mutação na proteína RshA, um regulador negativo da resposta ao estresse e elevação da temperatura⁹⁵.

O mecanismo pelo qual o complexo *M. abscessus* apresenta resistência intrínseca às fluoroquinolonas ainda não está elucidado. É possível que um sistema de efluxo ainda não caracterizado seja o principal responsável por esse fenômeno⁹³. A resistência adquirida às fluoroquinolonas em micobactérias ocorre por mutações espontâneas no gene *gyrA*, que codifica a subunidade A da DNA girase⁹³.

O etambutol atua inibindo a arabinosil-transferase codificada pelo gene *emB*, responsável pela síntese de arabinogalactana, resultando na inibição da síntese da parede celular. Na maioria absoluta das espécies de micobactérias de crescimento rápido, a exemplo de *M. abscessus*, a resistência intrínseca é explicada pela ocorrência de um resíduo de glutamina na posição 303 (Q303) e um resíduo de metionina na posição 304 (M304) da arabinosil-transferase Emb.

Os elevados níveis de resistência intrínseca à tetraciclina e doxiciclina observados em *M. abscessus* é decorrente da expressão de uma mono-oxigenase indutiva, codificada pelo gene *tetX*, capaz de modificar a tetraciclina e doxiciclina, abolindo a sua capacidade de ligação ao sítio A do ribossomo⁹⁶.

Tabela 17 Genes implicados na resistência antimicrobiana intrínseca em *M. abscessus* e impacto de sua expressão na CIM para esses compostos. Modificado de Luthra *et al.*, 2018⁹⁰

Antimicrobiano	<i>M. abscessus</i> ss. <i>abscessus</i> selvagem (mg/L)	<i>M. abscessus</i> ss. <i>abscessus</i> mutante (mg/L)	Referência
Isoniazida	>512	<i>katG</i> : 32	Luthra <i>et al.</i> , 2018 ⁹⁰
Rifampicina	128	Δarr : 0,25	Rominski <i>et al.</i> , 2018 ⁹⁷
Capreomicina	>256	$\Delta eis2$: 4	Rominski <i>et al.</i> , 2018 ⁹⁷
Clarithromicina	64	$\Delta erm41$: 0,5	Choi <i>et al.</i> , 2012 ⁹⁸
Kanamicina	8	$\Delta aac(2')$: 0,125	Rominski <i>et al.</i> , 2018 ⁹⁷
Amicacina	4	$\Delta eis2$: 0,25	Rominski <i>et al.</i> , 2018 ⁹⁷
Estreptomicina	32	$\Delta str(3')$: 2	Dal Molin <i>et al.</i> , 2017 ⁹²
Tetraciclina	64	$\Delta tetX$: 4	Rudra <i>et al.</i> , 2018 ⁹⁶
Amoxicilina	>256	Δbla_{Mab} : 8	Dubeé <i>et al.</i> , 2015 ⁹⁹
Ampicilina	>256	Δbla_{Mab} : 4	Dubeé <i>et al.</i> , 2015 ⁹⁹
Etambutol	≥ 64	-	Alcaide <i>et al.</i> , 1997 ¹⁰⁰

A resistência adquirida às oxazolidinonas em micobactérias de crescimento rápido ainda é objeto de estudos para elucidação de seus mecanismos. Em

estudo recente de uma coleção de *M. abscessus* resistentes à linezolida, apenas 8,2% apresentavam mutações no rRNA 23S (T2138C, A2271C, C2432T, G3048A), sítio de ligação deste antimicrobiano. O mesmo estudo demonstrou o papel dos genes *lmrs* e *mmpL9*, que codificam bombas de efluxo, na resistência à linezolida¹⁰¹.

A resistência adquirida à amicacina, principal aminoglicosídeo utilizado no tratamento das infecções por micobactérias de crescimento rápido, é mais frequentemente decorrente de mutação no rRNA 16S, usualmente A1408G¹⁰².

A resistência adquirida à tigeciclina é infrequente. Estudo utilizando mutantes obtidos por pressão seletiva com o antimicrobiano *in vitro* evidenciou, por sequenciamento completo dos genomas, que uma mutação pontual no gene MAB_3542c pode estar implicada na resistência a este antimicrobiano. O gene codifica a proteína RshA, um regulador negativo da resposta ao estresse e elevação da temperatura⁹⁵.

⇒ **Resistência antimicrobiana no complexo *M. tuberculosis***

O envoltório celular de *M. tuberculosis* apresenta camada externa espessa de ácidos micólicos, covalentemente ligada à camada de peptidoglicano por uma camada de arabinogalactana e, da mesma forma que nas outras micobactérias, é um dos principais determinantes da resistência intrínseca a antimicrobianos. Esse efeito é maior nos compostos hidrofílicos, mas também é observado, mesmo para antimicrobianos com características hidrofóbicas¹⁰³.

A resistência intrínseca à maioria dos β -lactâmicos, incluindo carbapenênicos, observada em *M. tuberculosis*, é decorrente da expressão de BlaC, uma β -lactamase de classe A, inibida por clavulanato¹⁰⁴.

M. tuberculosis apresenta resistência intrínseca aos macrolídeos pela expressão da RNA-metilase Erm37, que metila os resíduos 2057 a 2059 do rRNA 23S.

M. bovis BCG apresenta resistência intrínseca à pirazinamida por dois mecanismos: deficiência no transporte para o espaço intracelular e não expressão de pirazinamidase, necessária para a ativação da pirazinamida¹⁰⁵.

A contribuição dos sistemas de efluxo na resistência antimicrobiana em *M. tuberculosis* é controversa, mas há evidências de que a expressão desses sistemas varia em função de mudanças ambientais. Por exemplo, as bombas de efluxo, que são capazes de transportar estreptomicina, rifampicina, isonia-

zida, clofazimina, bedaquilina, fluoroquinolonas e etambutol são induzidas por condições ambientais específicas como o ambiente intracelular do macrófago ou meio contendo antimicrobiano.

A resistência antimicrobiana adquirida em *M. tuberculosis* é decorrente de mutações espontâneas, mesmo sem exposição ao antimicrobiano. A exposição ao antimicrobiano contribui para a seleção de mutantes resistentes⁸⁶. A resistência à rifampicina é adquirida por mutações no gene da subunidade beta da RNA-polimerase, na região designada RRDR, sendo a mais frequente a Ser-450-Leu. A resistência à isoniazida pode ocorrer por mutações no gene *katG*, sendo que a mais frequente resulta na substituição Ser-315-Thr, no gene *inhA* ou seu promotor, enquanto a resistência à pirazinamida ocorre por mutações no gene *pncA*, sendo a mais frequente a que resulta nas substituições Asp-12-Ala e Asp, Leu-85-Pro da pirazinamidase (Tabela 18)¹⁰⁶.

