



Bactérias Multirresistentes e Emergência da Resistência Tipo New Delhi *Metallo-β-Lactamase -1 (NDM-1)*

John Lenon Ribeiro¹, Larissa Comarella¹

1. Centro Universitário Campos de Andrade (UNIANDRADE), Paraná, Brasil

e-mail: laricomarella@yahoo.com.br

Resumo — O uso indiscriminado de antimicrobianos (ATM) em instituições hospitalares, tanto no Brasil, como no mundo, leva ao aparecimento de bactérias multirresistentes, como as bactérias portadoras da enzima New Delhi *Metallo-β-lactamase 1* (NDM-1). Esta é uma potente carbapenemase que torna as bactérias Gram-negativas extremamente resistentes a vários tipos de antibióticos, especialmente os carbapenêmicos, restando poucas opções de tratamento. O presente artigo objetivou descrever a presença de microrganismos multirresistentes em âmbito hospitalar, com ênfase na emergência das bactérias portadoras da enzima NDM-1 e casos relatados no Brasil e no mundo. Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa e exploratória. As bactérias NDM-1 positivas surgiram na Índia em 2008 e rapidamente se espalharam pelo mundo, visto que o gene que codifica esta enzima (bla_{NDM-1}) encontra-se situado em um plasmídeo, de fácil transferência entre outros gêneros e espécies de microrganismos. Por isso, esse gene e suas variantes já foram detectados em vários tipos de bactérias, as quais se mostram resistentes aos carbapenêmicos e outros antibióticos potentes. No Brasil, já foram detectados casos de NDM-1 envolvendo os microrganismos *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Providencia rettgeri* e *Enterobacter cloacae*, com um óbito relatado. Não há muitas opções de tratamento e estes incluem os antibióticos tigeciclina e polimixinas (B e E), os quais apresentam toxicidade para seres humanos e, por isso, o uso desses ATM deve ser controlado e restrito às infecções por NDM positivas. Com o arsenal terapêutico de combate a NDM-1 reduzido, a disseminação desses microrganismos torna-se um desafio e grande alerta em saúde pública em todo o mundo, incluindo no Brasil, onde casos já foram relatados.

Palavras-chave: Bactérias multirresistentes; Fatores de multirresistência; New Delhi *Metallo-β-Lactamase-1*; NDM-1.

Abstract — The indiscriminate use of antimicrobials (ATM) in hospitals in Brazil and all over the world leads to the emergence of multidrug-resistant bacteria such as bacteria carrying the enzyme New Delhi *Metallo-β-lactamase 1* (NDM-1). This is a potent carbapenemase that makes Gram-negative bacteria extremely resistant to several types of antibiotics, in especial to carbapenems, remaining few treatment options. This study aimed to describe the presence of multidrug-resistant microorganisms in hospitals, emphasizing the emergence of bacteria carrying the NDM-1 enzyme and reported cases in Brazil and over the world. This is a narrative and exploratory literature review. NDM-1 positive bacteria have emerged in India in 2008 and quickly spread across the world since the gene encoding the enzyme (bla_{NDM-1}) is situated in a plasmid, an easy way to transfer genetic information among other genera and species of microorganisms. Therefore, this gene and its variants have been detected in many types of bacteria, which show resistance to the carbapenems and other potent antibiotics. Brazil has detected cases of NDM-1 involving microorganisms such as *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Providencia rettgeri* and *Enterobacter cloacae* with one reported death. There aren't many options of antibiotics to treatment and these include tigecycline and polymyxins (B and E) which exhibit toxicity to humans and for this reason, its use must be controlled and restricted to NDM positive infections. With the reduction of therapeutic arsenal to combat NDM-1, the spread of these organisms becomes a great challenge and warning in public health around the world, including in Brazil where cases have been reported.

Keywords: Multidrug-resistant bacteria; Factors to multidrug resistance; New Delhi *Metallo-β-Lactamase-1*; NDM-1.



1. INTRODUÇÃO

Os antibióticos ou antimicrobianos (ATM) são substâncias que podem agir sobre diferentes microrganismos (fungos, bactérias, vírus e parasitas). Quando agem sobre bactérias, são classificados como bactericidas (matam as bactérias) ou bacteriostáticas (inibem o crescimento e o restante da tarefa fica sob responsabilidade do sistema imunológico do paciente, que elimina o microrganismo). Possuem uma determinada amplitude de atuação, ou seja, espectro antibacteriano, o qual pode ser de espectro reduzido ou amplo, de acordo com a quantidade de bactérias atingidas e eliminadas¹.

Em muitos países os ATM ainda são utilizados sem prescrição médica e mais da metade das prescrições de antimicrobianos são inapropriadas. Estão entre os medicamentos mais utilizados na terapêutica, tanto a nível ambulatorial quanto hospitalar, sendo que nestes locais, o seu uso não afeta apenas o paciente, mas pode causar alterações significativas na ecologia do ambiente (promove competição entre bactérias susceptíveis e resistentes), principalmente se o uso for indiscriminado².

