

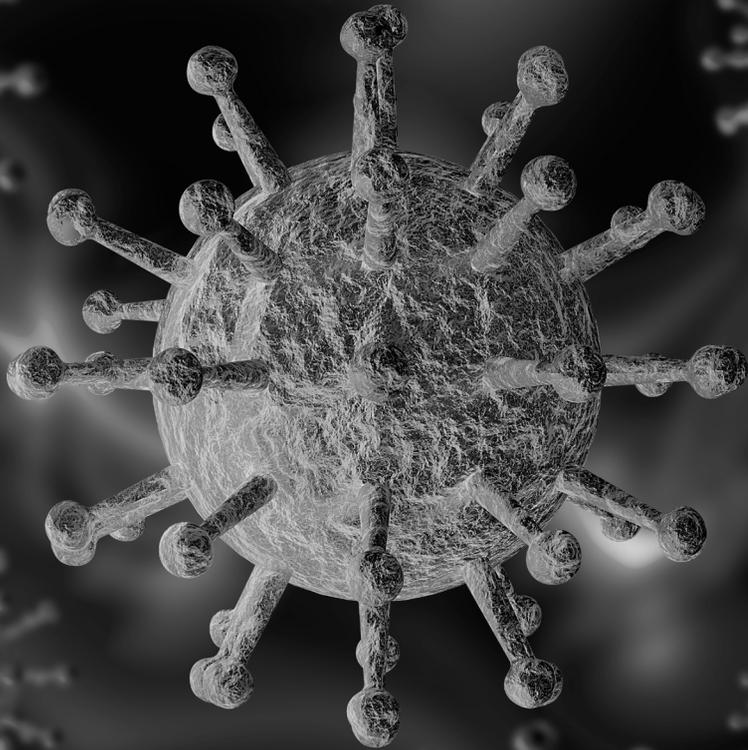
Larissa Maranhão Dias  
(Organizadora)

# Microbiologia:

Geração de conhecimento e caráter multidisciplinar

**Atena**  
Editora  
Ano 2022

2



Larissa Maranhão Dias  
(Organizadora)

# Microbiologia:

Geração de conhecimento e caráter multidisciplinar

 **Atena**  
Editora  
Ano 2022

# 2

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial****Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
 Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
 Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
 Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
 Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
 Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
 Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
 Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
 Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
 Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe  
 Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
 Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
 Prof. Dr. Maurílio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
 Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
 Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

**Microbiologia: geração de conhecimento e caráter multidisciplinar 2**

**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Yaidy Paola Martinez  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadora:** Larissa Maranhão Dias

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b>	
M626	Microbiologia: geração de conhecimento e caráter multidisciplinar 2 / Organizadora Larissa Maranhão Dias. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022.  Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-0859-8 DOI: <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.598220612">https://doi.org/10.22533/at.ed.598220612</a>  1. Microbiologia. I. Dias, Larissa Maranhão (Organizadora). II. Título.  CDD 579
<b>Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166</b>	

**Atena Editora**  
 Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
 Telefone: +55 (42) 3323-5493  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

Desde a criação do microscópio e com ele a descoberta do mundo microscópico os microrganismos passaram a ser de interesse comum a diversas áreas; inicialmente na saúde e conforme suas descobertas esta temática ramificou-se para outros campos, como as ciências biológicas e nas áreas de ensino. Atualmente, a Microbiologia é um assunto em crescimento exponencial.

Assim, de forma colaborativa e integrada o volume “Microbiologia: Geração de conhecimento e caráter multidisciplinar 2” apresentada nesta edição reúne estudos desenvolvidos em instituições de ensino brasileiras que contribuem na grande área da Microbiologia através de pesquisas de cunho experimental e de caráter bibliográfico.

Esta obra tem início com o uso da metodologia de sala de aula invertida no ensino de graduação para o componente curricular de Microbiologia de Alimentos, realizado durante a pandemia de Covid-19. Esta análise teve um rendimento positivo com a metodologia utilizada, contribuindo de forma significativa com a aprendizagem dos discentes.

Após, é apresentado uma pesquisa que relata a pressão seletiva sob os microrganismos em função da pandemia do Covid-19. Neste artigo, apresenta de que forma o uso inadequado de antimicrobianos de amplo espectro contribui na propagação de bactérias resistentes aos principais antibióticos usados em âmbito hospitalar. Ainda relacionado a área da bacteriologia, a terceira seção deste volume conta com um experimento que envolveu análise de amostras biológicas oriundas de profissionais da saúde, de um hospital público, contaminados por *Staphylococcus aureus* com perfil de resistência a antimicrobianos. Esta análise traz a importância do emprego correto dos EPI'S e hábitos de higienização.