As cepas de *M. tuberculosis* resistentes à rifampicina e à isoniazida são classificadas como MDR (resistentes a múltiplos fármacos). Já, cepas classificadas como XDR (extensivamente resistentes aos fármacos) são aquelas resistentes à rifampicina, isoniazida e a pelo menos 3 das seguintes classes: aminoglicosídeos, polipeptídios, fluorquinolonas, tiamidas, cicloserina, ácido para-aminossalicílico (PAS).

A Tabela 19 detalha os genes envolvidos na resistência aos demais antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose. Mesmo para os antimicrobianos introduzidos mais recentemente em uso clínico para o tratamento da tuberculose, como bedaquilina e pretomanida, há pelo menos dois mecanismos de resistência adquirida distintos para cada um deles.

Tabela 18. Determinantes da resistência adquirida aos antimicrobianos de primeira linha utilizados no esquema 1 de tratamento da tuberculose

Antimicrobiano	Gene ou região promotora	Mecanismo de resistência/alvo ou enzima	Referência
Rifampicina	<i>rpoB</i>	alteração do alvo/subunidade beta da RNA polimerase	Telenti <i>et al.</i> , 1993 ¹⁰⁷
Isoniazida	<i>katG</i>	não conversão da isoniazida em composto com atividade antimicrobiana/catalase-peroxidase	Heym <i>et al.</i> , 1995 ¹⁰⁸
	<i>inhA</i>	alteração do alvo/2-trans-enoil-AcpM redutase	Hazbón <i>et al.</i> , 2006 ¹⁰⁹
	promotor de <i>inhA</i>	superexpressão de <i>inhA</i>	Hazbón <i>et al.</i> , 2006 ¹⁰⁹
Etambutol	<i>embB</i>	alteração do alvo/arabinosil-transferase	Telenti <i>et al.</i> , 1997 ¹¹⁰
Pirazinamida	<i>pncA</i>	não conversão da isoniazida em composto com atividade antimicrobiana/pirazinamidase	Scorpio <i>et al.</i> , 1996 ¹¹¹

Modificado de Gygli *et al.*, 2017⁸⁶

Tabela 19. Determinantes da resistência adquirida aos demais antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose. Modificado de Gygli *et al.*, 2017⁸⁶

Antimicrobiano	Gene ou região promotora	Mecanismo de resistência/alvo ou enzima	Referência
Etionamida	<i>inhA</i>	alteração do alvo/2-trans-enoil-AcpM redutase	Morlock <i>et al.</i> , 2003 ¹¹²
	promotor de <i>inhA</i>	superexpressão de <i>inhA</i> /2-trans-enoil-AcpM redutase	Morlock <i>et al.</i> , 2003 ¹¹²
	<i>ethA</i>	alteração do alvo/mono-oxigenase dependente de flavina adenina dinucleotídeo	Morlock <i>et al.</i> , 2003 ¹¹²
Fluorquinolonas	<i>gyrA/gyrB</i>	alteração do alvo/subunidades A e B da DNA girase	Malik <i>et al.</i> , 2012 ¹¹³
Estreptomicina	<i>rrs</i>	alteração do alvo/rRNA 16S	Maus <i>et al.</i> , 2005 ¹¹⁴
	<i>rpsL</i>	alteração do alvo/proteína ribossômica (30S) S12	Maus <i>et al.</i> , 2005 ¹¹⁴
Amicacina	Rrs	alteração do alvo/rRNA 16S	Maus <i>et al.</i> , 2005 ¹¹⁴
Kanamicina	Rrs	alteração do alvo/rRNA 16S	Maus <i>et al.</i> , 2005 ¹¹⁴
	promotor de <i>eis</i>	superexpressão de <i>eis</i> 2/N-acetil-transferase	Kambli <i>et al.</i> , 2016 ¹¹⁵
Capreomicina	<i>rrs</i>	alteração do alvo/rRNA 16S	Maus <i>et al.</i> , 2005 ¹¹⁴
	<i>tlyA</i>	não metilação do rRNA16S e do rRNA23S	Monshupanee <i>et al.</i> , 2012 ¹¹⁶
Ácido p-amino salicílico	<i>thyA</i>	timidilato sintase folato dependente/não conversão do PAS em análogo do folato	Minato <i>et al.</i> , 2015 ¹¹⁷
	<i>folC</i>	não conversão do PAS em análogo do folato/di-hidrofolato sintase	Minato <i>et al.</i> , 2015 ¹¹⁷
Cicloserina	<i>Ald</i>	aumento da disponibilidade do substrato da racemase/L-alanina-desidrogenase	Desjardins <i>et al.</i> , 2016 ¹¹⁸
	<i>alr</i>	alteração do alvo/L-alanina-racemase	Desjardins <i>et al.</i> , 2016 ¹¹⁸
	promotor de <i>alr</i>	hiperexpressão do alvo/promotor de L-alanina-racemase	Desjardins <i>et al.</i> , 2016 ¹¹⁸
Bedaquilina	<i>atpE</i>	subunidade C da ATP-sintase/mutação do alvo	Petrella <i>et al.</i> , 2006 ¹¹⁹
	promotor de <i>mmpR</i>	superexpressão da bomba/bomba de efluxo MmpL5	Hartkoorn <i>et al.</i> , 2014 ¹²⁰
Linezolida	<i>rplC</i>	alteração do alvo/proteína ribossômica L3	Zhang <i>et al.</i> , 2016 ¹²¹
	<i>Rrl</i>	alteração do alvo/proteína ribossômica L4	Zhang <i>et al.</i> , 2016 ¹²¹
Delamanida/Pretomanida	<i>Ddn</i>	não conversão em composto com atividade antimicrobiana/nitrorredutase-deazaflavina dependente	Haver <i>et al.</i> , 2015 ¹²²
	<i>fgd1</i>	não conversão em composto com atividade antimicrobiana/glicose-6-fosfato-desidrogenase	Manjunatha <i>et al.</i> , 2006 ⁸⁵
	<i>fbIA/B/C</i>	não conversão em composto com atividade antimicrobiana/deazarriboflavina sintase	Haver <i>et al.</i> , 2015 ¹²²
Clofazimina	promotor de <i>mmpR</i>	hiperexpressão da bomba/bomba de efluxo MmpL5	Hartkoorn <i>et al.</i> , 2014 ¹²⁰