A utilização de ATM sem uma cuidadosa avaliação das indicações apropriadas e com regimes terapêuticos insuficientes ou ineficientes, pode gerar fatores importantes para o desenvolvimento da resistência microbiana, sendo esta uma grande ameaça à saúde pública em todo o mundo^{3,4}.

A antibioticoterapia dirigida é a ideal, dependendo da identificação do microrganismo e do antibiograma, porém, como não se podem esperar os resultados para início de tratamento, o uso de antimicrobianos de amplo espectro (ou de dois ou mais antimicrobianos concomitantemente) para tratamento de emergências, acaba se tornando rotineiro e contribui para o aparecimento de resistências múltiplas aos ATM⁵.

Exemplo disso são as bactérias portadoras da enzima NDM-1 (ou New Delhi *Metallo-β-lactamase*1), uma potente carbapenemase, que torna as bactérias extremamente resistentes a vários tipos de antibióticos, restando poucas opções de tratamento⁶.

Em decorrência da importância e urgência da discussão sobre o assunto entre profissionais da área da saúde, objetivou-se descrever a presença de microrganismos multirresistentes em âmbito hospitalar, com ênfase na emergência das

bactérias portadora da enzima NDM-1 e casos relatados no Brasil (desde 2013) e no mundo.

2. METODOLOGIA

Procedeu-se de uma revisão bibliográfica narrativa e exploratória sobre o tema multirresistência microbiana e emergência de NDM-1 no Brasil e no mundo.

Para tal realizou-se levantamento bibliográfico, por meio de consulta eletrônica, utilizando as bases de dados de artigos indexados: *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Organização Mundial da Saúde (OMS) e Periódicos Capes e a ferramenta de busca Google Acadêmico[®].

Para a busca dos artigos foram utilizadas as seguintes combinações de palavras e descritores dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): microrganismos; microorganisms; resistance; bacteria; hospitais; saúde pública; β-lactamase, carbapenem; carbapenêmicos; multi-resistant microorganisms. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período de 2004 a 2015 (português, espanhol e inglês), que retratavam o tema emergência de microrganismos multirresistentes, com ênfase em New Delhi *Metallo-β-lactamase* 1. Foram obtidos 178 artigos, sendo analisados 58 artigos, como se trata de uma revisão narrativa, não foi feita uma avaliação da qualidade científica dos artigos encontrados.

3. RESULTADOS

A análise dos estudos resultou em dois capítulos principais, subdivididos a seguir nas categorias: emergência de microrganismos multirresistentes e New Delhi *Metallo-β-lactamase* 1 (NDM-1). Os casos relatados no Brasil estão apresentados ao final deste estudo.

Emergência de Microrganismos Multirresistentes

Segundo Melo e colaboradores (2012)⁷, ser resistente “significa que o microrganismo tem a capacidade de crescer *in vitro* na presença da concentração que essa droga atinge no sangue, ou seja, o conceito é droga dependente.” Microrganismos multirresistentes são aqueles resistentes a diferentes classes de ATM testados em exames microbiológicos, inclusive os de uso restrito pela Comissão de Controle de Infecção



Hospitalar (CCIH) e os considerados de uso controlado⁸.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os microrganismos multirresistentes estão ameaçando vários tratamentos, além de aumentar o tempo que as pessoas ficam doentes, aumentam também a morbimortalidade e torna os tratamentos custosos às instituições⁹.

A multirresistência é resultado do uso inadequado e excessivo de ATM, falta de higiene e hospitais com controle e procedimentos de prevenção de infecções pouco eficientes¹⁰. Por isso, ações como diagnóstico correto e precoce; seleção do ATM adequado; duração do tratamento; posologia; intervalo entre doses; e via de administração correta, favorecem a redução do aparecimento de resistência e são medidas que deveriam ser tomadas pelos profissionais prescritores^{11,12}.

Principais Microrganismos Envolvidos com Multirresistência

Muitas das infecções causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, entre outros, já não podem ser curadas com simples antimicrobianos¹³.

O *S. aureus*, frequentemente envolvido em infecções hospitalares, possui vários fatores que contribuem para a sua virulência como, por exemplo, a produção de proteína A, enzimas, toxinas, constituintes da parede celular e a formação de cápsula¹⁴.

Uma das formas multirresistentes de *S. aureus* mais temida e, cada vez mais disseminada e comum em instituições hospitalares é denominada *Methicillin Resistant S. aureus* (MRSA ou *S. aureus* resistente à oxacilina)¹⁴ e está associada à resistência à ATM potencialmente eficazes como, penicilinas resistentes a β -lactamases (ex. oxacilina), além de quinolonas (ex. ciprofloxacino) e lincosaminas (ex. clindamicina), sendo sensíveis apenas a glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina) e oxazolidinonas (linezolida), causando infecções epidêmicas de difícil tratamento e controle¹⁵.

Já foram descritos casos de *S. aureus* com resistência intermediária (VISA) e completamente resistente (VRSA) à Vancomicina, bem como com resistência intermediária à glicopeptídeos (GISA), o que inclui, além da Vancomicina, a resistência à Teicoplanina. Isso coloca em alerta a comunidade

científica, visto que sobram poucas opções terapêuticas para tratar infecções causadas por estes multirresistentes^{14,16}.