Além disso, essa publicação conta com três trabalhos que abordam a área da Micologia, presentes no quarto, quinto e sexto capítulos, respectivamente. O quarto estudo propõe uma alternativa sustentável para uso de resíduos quitinosos oriundos por indústrias de frutos do mar através de quitinases fúngicas por processos biotecnológicos. A seção seguinte relata sobre infecções da mucosa oral causadas pelo fungo oportunista *Candida* e uma alternativa de mitigar este cenário através da utilização de filmes oroadesivos associados com produtos naturais. Por fim, o último capítulo discute sobre o monitoramento da qualidade do ar devido a presença de esporos de fungos anemófilos em suspensão, que podem desencadear infecções sistêmicas graves em indivíduos imunocomprometidos.

Reconhecemos o potencial dessa obra em primeiro lugar pela qualidade dos trabalhos aqui apresentados, e em segundo pelo campo em potencial, corroborando para futuras novas discussões na área microbiológica.

Assim desejo a todos uma ótima leitura!

**CAPÍTULO 1 ..... 1****USE OF FLIPPED CLASSROOM FOR FOOD MICROBIOLOGY LEARNING DURING THE COVID-19 PANDEMIC**

Joyce de Almeida Carminati  
Ligia Manoel Martins  
Camila Alves Fior  
Nathália C. C. Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5982206121>

**CAPÍTULO 2 ..... 17****BACTÉRIAS PRODUTORAS DE CARBAPENEMASES E ANTIBIÓTICOS CARBAPENÊMICOS: REVISÃO DE LITERATURA**

Emanoelle dos Santos Almeida  
Bruna de Oliveira de Melo  
Mylena Misa Yoshimura  
Thiago Haiashida Carvalho  
Monique Santos do Carmo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5982206122>

**CAPÍTULO 3 .....33****ANÁLISE DA CONTAMINAÇÃO POR *Staphylococcus aureus* EM MÃOS E NARINAS DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE DE HOSPITAIS PÚBLICOS DE MACEIÓ, AL**

Guilherme Calixto dos Santos Neves  
Yáskara Veruska Ribeiro Barros  
Maria Clara Domingos de Araújo Sousa  
Emannuela Bernardo da Silva  
Júlia Medeiros dos Santos Rodrigues

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5982206123>

**CAPÍTULO 4 .....47****FUNGAL CHITINASES: CULTIVATION, PRODUCTION AND BIOTECHNOLOGICAL APPLICATION**

Paula Daniela Helfenstein Rother  
Victória Pommer  
Lucas Alejandro Lopez Karg  
Marina Kimiko Kadowaki

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5982206124>

**CAPÍTULO 5 .....60****DESENVOLVIMENTO DE FILMES OROADESIVOS CONTENDO PRODUTOS NATURAIS COM ATIVIDADE ANTI-CANDIDA**

Daniel Lima Pereira  
Bruno Rafael Almeida Ribeiro  
Vitor Lopes Chagas  
José Manuel Noguera Bazán  
Carlos Drielson da Silva Pereira

Livia Camara de Carvalho Galvão  
Adrielle Zagnignan  
Luís Cláudio Nascimento da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5982206125>

**CAPÍTULO 6 .....77**

**O IMPACTO DE FUNGOS ANEMÓFILOS COMO PATÓGENOS OPORTUNISTAS NA SAÚDE HUMANA**

Mayara Bárbara da Silva

Melyna Chaves Leite de Andrade

Débora Lopes de Santana

Marques Leonel Rodrigues da Silva

Henrique Arruda de Almeida

Maria Samara Rodrigues De Rezende

Ianca Karine Prudencio de Albuquerque

Reginaldo Gonçalves de Lima Neto

Rejane Pereira Neves

Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5982206125>

**SOBRE A ORGANIZADORA .....86**

**ÍNDICE REMISSIVO .....87**

## CAPÍTULO 2

# BACTÉRIAS PRODUTORAS DE CARBAPENEMASES E ANTIBIÓTICOS CARBAPENÊMICOS: REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 31/10/2022