3.4 Referências bibliográficas

1. Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. Clin Microbiol Reviews. 2018;31(4):e00088-17, /cmr/31/4/e00088-17.atom.
2. Humeniuk C, Arlet G, Gautier V, Grimont P, Labia R, Philippon A. β -Lactamases of *Kluyvera ascorbata*, Probable Progenitors of Some Plasmid-Encoded CTX-M Types. AAC. 2002;46(9):3045–9.
3. Aghapour Z, Gholizadeh P, Ganbarov K, bialvaei AZ, Mahmood SS, Tanomand A, et al. Molecular mechanisms related to colistin resistance in *Enterobacteriaceae*. IDR. 2019; 12:965–75.
4. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical Microbiology and Infection. 2012;18(3):268–81.
5. Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
6. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiology Spectrum. 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015
7. EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [Internet]. Disponível em: <http://www.eucast.org/>
8. van Dalen R, Peschel A, van Sorge NM. Wall Teichoic Acid in *Staphylococcus aureus* Host Interaction. Trends in Microbiology. 2020;12;S0966-842X(20)30144-X
9. Vestergaard M, Frees D, Ingmer H. Antibiotic Resistance and the MRSA Problem. Microbiology Spectrum. 2019;7(2).
10. BrCAST [Internet]. Disponível em: <http://brcast.org.br/>
11. Antonelli A, D'Andrea MM, Brenciani A, Galeotti CL, Morroni G, Pollini S, et al. Characterization of poxtA, a novel phenicol–oxazolidinone–tetracycline resistance gene from an MRSA of clinical origin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2018;73(7):1763–9.
12. Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, organizadores. Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190424/>
13. Fontana R, Ligozzi M, Pittaluga F, Satta G. Intrinsic Penicillin Resistance in Enterococci. Microbial Drug Resistance. 1996;2(2):209–13.

14. Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in *Enterococcus*. Virulence. 15 de agosto de 2012;3(5):421–569.
15. Prater AG, Mehta HH, Kosgei AJ, Miller WR, Tran TT, Arias CA, et al. Environment Shapes the Accessible Daptomycin Resistance Mechanisms in *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(10):e00790-19, /aac/63/10/AAC.00790-19.atom.
16. Wang Y, Lv Y, Cai J, Schwarz S, Cui L, Hu Z, et al. A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin. J Antimicrob Chemother. 2015;70(8):2182–90.
17. Moure Z, Lara N, Marín M, Sola-Campoy PJ, Bautista V, Gómez-Bertomeu F, et al. Interregional spread in Spain of linezolid-resistant *Enterococcus* spp. isolates carrying the *optrA* and *poxA* genes. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020;55(6):105977.
18. Teo JWP, Krishnan P, Jureen R, Lin RTP. Detection of an Unusual van Genotype in a Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Hospital Isolate. Journal of Clinical Microbiology. 2011;49(12):4297–8.
19. Palazzo ICV, Pitondo-Silva A, Levy CE, da Costa Darini AL. Changes in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* causing outbreaks in Brazil. Journal of Hospital Infection. setembro de 2011;79(1):70–4.
20. Cherazard R, Epstein M, Doan T-L, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. American Journal of Therapeutics. 2017;24(3):e361–9.
21. Morales-López S, Yepes JA, Prada-Herrera JC, Torres-Jiménez A. Enterobacteria in the 21st century: a review focused on taxonomic changes. J Infect Dev Ctries. 2019;13(04):265–73.
22. Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(10):e01076-18, /aac/62/10/e01076-18.atom.
23. Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant β -lactamases: β -lactamase overview. Annals of the New York Academy of Sciences. 2013;1277(1):84–90.
24. Pavez M, Neves P, Dropa M, Matté MH, Grinbaum RS, Elmor de Araújo MR, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Escherichia coli* producing CMY-2-type AmpC β -lactamase in Brazil. Journal of Medical Microbiology. 2008;57(12):1590–2.
25. Tollentino FM, Polotto M, Nogueira ML, Lincopan N, Neves P, Mamizuka EM, et al. High Prevalence of *bla*_{CTX-M} Extended Spectrum Beta-Lactamase Genes in *Klebsiella pneumoniae* Isolates from a Tertiary Care Hospital: First report of *bla*_{SHV-12'}, *bla*_{SHV-31'}, *bla*_{SHV-38'} and *bla*_{CTX-M-15} in Brazil. Microbial Drug Resistance. 2011;17(1):7–16.

26. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases. *CMR*. 2007;20(3):440–58.
27. Lincopan N, McCulloch JA, Reinert C, Cassettari VC, Gales AC, Mamizuka EM. First Isolation of Metallo-beta-Lactamase-Producing Multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from a Patient in Brazil. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005;43(1):516–9.
28. Nicoletti AG, Marcondes MFM, Martins WMBS, Almeida LGP, Nicolás MF, Vasconcelos ATR, et al. Characterization of BKC-1 Class A Carbapenemase from *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5159–64.
29. Pagano M, Barin J, Martins AF, Zavascki AP. High Endemic Rates of OXA-23-Producing Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates Caused by the Persistence of Major Clones in Hospitals in a Brazilian City 5 Years After an Outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(7):860–2.
30. Fournier B, Roy PH, Lagrange PH, Philippon A. Chromosomal beta-lactamase genes of *Klebsiella oxytoca* are divided into two main groups, *bla*_{OXY-1} and *bla*_{OXY-2}. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(2):454–9.
31. Granier SA, Leflon-Guibout V, Nicolas-Chanoine M-H, Bush K, Goldstein FW. The Extended-Spectrum K1 β -Lactamase from *Klebsiella oxytoca* SC 10,436 Is a Member of the blaOXY-2 Family of Chromosomal *Klebsiella* Enzymes. *AAC*. 2002;46(6):2056–7.
32. Pavez M, Vieira C, de Araujo MR, Cerda A, de Almeida LM, Lincopan N, et al. Molecular mechanisms of membrane impermeability in clinical isolates of *Enterobacteriaceae* exposed to imipenem selective pressure. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2016;48(1):78–85.
33. Garneau-Tsodikova S, Labby KJ. Mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics: overview and perspectives. *Med Chem Commun*. 2016;7(1):11–27.
34. Serio AW, Keepers T, Andrews L, Krause KM. Aminoglycoside Revival: Review of a Historically Important Class of Antimicrobials Undergoing Rejuvenation. *EcoSal Plus*. 2018;8(1). doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0002-2018.
35. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance: Mechanisms of quinolone resistance. *Ann NY Acad Sci*. 2015;1354(1):12–31.
36. Hooper DC, Jacoby GA. Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(9):a025320.
37. Fonseca ÉL, Freitas F dos S, Vieira VV, Vicente ACP. New *qnr* Gene Cassettes Associated with Superintegron Repeats in *Vibrio cholerae* O1. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(7):1129–31.
38. Park CH, Robicsek A, Jacoby GA, Sahm D, Hooper DC. Prevalence in the United States of *aac*(6')-Ib-cr Encoding a Ciprofloxacin-Modifying Enzyme. *AAC*. 2006;50(11):3953–5.