O gênero de Gram-positivos *Enterococcus* possui duas espécies principais que causam a maioria das infecções: *E. faecalis* (90%) mais frequente no Brasil e *E. faecium* responsável por 5 a 10% das infecções. Os pacientes com infecção necessitam de dois ATM para o tratamento, por serem naturalmente resistentes a vários antimicrobianos e em diversas situações clínicas. Para o tratamento, utilizam-se antimicrobianos bacteriostáticos (penicilina, ampicilina e glicopeptídeos), que atuam na parede celular alterando a permeabilidade da parede, para em seguida, agirem as drogas que atuam na síntese de proteínas (aminoglicosídeos). É crescente em hospitais ao redor do mundo a prevalência de *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina (VRE), sendo as unidades de transplantes, oncológicas e, principalmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), as unidades que mais apresentam pacientes infectados/colonizados por VRE¹⁵.

Bacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose, representados por cepas de *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp., são os responsáveis especialmente pelas infecções do trato respiratório, além de quase todas as infecções adquiridas nas UTIs. Possuem resistência às cefalosporinas e penicilinas de amplo espectro por produzirem enzimas, em especial as β -lactamases, que destroem o anel β -lactâmico de alguns ATM, inativando-os. Um subgrupo das β -lactamases, as *metallo- β -lactamases*, confere resistência aos ATM carbapenêmicos, principais drogas utilizadas no tratamento de Gram-negativos multirresistentes^{6,15}.

Bacilos Gram-negativos fermentadores de glicose (Família Enterobacteriaceae), têm envolvimento especial em infecções respiratórias e infecções urinárias, além de estarem envolvidas em quase todas as infecções adquiridas em UTI. Por conta da produção de β -lactamases, possuem taxa de resistência elevada aos antibióticos quinolonas, β -lactâmicos e aminoglicosídeos. Tem importância principalmente os microrganismos *Klebsiella* spp. (40 a 50%) e *E. coli* (10%) em cepas isoladas de hospitais brasileiros, os quais produzem β -lactamases de espectro ampliado (*extended spectrum β -lactamase* ou ESBL), permanecendo como alternativa terapêutica penicilina de amplo espectro com inibidores de β -lactamase (Piperacilina + tazobactam) e carbapenêmicos^{4,11,15}.



As bactérias gram-negativas também podem produzir uma enzima chamada de *Klebsiella pneumoniaecarbapenemase* (KPC), uma *serinocarbapenemase*, a qual confere resistência aos ATM carbapenêmicos, inativando inclusive, penicilinas, o monobactâmico aztreonam e cefalosporinas em geral¹⁷.

Tratamento para Multirresistentes

As bactérias multirresistentes se disseminam cada vez mais em instituições de saúde (e até mesmo na comunidade) e, a verdade é que se tem cada vez menos alternativas terapêuticas para combatê-las^{18,19}. Os principais tipos de multirresistências em microrganismos e que necessitam de tratamento com ATM de amplo espectro (ou uso de combinações de antibióticos) incluem: bactérias tipo ESBL; bactérias resistentes às penicilinas de amplo espectro como oxacilina, caso do MRSA; bactérias resistentes à vancomicina, caso dos VRE, VISA e VRSA; bactérias que possuem carbapenemases^{7,11,20-22}.

Os tratamentos para multirresistentes incluem: cefalosporinas de 4ª geração (cefepime); penicilinas de amplo espectro + inibidores de β -lactamases (piperacilina + tazobactam); glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina); oxazolidinonas (linezolida); carbapenêmicos (imipenem + cilastatina, ertapenem, meropenem, doripenem); glicilciclina (tigerciclina); polimixinas (polimixina B e polimixina E); daptomicina^{23,24}.

Um novo método, diferente de tratamento com substâncias químicas, está sendo testado no tratamento de efluentes de hospitais, com a finalidade de inativar bactérias multirresistentes, trata-se da terapia fotodinâmica (PDI, do inglês *Photodynamic inactivation*). A terapia utiliza “fotossensibilizadores” (porfirinas, clorinas, ftalocianina) e alguns corantes que absorvam luz visível, ocasionando uma transferência de energia para moléculas ao seu redor, originando espécies reativas de oxigênio (ROS), provocando alterações nas biomoléculas dos microrganismos patogênicos, levando assim a morte celular. Seu diferencial em relação aos antibióticos é o fato da ação dos ROS atuarem sobre vários componentes celulares, enquanto que os antibióticos atuam sobre constituintes celulares específicos. Até o momento, não há estudos realizados que mostrem ser possível o desenvolvimento de resistência bacteriana a este tratamento²⁵.

New Delhi Metallo- β -Lactamase (Ndm-1)

Algumas bactérias gram-negativas têm a propriedade de produzir enzimas tipocarbapenemases, que possuem a capacidade de hidrolisar não só ATM carbapenêmicos, mas também os demais ATM derivados do anel β -lactâmico (cefalosporinas, penicilinas e monobactâmico)⁶.

O que facilita a transferência da resistência entre isolados bacterianos é o fato dos genes codificadores de *carbapenemases* poderem estar localizados nos plasmídeos, elementos genéticos móveis, facilmente transferidos entre microrganismos^{6,26}.