Data de aceite: 30/11/2022

### **Emanoelle dos Santos Almeida**

Universidade Ceuma  
São Luis – MA  
<https://orcid.org/0000-0003-1928-9003>

### **Bruna de Oliveira de Melo**

Universidade Ceuma  
São Luis – MA  
<https://orcid.org/0000-0001-7617-0813>

### **Mylena Misa Yoshimura**

Universidade Ceuma  
São Luis – MA  
<https://orcid.org/0000-0003-4101-2940>

### **Thiago Haiashida Carvalho**

Universidade Ceuma  
São Luis – MA  
<https://orcid.org/0000-0002-7342-7289>

### **Monique Santos do Carmo**

Universidade Ceuma  
São Luis – MA  
<https://orcid.org/0000-0003-0364-1420>

propagação de bactérias produtoras de carbapenemases que são resistentes aos principais antibióticos usados na rotina hospitalar para tratamento de infecções polimicrobianas. Logo, o objetivo desse estudo foi de realizar uma revisão de literatura sobre as carbapenemases e antibióticos carbapenêmicos. Foram utilizados artigos publicados em inglês e português nos últimos dez anos dentro do banco de dados PubMed e Google Scholar, utilizando os descritores: carbapenemases, COVID-19, carbapenêmicos. As carbapenemases são classificadas em cinco categorias, a saber: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase (NDM), Oxacilina  $\beta$ -lactamase 48 (OXA-48), Imipenem carbapenemase (IMP) e Verona Integron-Mediated Metallo- $\beta$ -lactamase (VIM). Essas enzimas são codificadas por genes localizados em elementos genéticos móveis, que facilitam sua disseminação. Isso é preocupante porque as carbapenemases clivam e inativam um dos principais grupos de antimicrobianos usados no tratamento de múltiplas infecções polimicrobianas. Sendo assim, espera-se que esse estudo auxilie na implementação de medidas de controle da disseminação de estirpes multidroga resistentes, buscando otimizar/

**RESUMO:** A pandemia do COVID-19 exerceu forte pressão seletiva sobre os microrganismos em função do uso inadequado/prolongado de antimicrobianos de amplo espectro. Consequentemente, observa-se em todo o mundo uma rápida

conscientizar a abordagem terapêutica de infectologistas no tratamento de seus pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Carbapenemases. Carbapenêmicos. COVID-19.

## CARBAPENEMASE-PRODUCING BACTERIA AND CARBAPENEM ANTIBIOTICS: LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** The COVID-19 pandemic exerted strong selective pressure on microorganisms due to the inappropriate/prolonged use of broad-spectrum antimicrobials. Consequently, a rapid spread of carbapenemase-producing bacteria that are resistant to the main antibiotics used in hospital routine for the treatment of polymicrobial infections is observed worldwide. Therefore, the aim of this study was to review the literature on carbapenemases and carbapenem antibiotics. Articles published in English and Portuguese in the last ten Years within the PubMed and Google Scholar databases were used, using the descriptors: carbapenemases, COVID-19, carbapenems. Carbapenemases are classified into five categories, namely: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase (NDM), Oxacillin  $\beta$ -lactamase 48 (OXA-48), Imipenem carbapenemase (IMP) and Verona Integron-Mediated Metallo- $\beta$ -lactamase (VIM). These enzymes are encoded by genes located in mobile genetic elements, which facilitate their dissemination. This is of concern because carbapenemases cleave and inactivate one of the main groups of antimicrobials used in the treatment of multiples polymicrobial infections. Therefore, it is expected that this study will help in the implementation of measures to control the spread of multidrug resistant strains, seeking to optimize/raise awareness of the therapeutic approach of infectologists in the treatment of their patients.

**KEYWORDS:** Carbapenemases. Carbapenems. COVID-19.

### 1 | INTRODUÇÃO

A pandemia do COVID-19 emergiu com uma nova onda de infecções bacterianas secundárias. Estudos prévios sugerem que as infecções secundárias comprovadas por cultura ocorrem em 4-15% dos pacientes hospitalizados e estão associadas a elevada mortalidade (HUANG *et al.*, 2020; HUGHES *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020; NORI *et al.*, 2021). Dentro desse contexto, o uso compulsório de antibióticos de amplo espectro e espectro estendido dentro das Unidades de Terapia Intensiva exerceu uma intensa pressão seletiva em um curto espaço de tempo (MIRANDA *et al.*, 2020). Como resultado, os microrganismos produtores de carbapenemases (MPC) emergiram de forma descontrolada e atualmente constituem uma grave emergência de saúde pública em todo o mundo (BELVISI *et al.*, 2021).