39. Li J, Zhang H, Ning J, Sajid A, Cheng G, Yuan Z, et al. The nature and epidemiology of OqxAB, a multidrug efflux pump. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1):44.
40. Aires CAM, da Conceição-Neto OC, Tavares e Oliveira TR, Dias CF, Montezzi LF, Picão RC, et al. Emergence of the Plasmid-Mediated mcr-1 Gene in Clinical KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 392 in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(7):e00317-17, e00317-17.
41. Dalmolin TV, Martins AF, Zavascki AP, de Lima-Morales D, Barth AL. Acquisition of the mcr-1 gene by a high-risk clone of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST437/CC258, Brazil. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2018;90(2):132–3.
42. Longo LGA, de Sousa VS, Kraychete GB, Justo-da-Silva LH, Rocha JA, Superti SV, et al. Colistin resistance emerges in pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Rio de Janeiro, Brazil. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019;54(5):579–86.
43. Rossi F. The Challenges of Antimicrobial Resistance in Brazil. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(9):1138–43.
44. Fernandes MR, McCulloch JA, Vianello MA, Moura Q, Pérez-Chaparro PJ, Esposito F, et al. First Report of the Globally Disseminated IncX4 Plasmid Carrying the mcr-1 Gene in a Colistin-Resistant *Escherichia coli* Sequence Type 101 Isolate from a Human Infection in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(10):6415–7.
45. Kieffer N, Nordmann P, Moreno AM, Zanolli Moreno L, Chaby R, Breton A, et al. Genetic and Functional Characterization of an MCR-3-Like Enzyme-Producing *Escherichia coli* Isolate Recovered from Swine in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(7):e00278-18, /aac/62/7/e00278-18.atom.
46. Fernandes MR, Cerdeira L, Silva MM, Sellera FP, Muñoz M, Junior FG, et al. Novel mcr-5.3 variant in a CTX-M-8-producing *Escherichia coli* ST711 isolated from an infected horse. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;1;73(12):3520-3522.
47. Botelho J, Grosso F, Peixe L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* – Mechanisms, epidemiology and evolution. *Drug Resistance Updates*. 2019;44:100640.
48. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin T-J, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances*. 2019;37(1):177–92.
49. Asif M, Alvi IA, Rehman SU. Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. *IDR*. 2018;Volume 11:1249–60.
50. Sánchez MB. Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front Microbiol* 2015;30(6):658. doi: 10.3389/fmicb.2015.00658.
51. Mark BL, Vocadlo DJ, Oliver A. Providing β -lactams a helping hand: targeting the AmpC β -lactamase induction pathway. *Future Microbiology*. 2011;6(12):1415–27.

52. Doi Y, Ghilardi ACR, Adams J, de Oliveira Garcia D, Paterson DL. High Prevalence of Metallo- β -Lactamase and 16S rRNA Methylase Coproduction among Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates in Brazil. AAC. 2007;51(9):3388–90.
53. Wolter DJ, Lister PD. Mechanisms of β -lactam resistance among *Pseudomonas aeruginosa*. Curr Pharm Des. 2013;19(2):209–22.
54. Hong DJ, Bae IK, Jang I-H, Jeong SH, Kang H-K, Lee K. Epidemiology and Characteristics of Metallo- β -Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa*. Infect Chemother. 2015;47(2):81.
55. Yoneyama H, Ocaktan A, Tsuda M, Nakae T. The Role of mex-Gene Products in Antibiotic Extrusion in *Pseudomonas aeruginosa*. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1997;233(3):611–8.
56. Francisco GR, Nora STR, Bueno MFC, da Silva Filho LVRF, de Oliveira Garcia D. Identification of Aminoglycoside-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Producing RmtG 16S rRNA Methyltransferase in a Cystic Fibrosis Patient. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(5):2967–8.
57. Lee J-Y, Chung ES, Na IY, Kim H, Shin D, Ko KS. Development of colistin resistance in pmrA-, phoP-, parR- and cprR-inactivated mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014;69(11):2966–71.
58. Moffatt JH, Harper M, Boyce JD. Mechanisms of Polymyxin Resistance. In: Li J, Nation RL, Kaye KS, organizadores. Polymyxin Antibiotics: From Laboratory Bench to Bedside. Springer International Publishing; 2019. p. 55–71.
59. Mlynarcik P, Kolar M. Molecular mechanisms of polymyxin resistance and detection of mcr genes. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2019;163(1):28–38.
60. Martins AF, Kuchenbecker RS, Pilger KO, Pagano M, Barth AL. High endemic levels of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* among hospitals in southern Brazil. American Journal of Infection Control. 2012;40(2):108–12.
61. Camargo CH, Tiba MR, Saes MR, Vasconcellos FM de, Santos LF dos, Romero EC, et al. Population Structure Analysis of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates from Brazil Reveals Predominance of Clonal Complexes 1, 15, and 79. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(4):2545–7.
62. Moreira MG, Camargo CH, Vasconcellos FM, Barreto LM, Nobre V, Santos SG. Diversity of bla OXA-51 variants and its clonal complexes in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in patients with ventilator-associated pneumonia. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2017;9:94–5.
63. Cayô R, Rodrigues-Costa F, Matos AP, Carvalhaes CG, Jové T, Gales AC. Identification of a New Integron Harboring bla_{IMP-10} in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(6):3687–9.