Algumas das classes de carbapenemases encontradas atualmente são: *imipenemase* (IMP), Verona *imipenemase* (VIM), New Delhi *metallo- β -lactamase1* (NDM-1, uma metallocarbapenemase), OXA-*carbapenemases* (OXA-48) e *Klebsiella pneumoniaecarbapenemase* (KPC, uma *serinocarbapenemase*), detectadas frequentemente em enterobactérias. As carbapenemases de extrema relevância do ponto de vista epidemiológico, por conta da sua rápida e ampla disseminação mundial após suas descrições iniciais, são as do tipo NDM e as do tipo KPC^{6,26,27}.

A *metallo- β -lactamase* NDM é codificada pelo gene *bla*_{NDM-1} presente em plasmídeos e carregada por bactérias Gram-negativas, sendo capaz de hidrolisar tanto ATM carbapenêmicos (como meropenem, ertapenem, doripenem e imipenem), quanto os demais beta-lactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas, reduzindo desta forma o arsenal terapêutico para o tratamento das infecções causadas por microrganismos portadores desta enzima. Por isso sua disseminação torna-se um grande alerta em saúde pública^{6,27}. As *metallo- β -lactamases* possuem a habilidade de hidrolisar carbapenêmicos através da utilização de íons divalentes (zinc), os quais são utilizados como cofatores para sua atividade catalítica normal²⁸.

Este mecanismo de resistência foi identificado em 2008 em New Delhi, na Índia, em uma amostra de *K.pneumoniae*, isolada da urina de um turista da Suécia. Sendo, por isso, denominada de New Delhi *Metallo- β -lactamase* (NDM), devido a sua origem geográfica²⁹.

Em agosto de 2010, a presença desta enzima, foi constatada em várias enterobactérias isoladas amostras ambientais (como água de torneira) e de pacientes com infecções comunitárias ou hospitalares que viviam ou que foram



hospitalizados na Índia, Paquistão e Bangladesh^{30,31,32}.

Em New Delhi, pacientes sem sintomas clínicos apresentaram positividade para o agente *bla*_{NDM-1} em bactérias colonizadoras intestinais, o que pode possibilitar a transmissão de microrganismos com NDM-1 pela via fecal-oral, além de possibilitar que a flora intestinal sirva como reservatório para o gene plasmidial *bla*_{NDM-1}, que pode ser trocado por conjugação entre os diferentes microrganismos deste *habitat*³². Além disso, são fatores que contribuíram para a fácil disseminação e seleção da NDM-1 no país: a superlotação; higiene precária; dificuldade de obtenção de água potável; saneamento básico precário; venda de antibióticos sem prescrição; e as fracas políticas de antibioticoterapia hospitalar, tornando o continente indiano o principal reservatório de NDM-1³³.

Desde então este mecanismo de resistência passou a se disseminar por várias regiões do mundo e entre diferentes microrganismos, incluindo pacientes do Reino Unido e outros países europeus, Japão, Austrália, Canadá, Estados Unidos da América, Paraguai Uruguai, Brasil, entre outros, sendo considerado, portanto, um potencial problema de saúde global^{34,35}.

Juntamente com a sua propagação, variantes da NDM-1 estão surgindo, sendo que já foram descritas 10 variantes NDM, algumas destas, como a variante NDM-4 e NDM-5, possuindo uma maior resistência a ATM β -lactâmicos e carbapenêmicos do que a NDM-1, por apresentarem atividade *carbapenemase* aumentada. Essas variantes surgem a partir da substituição de aminoácidos na cadeia protéica, não modificando as propriedades hidrolíticas das enzimas variantes NDM, em comparação com NDM-1³⁶⁻³⁸.

Desde 2010 até o presente momento, vários casos de superbactérias NDM-1 foram relatados e, estudos recentes mostram que bactérias portadoras desta resistência, ainda circulam por todo o mundo, conforme apresentado relatado por diferentes autores.

Sartor e colaboradores³⁹ identificaram pacientes portadores de microrganismos como *E. coli*, *Enterobacter cloacae* e *A. baumannii* no Paquistão; detecção de um paciente colonizado por *K. pneumoniae* com NDM-1 + OXA-232 (uma variante de OXA-48) e também *E. coli* NDM-1 nos Estados Unidos⁴⁰; pacientes com *K. pneumoniae* OXA-48 + NDM-1 + KPC-2 em Istambul⁴¹; estudo realizado em hospitais de Beijing, na China, demonstraram que várias

cepas de enterobactérias, incluindo *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli*, *E.*

cloacae, *Enterobacter aerogenes* *Citrobacter freundii*, *carream o gene em bla*_{NDM-1}⁴²; surto (12 pacientes em um único hospital) de *E. coli* produtora de NDM-1 na Bulgária⁴³; *E. coli* NDM-5 - primeiro relato desta cepa no Japão⁴⁴; detecção em 4 pacientes infectados na África do Sul de *E. cloacae*, *C. freundii* e *Serratiamarcescens* portadores de NDM-1⁴⁵; entre outros relatos.