Por definição, os MPC são produtores de enzimas que clivam e inativam os antibióticos carbapenêmicos, principal grupo de antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS), incluindo infecções respiratórias, urinárias e de corrente sanguínea. Os carbapenêmicos possuem um amplo espectro de ação sobre cocos gram-positivos, bacilos gram-negativos fermentadores e não-fermentadores, anaeróbios

gram-positivos e gram-negativos, sendo considerados como recurso terapêutico de última escolha para o tratamento de infecções polimicrobianas graves.

A problemática de resistência aos carbapenêmicos torna-se mais alarmante porque os genes que codificam as carbapenemases geralmente estão localizados em elementos genéticos móveis (EGM), tais como transposons, integrons e sequências de inserção (DIENE; ROLAIN, 2014), fator que facilita sua rápida propagação. Sendo assim, as opções terapêuticas para esses microrganismos são limitadas, especialmente porque os genes que codificam as carbapenemases estão co-localizados em EGM que contêm genes que conferem resistência às fluorquinolonas e/ou aminoglicosídeos, principais antimicrobianos usados quando a bactéria é resistente aos carbapenêmicos (WEIB *et al.*, 2017; RODRÍGUEZ-BAÑO *et al.*, 2018).

Dentre as principais carbapenemases produzidas por esses microrganismos, destacam-se as de classe A - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), classe B - *New Delhi* Metallo- $\beta$ -lactamase (NDM), Imipenem carbapenemase (IMP), Verona Integron-Mediated Metallo- $\beta$ -lactamase (VIM) e classe C - Oxacilina  $\beta$ -lactamase 48 (OXA-48) (HAN *et al.*, 2020).

No Brasil, a primeira carbapenemase (NDM-1) foi isolada de *Providencia rettgeri* em um hospital público de Porto Alegre com prevalência de 0,97% entre os isolados de Enterobacterales (CARVALHO-ASSEF *et al.*, 2013). Um recente estudo realizado pelo mesmo grupo de pesquisa, após oito anos da primeira detecção, notificou um aumento de 22,83% na frequência de NDM e uma incidência de 85,8% da carbapenemase KPC no mesmo grupo de microrganismos. Outro achado importante foi que 48 isolados co-expressavam os genes  $bla_{KPC}$  e  $bla_{NDM}$  que codificam ambas enzimas (WINK *et al.*, 2021).

Outra pesquisa avaliou a distribuição de bactérias gram-negativas produtoras de NDM-1 a partir de amostras biológicas nove Estados do Brasil, concluiu que dos 81 isolados analisados todos expressavam o gene  $bla_{NDM-1}$  e apresentavam o perfil de multidrogaresistência. Os autores concluíram que a enzima NDM-1 está amplamente distribuída em todo o país (DA SILVA *et al.*, 2019). A dinâmica de disseminação das carbapenemases é complexa e depende das pressões seletivas, sendo assim, o objetivo desse estudo foi elaborar uma revisão de literatura sobre os antibióticos carbapenêmicos e as carbapenemases.

## 2 | METODOLOGIA

O estudo foi desenvolvido por revisão do tipo narrativa selecionando artigos publicados em inglês e português dos últimos dez anos dentro do banco de dados PubMed e Google Scholar, utilizando os seguintes descritores: carbapenemases, COVID-19, carbapenêmicos. Os critérios de exclusão foram artigos que se repetiam nas bases de dados e que fugiam à temática.

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 Antibióticos Carbapenêmicos

Os carbapenêmicos constituem uma família de antibióticos de amplo espectro com ação contra bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases e têm como alvo as proteínas de ligação à penicilina (PBPs). Na rotina clínica, são utilizados para o tratamento de infecções por *Escherichia coli*, *Klebsiella ssp*, *Proteus sp.*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, com uma abordagem importante para quadros graves (IOVLEVA; DOI, 2017) O consumo dessa classe de antimicrobianos tem crescido exponencialmente ao longo dos últimos anos em função da rápida disseminação de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido e da pandemia do COVID-19.