64. Cayô R, Streling AP, Nodari CS, Matos AP, de Paula Luz A, Dijkshoorn L, *et al.* Occurrence of IMP-1 in non-*baumannii* *Acinetobacter* clinical isolates from Brazil. *Journal of Medical Microbiology*. 2018;67(5):628–30.
65. Deglmann RC, Kobs VC, Oliveira D de, Burgardt P, França PHC de, Pilonetto M. Earliest identification of New Delhi metallo- β -lactamase 1 (NDM-1) in *Acinetobacter pittii* in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20180348.
66. Catel-Ferreira M, Nehmé R, Molle V, Aranda J, Bouffartigues E, Chevalier S, *et al.* Deciphering the Function of the Outer Membrane Protein OprD Homologue of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(7):3826–32.
67. Xu CF, Bilya SR, Xu W. adeABC efflux gene in *Acinetobacter baumannii*. *New Microbes and New Infections*. 2019;30:100549.
68. Hamed SM, Elkhatab WF, El-Mahallawy HA, Helmy MM, Ashour MS, Aboshanab KMA. Multiple mechanisms contributing to ciprofloxacin resistance among Gram negative bacteria causing infections to cancer patients. *Sci Rep*. 2018;8(1):12268.
69. Bitar I, Medvecky M, Gelbicova T, Jakubu V, Hrabak J, Zemlickova H, *et al.* Complete Nucleotide Sequences of *mcr-4.3* -Carrying Plasmids in *Acinetobacter baumannii* Sequence Type 345 of Human and Food Origin from the Czech Republic, the First Case in Europe. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(10):e01166-19, /aac/63/10/AAC.01166-19.atom.
70. Ma F, Shen C, Zheng X, Liu Y, Chen H, Zhong L, *et al.* Identification of a Novel Plasmid Carrying *mcr-4.3* in an *Acinetobacter baumannii* Strain in China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(6):e00133-19, /aac/63/6/AAC.00133-19.atom.
71. Adegoke AA, Stenström TA, Okoh AI. *Stenotrophomonas maltophilia* as an Emerging Ubiquitous Pathogen: Looking Beyond Contemporary Antibiotic Therapy. *Front Microbiol*. 2017;8:2276.
72. Shimizu K, Kikuchi K, Sasaki T, Takahashi N, Ohtsuka M, Ono Y, *et al.* Smqnr, a New Chromosome-Carried Quinolone Resistance Gene in *Stenotrophomonas maltophilia*. *AAC*. 2008;52(10):3823–5.
73. Costa-Lourenço APR da, Barros dos Santos KT, Moreira BM, Fracalanza SEL, Bonelli RR. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: history, molecular mechanisms and epidemiological aspects of an emerging global threat. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2017;48(4):617–28.
74. Tapsall, J. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. World Health Organization. 2001.
75. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: Past, Evolution, and Future. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014;27(3):587–613.
76. Unemo M, del Rio C, Shafer WM. Antimicrobial Resistance Expressed by *Neisseria gonorrhoeae*: A Major Global Public Health Problem in the 21st Century. In: Scheld,

- Hughes, Whitley. Emerging infections. American Society of Microbiology; 2016. p. 213–37.
77. Unemo M, Ballard R, Ison C, Lewis D, Ndowa F, and Peeling R. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. World Health Organization. 2013.
 78. Osawa K, Shigemura K, Nukata Y, Kitagawa K, Yamamichi F, Yoshida H, et al. penA, ponA, porB1, and mtrR Mutations and Molecular Epidemiological Typing of *Neisseria gonorrhoeae* with Decreased Susceptibility to Cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(8):e01174-17, e01174-17.
 79. Gianecini R, Oviedo C, Guantay C, Piccoli L, Stafforini G, Galarza P. Prevalence of bla_{TEM-220} gene in Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* strains carrying Toronto/Rio plasmid in Argentina, 2002 – 2011. BMC Infect Dis. 2015;15(1):571.
 80. Hu M, Nandi S, Davies C, Nicholas RA. High-Level Chromosomally Mediated Tetracycline Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* Results from a Point Mutation in the rpsJ Gene Encoding Ribosomal Protein S10 in Combination with the mtrR and penB Resistance Determinants. AAC. 2005;49(10):4327–34.
 81. Belkacem A, Jacquier H, Goubard A, Mougari F, La Ruche G, Patey O, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of resistance of azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolated in France during 2013–14. J Antimicrob Chemother. 2016;71(9):2471–8.
 82. Grad YH, Kirkcaldy RD, Trees D, Dordel J, Harris SR, Goldstein E, et al. Genomic epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to cefixime in the USA: a retrospective observational study. The Lancet Infectious Diseases. 2014;14(3):220–6.
 83. Gupta RS, Lo B, Son J. Phylogenomics and Comparative Genomic Studies Robustly Support Division of the Genus Mycobacterium into an Emended Genus *Mycobacterium* and Four Novel Genera. Front Microbiol. 2018;9:67.
 84. Pelegrino K de O, Campos JC, Sampaio SCF, Lezirovitz K, Seco BM, Pereira M de O, et al. fosI Is a New Integron-Associated Gene Cassette Encoding Reduced Susceptibility to Fosfomycin. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(1):686–8.
 85. Ramón-García S, Otal I, Martín C, Gómez-Lus R, Aínsa JA. Novel Streptomycin Resistance Gene from *Mycobacterium fortuitum*. AAC. 2006;50(11):3920–2.
 86. Gygli SM, Borrell S, Trauner A, Gagneux S. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic and evolutionary perspectives. FEMS Microbiology Reviews. 2017;41(3):354–73.
 87. Brennan PJ, Nikaido H. The Envelope of Mycobacteria. Annu Rev Biochem. 1995;64(1):29–63.

88. Mailaender C. The MspA porin promotes growth and increases antibiotic susceptibility of both *Mycobacterium bovis* BCG and *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology*. 2004;150(4):853–64.
89. Nash KA, Zhang Y, Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Molecular basis of intrinsic macrolide resistance in clinical isolates of *Mycobacterium fortuitum*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;55(2):170–7.
90. Luthra S, Rominski A, Sander P. The Role of Antibiotic-Target-Modifying and Antibiotic-Modifying Enzymes in *Mycobacterium abscessus* Drug Resistance. *Front Microbiol*. 2018;9:2179.
91. Pryjma M, Burian J, Kuchinski K, Thompson CJ. Antagonism between Front-Line Antibiotics Clarithromycin and Amikacin in the Treatment of *Mycobacterium abscessus* Infections Is Mediated by the *whiB7* Gene. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(11):e01353-17, e01353-17.
92. Dal Molin M, Gut M, Rominski A, Haldimann K, Becker K, Sander P. Molecular Mechanisms of Intrinsic Streptomycin Resistance in *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;62(1):e01427-17.
93. Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ. Antimicrobial Susceptibility Testing, Drug Resistance Mechanisms, and Therapy of Infections with Nontuberculous Mycobacteria. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012;25(3):545–82.
94. Soroka D, Dubee V, Soulier-Escrihuela O, Cuinet G, Hugonnet J-E, Gutmann L, *et al*. Characterization of broad-spectrum *Mycobacterium abscessus* class A -lactamase. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(3):691–6.
95. Ng HF, Tan JL, Zin T, Yap SF, Ngeow YF. A mutation in anti-sigma factor MAB_3542c may be responsible for tigecycline resistance in *Mycobacterium abscessus*. *Journal of Medical Microbiology*. 2018;67(12):1676–81.
96. Rudra P, Hurst-Hess K, Lappierre P, Ghosh P. High Levels of Intrinsic Tetracycline Resistance in *Mycobacterium abscessus* Are Conferred by a Tetracycline-Modifying Monooxygenase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(6):e00119-18, /aac/62/6/e00119-18.atom.
97. Rominski A, Roditscheff A, Selchow P, Böttger EC, Sander P. Intrinsic rifamycin resistance of *Mycobacterium abscessus* is mediated by ADP-ribosyltransferase MAB_0591. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(2):376–84.
98. Choi G-E, Shin SJ, Won C-J, Min K-N, Oh T, Hahn M-Y, *et al*. Macrolide Treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* Infection and Inducible Resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):917–25.
99. Dubee V, Bernut A, Cortes M, Lesne T, Dorchene D, Lefebvre A-L, *et al*. -Lactamase inhibition by avibactam in *Mycobacterium abscessus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;dku510.
100. Alcaide F, Pfyffer GE, Telenti A. Role of *embB* in natural and acquired resistance to ethambutol in mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(10):2270–3.