Com relação ao tratamento, bactérias portadoras de NDM-1 são resistentes a maioria dos antibióticos, que incluem β -lactâmicos, carbapenêmicos aminoglicosídeos e fluoroquinolonas, sendo sensíveis apenas a tigeciclina e polimixinas B e E (colistina), porém ambos com restrições e efeitos colaterais^{46,47}. A colistina é um antibiótico que mostra alta efetividade *in vitro* contra infecções por NDM. Uma vez que apresenta elevada toxicidade (nefrotoxicidade), seu uso foi abandonado nos últimos 30 anos e, por isso, há um reduzido número de bactérias resistentes a este ATM, o que o torna ainda muito efetivo⁴⁸.

Um exemplo de sucesso no tratamento de um paciente com choque séptico provocado por *K. pneumoniae* NDM-1 positivo, ocorreu no Japão. Após os testes de sensibilidade, detectou-se que este microrganismo era resistente a vários ATM (além dos carbapenêmicos). A sensibilidade comprovada à tigeciclina, fez com que o paciente iniciasse tratamento com tigeciclina mais ciprofloxacino, recuperando-se gradualmente da infecção. Há estudos que mostram que a combinação de tigeciclina com altas doses de meropeném ou com colistina, gera um efeito sinérgico entre os antibióticos, aumentando a efetividade e reduzindo a toxicidade do tratamento⁴⁸.

O grande problema reside no fato de que, em países industrializados, como Estados Unidos e países da Europa, detentores das grandes indústrias farmacêuticas, as bactérias Gram-positivas são as mais envolvidas com infecções e, por isso há poucos investimentos na produção de ATM contra Gram-negativas, tornando as expectativas de terapêutica específica, ainda mais reduzidas⁴⁹.

Casos de NDM-1 no Brasil

Na América do Sul, o primeiro relato de NDM-1 aconteceu no Uruguai em 2012, sendo detectado na bactéria *P. rettgeri*. Outros relatos de NDM-1 na América do Sul incluíram um surto



de *K. pneumoniae* na Colômbia e *A. baumannii* no Paraguai⁵⁰.

No mês de março de 2013, confirmaram-se dois casos da superbactéria NDM no Brasil, na cidade de Porto Alegre, sendo um caso de infecção e outro de colonização, em pacientes que passaram pela emergência do hospital com determinado intervalo de tempo. *OP. rettgeri* foi o microrganismo identificado no caso da infecção^{51;52}. No mês de junho de 2013 uma paciente pediátrica imunossuprimida internada em um hospital do município do Rio de Janeiro (RJ), teve resultado positivo para colonização por *E. coli* e *E. cloacae* com o mecanismo de resistência NDM-1⁵³.

Em agosto de 2013 foi confirmado o segundo caso no Rio de Janeiro, onde um paciente de 60 anos deu entrada em um hospital do município de Campos dos Goytacazes (RJ). Após a coleta de material por swab retal de vigilância em julho de 2013, foi detectado a presença de *K. pneumoniae* com gene *bla*_{NDM-1}⁵⁵.

O primeiro caso de NDM-1 produzida por *A. baumannii* foi detectado em fevereiro de 2014, em um paciente de 71 anos que evoluiu para óbito, internado no Hospital Zona Norte de Londrina (primeiro registro de NDM-1 no Paraná). Segundo dados da Secretaria de Saúde do estado, o paciente faleceu por conta de complicações de uma doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) pré-existente^{54,55}.

Para a coordenadora do Departamento Científico de Bacteriologia Clínica da Sociedade Brasileira de Infectologia, Ana Gales, bactérias portadoras de NDM-1 ainda não têm a notoriedade que as bactérias KPCs (causadoras de inúmeros surtos no Brasil) têm, para causarem graves surtos de infecções no Brasil. Para a coordenadora, há a impressão de que a capacidade de propagação de NDM é menor que a de KPC, não se tornando endêmica em nenhum país, com exceção da Índia e Paquistão (pois está disseminada no meio ambiente)⁵⁶.

Porém, Qin e colaboradores (2014)⁵⁷ relatam alta incidência e disseminação endêmica de enterobactérias portadoras de NDM-1 na província de Henan, na China. Isso representa um alerta mundial urgente relacionado ao controle de novos surtos causados por estas bactérias. Além disso, a extensão de disseminação destas bactérias pode estar subestimada, principalmente no Brasil, onde há pouco grupos de estudo envolvidos com a detecção e identificação molecular das estirpes portadoras de *bla*_{NDM-1}⁵⁸.

4. DISCUSSÃO

O conhecimento a respeito da resistência bacteriana, bem como de seus mecanismos de ação e estratégias de prevenção e controle, é de extrema importância para os profissionais da área de saúde, haja vista a reduzida quantidade de alternativas terapêuticas para combater estes microrganismos multirresistentes. Além disso, nos últimos anos surgiram novos mecanismos de resistência (KPC e NDM-1), os quais requerem a utilização de antimicrobianos cada vez mais potentes e que já não incluem os fortes ATM carbapenêmicos.

A NDM-1, assim como a KPC são enzimas que propagam mecanismos de resistência a uma grande quantidade de antibióticos e, por isso, surtos causados por bactérias portadoras dessas proteínas, tornam-se tão letais e alarmantes.