101. Ye M, Xu L, Zou Y, Li B, Guo Q, Zhang Y, *et al.* Molecular Analysis of Linezolid-Resistant Clinical Isolates of *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;63(2):e01842-18.
102. Wu M, Li B, Guo Q, Xu L, Zou Y, Zhang Y, *et al.* Detection and molecular characterisation of amikacin-resistant *Mycobacterium abscessus* isolated from patients with pulmonary disease. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2019;19:188–91.
103. Jarlier V, Nikaido H. Mycobacterial cell wall: Structure and role in natural resistance to antibiotics. *FEMS Microbiology Letters.* 1994;123(1–2):11–8.
104. Wang F, Cassidy C, Sacchettini JC. Crystal Structure and Activity Studies of the *Mycobacterium tuberculosis* β -Lactamase Reveal Its Critical Role in Resistance to β -Lactam Antibiotics. *AAC.* 2006;50(8):2762–71.
105. Raynaud C, Lan  elle M-A, Senaratne RH, Draper P, Lan  elle G, Daff   M. Mechanisms of pyrazinamide resistance in mycobacteria: importance of lack of uptake in addition to lack of pyrazinamidase activity. *Microbiology.* 1999;145(6):1359–67.
106. Nasiri MJ, Haeili M, Ghazi M, Goudarzi H, Pormohammad A, Imani Fooladi AA, *et al.* New Insights in to the Intrinsic and Acquired Drug Resistance Mechanisms in Mycobacteria. *Front Microbiol.* 2017;8:681.
107. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Matter L, Schopfer K, Bodmer T, *et al.* Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *The Lancet.* 1993;341(8846):647–51.
108. Heym B, Alzari PM, Honore N, Cole ST. Missense mutations in the catalase-peroxidase gene, *katG*, are associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol.* 1995;15(2):235–45.
109. Hazb  n MH, Brimacombe M, Bobadilla del Valle M, Cavatore M, Guerrero MI, Varma-Basil M, *et al.* Population Genetics Study of Isoniazid Resistance Mutations and Evolution of Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *AAC.* 2006;50(8):2640–9.
110. Telenti A, Philipp WJ, Sreevatsan S, Bernasconi C, Stockbauer KE, Wiele B, *et al.* The *emb* operon, a gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nat Med.* 1997;3(5):567–70.
111. Scorpio A, Zhang Y. Mutations in *pncA*, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in *tubercle bacillus*. *Nat Med.* 1996;2(6):662–7.
112. Morlock GP, Metchock B, Sikes D, Crawford JT, Cooksey RC. *ethA*, *inhA*, and *katG* Loci of Ethionamide-Resistant Clinical *Mycobacterium tuberculosis* Isolates. *AAC.* 2003;47(12):3799–805.
113. Malik S, Willby M, Sikes D, Tsodikov OV, Posey JE. New Insights into Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Functional Genetic Analysis of *gyrA* and *gyrB* Mutations. *Via LE, organizador. PLoS ONE.* 2012;7(6):e39754.

114. Maus CE, Plikaytis BB, Shinnick TM. Molecular Analysis of Cross-Resistance to Capreomycin, Kanamycin, Amikacin, and Viomycin in *Mycobacterium tuberculosis*. AAC. 2005;49(8):3192–7.
115. Kambli P, Ajbani K, Nikam C, Sadani M, Shetty A, Udwadia Z, *et al.* Correlating rrs and eis promoter mutations in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* with phenotypic susceptibility levels to the second-line injectables. International Journal of Mycobacteriology. 2016;5(1):1–6.
116. Monshupanee T, Johansen SK, Dahlberg AE, Douthwaite S. Capreomycin susceptibility is increased by TlyA-directed 2'-O-methylation on both ribosomal subunits: Capreomycin susceptibility by TlyA methylation. Molecular Microbiology. 2012;85(6):1194–203.
117. Minato Y, Thiede JM, Kordus SL, McKlveen EJ, Turman BJ, Baughn AD. Mycobacterium tuberculosis Folate Metabolism and the Mechanistic Basis for para-Aminosalicylic Acid Susceptibility and Resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(9):5097–106.
118. Desjardins CA, Cohen KA, Munsamy V, Abeel T, Maharaj K, Walker BJ, *et al.* Genomic and functional analyses of *Mycobacterium tuberculosis* strains implicate ald in D-cycloserine resistance. Nat Genet. 2016;48(5):544–51.
119. Petrella S, Cambau E, Chauffour A, Andries K, Jarlier V, Sougakoff W. Genetic Basis for Natural and Acquired Resistance to the Diarylquinoline R207910 in Mycobacteria. AAC. agosto de 2006;50(8):2853–6.
120. Hartkoorn RC, Uplekar S, Cole ST. Cross-Resistance between Clofazimine and Bedaquiline through Upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2014;58(5):2979–81.
121. Zhang S, Chen J, Cui P, Shi W, Shi X, Niu H, *et al.* Mycobacterium tuberculosis Mutations Associated with Reduced Susceptibility to Linezolid. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(4):2542–4.
122. Haver HL, Chua A, Ghode P, Lakshminarayana SB, Singhal A, Mathema B, *et al.* Mutations in Genes for the F₄₂₀ Biosynthetic Pathway and a Nitroreductase Enzyme Are the Primary Resistance Determinants in Spontaneous *In Vitro*-Selected PA-824-Resistant Mutants of *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(9):5316–23.

- associated with relevant detection issues. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(8):2464–6.
46. Tsakris A, Themeli-Digalaki K, Poulou A, Vrioni G, Voulgari E, Koumaki V, *et al*. Comparative Evaluation of Combined-Disk Tests Using Different Boronic Acid Compounds for Detection of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Clinical Isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011;49(8):2804–9.
 47. Bou G, Vila J, Seral C, Javier Castillo F. Detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in various scenarios and health settings. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32:24–32.
 48. Giske CG, Gezelius L, Samuelsen Ø, Warner M, Sundsfjord A, Woodford N. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo- β -lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(4):552–6.
 49. Magagnin CM, Rozales FP, Antochévis L, Nunes LS, Martins AS, Barth AL, *et al*. Dissemination of bla OXA-370 gene among several *Enterobacteriaceae* species in Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(10):1907–10.
 50. Sampaio JLM, Ribeiro VB, Campos JC, Rozales FP, Magagnin CM, Falci DR, *et al*. Detection of OXA-370, an OXA-48-Related Class D β -Lactamase, in *Enterobacter hormaechei* from Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(6):3566–7.
 51. Pereira PS, Borghi M, de Araújo CFM, Aires CAM, Oliveira JCR, Asensi MD, *et al*. Clonal Dissemination of OXA-370-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Rio de Janeiro, Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(8):4453–6.
 52. van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The Carbapenem Inactivation Method (CIM), a Simple and Low-Cost Alternative for the Carba NP Test to Assess Phenotypic Carbapenemase Activity in Gram-Negative Rods. Rohde H, organizador. *PLoS ONE*. de 2015;10(3):e0123690.
 53. Tamma PD, Opene BNA, Gluck A, Chambers KK, Carroll KC, Simner PJ. Comparison of 11 Phenotypic Assays for Accurate Detection of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. Bourbeau P, organizador. *J Clin Microbiol*. 2017;55(4):1046–55.
 54. Pancotto LR, Nodari CS, Rozales FP, Soldi T, Siqueira CG, Freitas AL, *et al*. Performance of rapid tests for carbapenemase detection among Brazilian *Enterobacteriaceae* isolates. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2018;49(4):914–8.
 55. Pierce VM, Simner PJ, Lonsway DR, Roe-Carpenter DE, Johnson JK, Brasso WB, *et al*. Modified Carbapenem Inactivation Method for Phenotypic Detection of

- Carbapenemase Production among Enterobacteriaceae. Ledebauer NA, organizador. J Clin Microbiol. 2017;55(8):2321–33.
56. Sfeir MM, Hayden JA, Fauntleroy KA, Mazur C, Johnson JK, Simner PJ, *et al.* EDTA-Modified Carbapenem Inactivation Method: a Phenotypic Method for Detecting Metallo- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*. Ledebauer NA, organizador. J Clin Microbiol. 2019;57(5):e01757-18, /jcm/57/5/JCM.01757-18.atom.
 57. Muntean M-M, Muntean A-A, Gauthier L, Creton E, Cotellon G, Popa MI, *et al.* Evaluation of the rapid carbapenem inactivation method (rCIM): a phenotypic screening test for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2018;73(4):900–8.
 58. Jing X, Zhou H, Min X, Zhang X, Yang Q, Du S, *et al.* The Simplified Carbapenem Inactivation Method (sCIM) for Simple and Accurate Detection of Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacilli. Front Microbiol. 2018;9:2391.
 59. Sfeir MM, Satlin MJ, Fauntleroy KA, Jenkins SG, Westblade LF. Blood-Modified Carbapenem Inactivation Method: a Phenotypic Method for Detecting Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* Directly from Positive Blood Culture Broths. Ledebauer NA, organizador. J Clin Microbiol. 2019;58(2):e01377-19, /jcm/58/2/JCM.01377-19.atom.
 60. Rubin FA, Smith DH. Characterization of R Factor -Lactamases by the Acidimetric Method. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1973;3(1):68–73.
 61. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid Detection of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Emerg Infect Dis. 2012;18(9):1503–7.
 62. Pires J, Novais A, Peixe L. Blue-Carba, an Easy Biochemical Test for Detection of Diverse Carbapenemase Producers Directly from Bacterial Cultures. Journal of Clinical Microbiology. 2013;51(12):4281–3.
 63. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid Identification of Carbapenemase Types in Enterobacteriaceae and Pseudomonas spp. by Using a Biochemical Test. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(12):6437–40.
 64. Tijet N, Boyd D, Patel SN, Mulvey MR, Melano RG. Evaluation of the Carba NP Test for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(9):4578–80.
 65. Seco BMS, Campos JC, da Costa Rocha DA, de Lima AV, de Oliveira FF, Lemo MEB, *et al.* Improved blood culture workflow for faster identification of KPC-producing Enterobacterales. Braz J Microbiol. 2019;50(1):127–32.
 66. Lima-Morales D de, Ávila H, Soldi T, Dalmolin TV, Lutz L, Aquino V, *et al.* Rapid Detection of Carbapenemase Production Directly from Blood Culture by Colorimetric Methods:

- Evaluation in a Routine Microbiology Laboratory. Ledebauer NA, organizador. J Clin Microbiol. 2018;56(9):e00325-18, /jcm/56/9/e00325-18.atom.
67. Dortet L, Poirel L, Errera C, Nordmann P. CarbAcineto NP Test for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing Acinetobacter spp. Journal of Clinical Microbiology. 2014;52(7):2359–64.
 68. Thomson GK, AbdelGhani S, Thomson KS. CPO Complete, a novel test for fast, accurate phenotypic detection and classification of carbapenemases. del Campo R, organizador. PLoS ONE. 2019;14(12):e0220586.
 69. Bernabeu S, Dortet L, Naas T. Evaluation of the β -CARBA™ test, a colorimetric test for the rapid detection of carbapenemase activity in Gram-negative bacilli. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2017;72(6):1646–58.
 70. Martino MDV, Koga PCM, Pasternak J, Doi AM, Ciola CS, da Silva CB, *et al.* Evaluation of a new rapid test for carbapenemase detection in carbapenem resistant Enterobacteriaceae. Journal of Microbiological Methods. 2015;115:20–1.
 71. Cordeiro-Moura JR, Fehlberg LCC, Nodari CS, Matos AP de, Alves V de O, Cayô R, *et al.* Performance of distinct phenotypic methods for carbapenemase detection: The influence of culture media. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2020;96(1):114912.
 72. Papagiannitsis CC, Študentová V, Izdebski R, Oikonomou O, Pfeifer Y, Petinaki E, *et al.* Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry Meropenem Hydrolysis Assay with NH_4HCO_3 , a Reliable Tool for Direct Detection of Carbapenemase Activity. Burnham C-AD, organizador. J Clin Microbiol. 2015;53(5):1731–5.
 73. Kawamoto Y, Kosai K, Yamakawa H, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, *et al.* Performance evaluation of the MALDI Biotyper Selective Testing of Antibiotic Resistance– β -Lactamase (MBT STAR-BL) assay for the detection of IMP metallo- β -lactamase activity in Enterobacteriaceae. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2018;92(4):275–8.
 74. Pasteran F, Denorme L, Ote I, Gomez S, De Belder D, Glupczynski Y, *et al.* Rapid Identification of OXA-48 and OXA-163 Subfamilies in Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli with a Novel Immunochromatographic Lateral Flow Assay. Patel R, organizador. J Clin Microbiol. 2016;54(11):2832–6.
 75. Ramos AC, Gales AC, Monteiro J, Silbert S, Chagas-Neto T, Machado AMO, *et al.* Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of distinct variants of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) in Enterobacteriaceae. Journal of Microbiological Methods. 2017;142:1–3.