É importante destacar que, a resistência NDM-1 não é diferente da resistência de outras carbapenemases. O grande problema reside no fato de que esta enzima foi encontrada em *E. coli*, bactéria naturalmente presente no sistema digestivo e que pode facilmente se espalhar pelo meio ambiente, representando um grande risco, uma vez que essa forma de resistência pode tornar-se comunitária e não mais apenas hospitalar.

Conforme apresentado no texto, as fronteiras globais não impediram que microrganismos NDM-1 se espalhassem por diversas regiões do mundo, inclusive no Brasil, adaptando-se entre diferentes gêneros de bactérias e originando variantes ainda mais resistentes aos antibióticos. Com o arsenal terapêutico de combate a NDM-1 reduzido, a disseminação destes microrganismos torna-se um desafio e grande alerta em saúde pública.

5. CONCLUSÃO

Por este trabalho ser uma revisão narrativa, propôs-se a trazer o assunto da multirresistência e os perigos da proliferação mundial de superbactérias como a NDM-1, de forma abrangente, para que o leitor pudesse ter uma visão ampla do tema.

Alguns vieses e limitações deste artigo foram: o idioma, já que os artigos coletados limitaram-se aos idiomas português, inglês e espanhol e há relatos de detecção de multirresistentes e NDM-1 em todos os continentes; e de publicação, pois os artigos com achados positivos tendem a ser mais citados e publicados, sendo, portanto, mais fáceis de serem encontrados.



A despeito das limitações mencionadas, este estudo possibilita demonstrar ao leitor os grandes riscos associados ao uso irracional de antibióticos na atualidade e que as consequências, desde já são notadas em todo mundo: emergência de superbactérias e arsenal de tratamento medicamentoso reduzido.

Por se tratar de um tema atual e em constante atualização, estudos acerca deste assunto devem ser frequentemente realizados e, espera-se que haja cada vez menos relatos de mortes por microrganismos multirresistentes, em especial casos de NDM-1, no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Oliveira AL. Resistência Bacteriana a Antibióticos: Uma Análise da Conduta Hospitalar. Ciências Humanas e Sociais Aplicadas. Rev Cesumar. 2006 Jan-Jun; 11(1):59-69.
2. Nicolini P, Nascimento JW, Greco KV, Menezes FG. Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo. Ciênc Saúde Coletiva. 2008; 13(supl 0):689-96.
3. Correa L. Restrição do uso de antimicrobianos no ambiente hospitalar. Einstein: Educ Contin saúde. 2007; 5(2):49-52.
4. Sousa PCP, Rocha MVAP, Sousa FSP, Nogueira NAP. Utilização de antibacterianos em unidade de terapia intensiva. Rev Cient Intern. 2011; 4(18):1-15.
5. Cataneo C. Sensibilidade dos critérios para isolamento de pacientes admitidos num hospital especializado em oncologia [dissertação] [internet]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2010. [acesso em 2015 Fev. 10]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-04082010-131552/en.php>
6. Rolain JM, Parola P, Cornaglia G. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): towards a new pandemia? Clin Microb Infec. 2010; 16(12): 1699-1701.
7. Melo VV, Duarte IP, Soares AQ. Guia de Antimicrobianos. 1. ed. Goiânia: 2012. p. 2-3.
8. Secretária Municipal de Saúde - SP. Informativo Técnico XXXVII. Infecções causadas por microrganismos multirresistentes: medidas de prevenção e controle. São Paulo; [acesso em 2015Jan. 25]. Disponível em: http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/informe_tecnicoviiiimicroorganismosmultiresistentes_1287610209.pdf
9. Pimentel C. OMS alerta sobre o perigo das superbactérias. Agência Brasil [internet]. 2011. [acesso em 2014Dez. 20]. Disponível em: <http://memoria.ebc.com.br/agenciabrasil/noticia/2011-02-23/oms-alerta-sobre-perigo-das-superbacterias>
10. Ribas RM, Filho PPG, Cezário RC, Silva PF, Langoni DRP, Duque AS. Fatores de risco para colonização por bactérias hospitalares multirresistentes em pacientes críticos, cirúrgicos e clínicos em um hospital universitário brasileiro. Rev Med Minas Gerais. 2009; 19(3):193-197.
11. Menezes FG, Nascimento JW, Greco KV, Rocha RBA. Evolução da farmacoterapia de antibióticos em pacientes com infecção hospitalar. Saúde Coletiva. 2007; 4(15):84-88.
12. Oliveira WL, Branco AB. Avaliação da antibioticoterapia em pacientes internados no hospital regional do guará- DF. Ciênc Saúde. 2007; 18(2):107-114.
13. Santos NQ. A Resistência Bacteriana no Contexto da Identificação Hospitalar. Texto Contexto Enferm. 2004; 13(n. esp):64-70.
14. Mimica MJ, Berezin EN. Staphylococcus aureus resistente à vancomicina: um problema emergente. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa casa São Paulo. 2006; 51(2):52-6.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Investigação e Controle de Bactérias Multirresistentes. 2007. [acesso em 2015Jan. 25]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/eniss/manual%20controle_bacterias.pdf
16. Klein G, Goulart LS. Prevalência de Staphylococcus aureus multirresistentes em amostras biológicas do Laboratório Osvaldo Cruz, Uruguaiana – RS. Rev Bras Farm. 2008; 89(2):121-4.
17. Dienstmann R, Picoli SU, Meyer G, Schenkel T, Steyer J. Avaliação fenotípica da enzima Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. J Bras Patol Med Lab. 2010 Fev.; 46(1):23-7.
18. Sarich C. Gasp! CDC finally admits the age of antibiotics is finished as super-bacteria Take over. Health & Wellness. 2013. [acesso em



- 2015Jan. 20]. Disponível em: <http://www.sott.net/article/267149-Gasp-CDC-finally-admits-the-age-of-antibiotics-is-finished-as-super-bacteria-Take-over>
19. Brink S. Fatal Superbugs: Antibiotics Losing Effectiveness. *Nat Geographic*. 2014. [acesso em 2015Jan. 20]. Disponível em: <http://news.nationalgeographic.com/news/2014/05/140501-superbugs-antibiotics-resistance-disease-medicine/>
20. Abreu MO, Cardoso CA, Volotão ACC, Alves FA. Atualização sobre tratamento medicamentoso de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistência a drogas antiestafilocócicas. *Rev Práxis*. 2012 Ago; 69-75.
21. Cristino JM, Resina C, Manuel V, Lito L, Ramirez M. First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *The Lancet*. 2013 July.; 382(9888): 205.
22. Micek ST. Alternatives to Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(suppl 3): 184-190.
23. Weaver F. Drug-resistant “superbugs” that kill people are on the rise, but no new antibiotics are in the pipeline. Why not?. *The antibiotics crisis*. *The Week*. 2013.
24. Macedo MLAP, Cartaxo RS, Almeida TCC, Souza LBS, Santana WJ, Coutinho HDM. Mecanismos de resistência e detecção das beta-lactamases. *Rev UNOPAR*. 2005 Out.; 7(1): 59-63.
25. UA Online. UA Propõem nova solução para inativar bactérias multirresistentes em esgotos. 2014. [acesso em 2014 Dez. 20]. Disponível em: <http://uaonline.ua.pt/pub/detail.asp?c=37774>
26. Pinto FM, Simas DM, Baldin CP, Limberger II, Silva RCF, Antchevis LC, et al. Prevalência de carbapenemases em enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em quatro hospitais terciários de Porto Alegre. *Clin Biomed Res*. 2014; 34(1): 47-52.
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota Técnica nº 01 de 2013, 2013a Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes. [acesso em 2014 Dez. 20]. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ea4d4c004f4ec3b98925d9d785749fd/Microsoft+Word++NOTA+T%C3%89CNICA+ENTEROBACTERIAS+17+04+2013\(1\).pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ea4d4c004f4ec3b98925d9d785749fd/Microsoft+Word++NOTA+T%C3%89CNICA+ENTEROBACTERIAS+17+04+2013(1).pdf?MOD=AJPERES)
28. Galetti R. Estudo de *Pseudomonas aeruginosa* produtoras de metalo-beta-lactamase e de genes envolvidos na resistência aos carbapenêmicos [dissertação] [internet]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2010. [acesso em 2015Jan. 15]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60135/tde-06102010-154221/pt-br.php>
29. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. Characterization of a New Metallo- β -Lactamase Gene, bla_{NDM-1}, and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(12):5046-54.
30. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infect Dis*. 2010 Sept.; 10(9):597-602.
31. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *The Lancet Infect Dis*. 2011 May; 11(5):355-62.
32. Wang Y, Wu C, Zhang Q, Qi J, Liu H, Wang Y, et al. Identification of New Delhi Metallo- β -lactamase I in *Acinetobacter iwoffii* of Food Animal origin. *Plos One*. 2012 May; 7(5):1-6.
33. Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TR. Does broad-spectrum β -lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria?. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(4):689-92.
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Alerta Nº 01/2011. Detecção de metalobetalactamases do tipo NDM em dois isolados de *Klebsiella pneumoniae* na Guatemala, 2011. [acesso em 2015Fev. 10]. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/Alerta_KPCNDM281111.pdf
35. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Comunicado de risco nº 003 de 2013, 2013b. [acesso em 2015Fev. 6]. Disponível em:



- http://www.riscobiologico.org/lista/20130912_04.pdf
36. Huang L, Hu X, Zhou M, Yang Y, Qiao J, Wang D, et al. Rapid Detection of New Delhi Metallo- β -Lactamase Gene and Variants Coding for Carbapenemases with Different activities by Use of a PCR-Based in vitro Protein Expression Method. *J Clin Microbiol.* 2014 June; 52(6):1947-53.
37. Nordmann P, Boulanger AE, Poirel L. NDM-4 Metallo- β -lactamase with Increased Carbapenemase Activity from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Apr; 56(4):2184-6.
38. Gupte S, Aggarwal P, Kaur M, Manhas A, Arora M, Dev M. Current Concept of New-Delhi Metallo Beta Lactamases (NDM). *SMU Medical Journal.* 2014 Jul; 1(2):88-101.
39. Sartor AL, Raza MW, Abbasi SA, Day KM, Perry JD, Paterson DL, Sidjabat HE. Molecular Epidemiology of NDM-1 Producing Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii* Isolates from Pakistan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Sept; 58(9):5589-93.
40. Doi Y, O'Hara JA, Lando JF, Querry AM, Townsend BM, Pasculle AW, Muto CA. Co-production of NDM-1 and OXA-232 by *Klebsiella pneumoniae*. *Emerg Infect Dis.* 2014 Jan; 20(1):163-5.
41. Poirel L, Savov E, Nazli A, Trifonova A, Todorova I, Gergova I, Nordmann P. Outbreak Caused by NDM-1-and RmtB-Producing *Escherichia coli* in Bulgaria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014a; 58(4):2472-4.
42. Zhou G, Guo S, Luo Y, Ye L, Song Y, et al. NDM-1-producing Strains, Family Enterobacteriaceae, in Hospital, Beijing, China. *Emerg Infect Dis.* 2014 Feb; 20(2): 340-2.
43. Poirel L, Yilmaz M, Istanbulu A, Arslan F, Mert A, et al. Spread of NDM-1-producing Enterobacteriaceae in a neonatal intensive care unit, Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014b Feb.
44. Nakano R, Nakano A, Hikosaka K, Kawakami S, Matsunaga N, et al. First Report of Metallo- β -Lactamase NDM-5 Producing *Escherichia coli* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Sept.
45. Rubin JE, Peirano G, PeerAK, Govind CN, Pitout JD. NDM-1-producing Enterobacteriaceae from South Africa: moving towards endemicity?. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014 July; 79(3):378-80.
46. Kaul TK, Chhina DK. Medical Tourism and New Delhi Metallo- β -Lactamase 1 – A Concern and Threat. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2010 Oct/Dec; 26(4):437-8.
47. Deshpande P, Shetty A, Kapadia F, Hadge A, Soman R, Rodrigues C. New Delhi Metallo 1: Have Carbapenems Met Their Doom?. *Clinical Infectious Diseases.* 2010; 51:1222.
48. Kano H, Hirakawa A, Miyabe H, Hattori T, Mikamo H, et al. Successful treatment of septic shock due to New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a patient transferred from India to Japan. *Acute Medicine & Surgery.* 2014; 1(3): 181-5.
49. Biomérieux. NDM-1 [internet]. 2009. [acesso em 2015Jan. 20]. Disponível em: http://www.biomerieux-usa.com/servlet/srt/bio/usa/dynPage?node=ndm_1_2
50. Pan American Health Organization. Epidemiological Alert: Nosocomial Transmission of NDM-type multiresistant bacteria. 2012 Dec. [acesso em 2015Jan. 13]. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=19623&Itemid
51. Carvalho-Assef AP, Pereira PS, Albano RM, Berião GC, Chagas TP, et al. Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. *J Antimicrob Chemother.* 2013 dec; 68(12):2956-7.
52. Secretaria do Estado de Saúde - RS. Detecção de micro-organismos com mecanismo de Resistência denominado “New Delhi Metallobetalactamase” (NDM) no Rio Grande do Sul, 2013. [acesso em 2014 Dez. 20]. Disponível em: http://www.saude.rs.gov.br/upload/1369161583_ALERTA%2001%202013%20SES_SMS_LACE%20N.pdf
53. Miyamoto HH. Nota técnica sobre Enterobactéria com mecanismo de resistência denominado “New Delhi Metallobetalactamase” (NDM), no Estado do Rio de Janeiro [internet]. Secretaria de Vigilância em saúde do Rio de Janeiro. [acesso em 2014 Dez. 19]. Disponível em: http://www.riscobiologico.org/lista/20130904_02.pdf



54. Secretária do Estado de Saúde - PR. Secretária esclarece casos de bactéria multirresistente NDM em Londrina.[acesso em 2014 Dez. 20]. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/modules/noticias/articulo.php?storyid=3473>

55. Pillonetto M, Arend L, Vespero EC, Pelisson M, Chagas TP, et al. The first report of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* ST 25 in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Oct.

56. Seibt T. Superbactéria NDM-1 não se tornou endêmica em nenhum país, diz especialista em bacteriologia clínica [internet]. *ZH Notícias*. 2013 Mai. [acesso em 2015 Fev. 13]. Disponível em: <http://zh.clicrbs.com.br/rs/noticias/noticia/2013/05/superbacteria-ndm-1-nao-se-tornou-endemica-em-nenhum-pais-diz-especialista-em-bacteriologia-clinica-4143528.html>

57. Qin S, Fu Y, Zhang Q, Qi H, Wen JG, et al. High incidence and endemic spread of NDM-1 positive Enterobacteriaceae in Henan province, China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Aug; 58(4):4275-82.

58. Carvalho-Assef AP, Pereira PS, Albano RM, Berião GC, Tavares CP, et al. Detection of NDM-1-, CTX-M-15-, and qnrB4-producing *Enterobacter hormaechei* isolates in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(4):2475-6.