76. Wink PL, Martins AS, Inamine E, Dalmolin TV, Barth AL. Rapid detection of the main carbapenemases in Brazil directly from spiked blood culture using the RESIST-3 O.K.N. immunoassay. *Braz J Microbiol.* 2019;50(3):657–62.
77. Nodari CS, Gales AC, Barth AL, Magagnin CM, Zavascki AP, Carvalhaes CG. Detection of OXA-370 directly from rectal swabs and blood culture vials using an immunochromatographic assay. *Journal of Microbiological Methods.* 2017;139:92–4.
78. Fauconnier C, Dodemont M, Depouhon A, Anantharajah A, Verroken A, Rodriguez-Villalobos H. Lateral flow immunochromatographic assay for rapid screening of faecal carriage of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;74(2):357–9.
79. Volland H, Girlich D, Laguide M, Gonzalez C, Paris V, Laroche M, *et al.* Improvement of the Immunochromatographic NG-Test Carba 5 Assay for the Detection of IMP Variants Previously Undetected. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;64(1):e01940-19, /aac/64/1/AAC.01940-19.atom.
80. Potron A, Fournier D, Emeraud C, Triponney P, Plésiat P, Naas T, *et al.* Evaluation of the Immunochromatographic NG-Test Carba 5 for Rapid Identification of Carbapenemase in Nonfermenters. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(9):e00968-19/aac/63/9/AAC.00968-19.atom.
81. Hopkins KL, Meunier D, Naas T, Volland H, Woodford N. Evaluation of the NG-Test CARBA 5 multiplex immunochromatographic assay for the detection of KPC, OXA-48-like, NDM, VIM and IMP carbapenemases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2018; 1;73(12):3523-3526. doi: 10.1093/jac/dky342
82. Giordano L, Fiori B, D’Inzeo T, Parisi G, Liotti FM, Menchinelli G, *et al.* Simplified Testing Method for Direct Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Positive Blood Cultures Using the NG-Test Carba 5 Assay. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(7):e00550-19, /aac/63/7/AAC.00550-19.atom.
83. Croxatto A, Coste AT, Pillonel T, Bertelli C, Greub G, Prod’hom G. Evaluation of the BD Phoenix™ CPO Detect Test for the detection of carbapenemase producers. *Clinical Microbiology and Infection.* 2020;26(5):644.e9-644.e15.
84. Olaitan AO, Morand S, Rolain J-M. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol.* 2014; 5:643
85. Schultsz C, Geerlings S. Plasmid-Mediated Resistance in *Enterobacteriaceae*: Changing Landscape and Implications for Therapy. *Drugs.* 2012;72(1):1–16.
86. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, *et al.* 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.* 2016;16(2):161–8.

87. Simner PJ, Bergman Y, Trejo M, Roberts AA, Marayan R, Tekle T, *et al.* Two-Site Evaluation of the Colistin Broth Disk Elution Test To Determine Colistin *In Vitro* Activity against Gram-Negative Bacilli. Burnham C-AD, organizador. J Clin Microbiol. 2018;57(2):e01163-18, /jcm/57/2/JCM.01163-18.atom.
88. Esposito F, Fernandes MR, Lopes R, Muñoz M, Sabino CP, Cunha MP, *et al.* Detection of Colistin-Resistant MCR-1-Positive *Escherichia coli* by Use of Assays Based on Inhibition by EDTA and Zeta Potential. Fenwick B, organizador. J Clin Microbiol. 2017;55(12):3454-65.
89. Dortet L, Broda A, Bernabeu S, Glupczynski Y, Bogaerts P, Bonnin R, *et al.* Optimization of the MALDIxin test for the rapid identification of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* using MALDI-TOF MS. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2020;75(1):110-6.
90. Humphries RM, Green DA, Schuetz AN, Bergman Y, Lewis S, Yee R, *et al.* Multicenter Evaluation of Colistin Broth Disk Elution and Colistin Agar Test: a Report from the Clinical and Laboratory Standards Institute. Ledebauer NA, organizador. J Clin Microbiol. 2019;57(11):e01269-19, /jcm/57/11/JCM.01269-19.atom.
91. Dalmolin TV, Mazzetti A, Ávila H, Kranich J, Carneiro GIB, Arend LNVS, *et al.* Elution methods to evaluate colistin susceptibility of Gram-negative rods. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2020;96(1):114910.
92. Nordmann P, Jayol A, Poirel L. Rapid Detection of Polymyxin Resistance in *Enterobacteriaceae*. Emerg Infect Dis. 2016;22(6):1038-43.
93. Jayol A, Dubois V, Poirel L, Nordmann P. Rapid Detection of Polymyxin-Resistant *Enterobacteriaceae* from Blood Cultures. Bourbeau P, organizador. J Clin Microbiol. 2016;54(9):2273-7.
94. Bartolleti F, Seco BMS, Capuzzo dos Santos C, Felipe CB, Lemo MEB, Alves T da S, *et al.* Polymyxin B Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*, São Paulo, Brazil. Emerg Infect Dis. 2016;22(10):1849-51.
95. Dalmolin TV, Dias GÁ, de Castro LP, Ávila H, Magagnin CM, Zavascki AP, *et al.* Detection of Enterobacterales resistant to polymyxins using Rapid Polymyxins NP test. Braz J Microbiol. 2019;50(2):425-8.



**Acesse o site
da ANVISA**

Baixe o leitor de QR
Code em seu celular e
fotografe este código



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200
CEP: 71205-050
Brasília - DF
Telefone: 61 3462 6000

www.anvisa.gov.br
[www.twitter.com/anvisa_oficial](https://twitter.com/anvisa_oficial)
Anvisa Atende: 0800-642-9782
ouvidoria@anvisa.gov.br