A seleção de um antimicrobiano para infecções por bactérias gram-negativas resistentes a carbapenêmicos é quase sempre um desafio (dependendo do cenário clínico a qual acomete), além disso, em pacientes com estado mais grave é necessário utilizar uma alta dose de carbapenêmicos, especialmente em quadros de sepse e hiperfiltração glomerular (PATRIER; TIMSIT, 2020).

O Quadro 1 a seguir retrata os principais antibióticos carbapenêmicos e suas indicações clínicas.

Nome de Fármacos	Indicação Clínica
Meropenem	Infecção de trato respiratório inferior, trato urinário, infecções ginecológicas (incluindo puerperais) e de pele.
Imipenem	Infecções mistas causadas por bactérias aeróbias e anaeróbias.
Ertapenem	Infecções intra-abdominais, de pele e tecidos moles, pneumonias, também pode ser indicado para tratamento de septicemia (infecção provocada por bactérias no sangue).
Doripenem	Infecções no trato urinário e pneumonia.
Meropenem-Vaborbactam	Infecções de trato urinário complicadas, intra-abdominal complicada, pneumonia adquirida em ambiente hospitalar.

Quadro 1. Principais antibióticos carbapenêmicos e indicação clínica

#### 3.1.1 Meropenem

O Meropenem (MER) tem uma atividade antibacteriana de amplo espectro e baixa toxicidade, além de agir contra uma ampla variedade de bactérias Gram-negativas e positivas (YE *et al.*, 2020). É um fármaco para uso diário em serviços de saúde amplamente prescrito para tratamentos de infecções graves e com risco de vida (CACHIA; TORPIANO; PACE, 2021).

O MER é uma droga tempo-dependente, ou seja, se correlaciona com a eficácia do tempo em que a droga permanece acima da concentração inibitória mínima (CIM) do patógeno em questão, o que faz com que seja o principal motivo do seu sucesso. Níveis inadequados podem resultar em um fracasso terapêutico e no aumento da resistência ao antimicrobiano, assim, as concentrações sanguíneas devem estar em pelo menos 40% do tempo intervalo da dosagem, o que irá gerar chance de sucesso terapêutico (STEFFENS *et al.*, 2021).

É um medicamento administrado por via intravenosa, bem tolerado, e amplamente distribuído na maioria dos fluidos e tecidos corporais; seus efeitos adversos mais comuns são diarreia, náuseas/vômito e infecção no local da aplicação, contudo é menos propenso a causar convulsões, ao contrário do imipenem. (DOI, 2020)

### 3.1.2 Imipenem

É a primeira molécula comercializada da classe dos carbapenem, possuindo atividade inibitória para enterococos, assim como as penicilinas. Tem ação antibacteriana mais ampla se comparado aos outros carbapenêmicos e interfere na síntese na parede celular. Além disso, representa uma importante opção pela possibilidade de administração via intramuscular (SALMON-ROUSSEAU *et al.*, 2020).

É um antibiótico de amplo espectro com ação contra infecções bacterianas graves, utilizado como droga de última linha para tratar bactérias Gram-negativas (SU *et al.*, 2017). É distribuído para o fluido extracelular e atinge concentrações terapêuticas em grande parte dos tecidos, também pode atravessar a placenta e passar para o leite. Sua excreção é feita quase que exclusivamente por via renal, logo após ser metabolizado pelos túbulos renais (DOI, 2020).

Sua estabilidade não permite que seja conservado por um longo período, além disso, apresenta elevada toxicidade e efeitos adversos ao sistema nervoso central, causando convulsões, o que acaba limitando seu uso (SALMON-ROUSSEAU *et al.*, 2020).

### 3.1.3 Ertapenem

É um carbapenem com baixo espectro contra *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp. sendo usado para o tratamento de infecções intra-abdominais, urinária, pneumonia, de pele, além de infecções graves adquiridas na comunidade. Recebeu maior destaque quando houve o aumento de disseminação das  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBLs) (ZEQUINÃO *et al.*, 2020).

É ativo contra bactérias gram-negativas, positivas e anaeróbias, porém seu espectro de atividade é mais estreito em comparação aos carbapenêmicos mais antigos. É licenciado para uso em adultos e crianças com mais de 3 meses de idade com infecções moderadas a graves, além de ser altamente estável contra quase todas as  $\beta$ -lactamases (YE *et al.*, 2020).

### 3.1.4 Doripenem

Exibe um amplo espectro contra bactérias Gram-positivas, negativas e anaeróbias, incluindo as produtoras de ESBL. Possui as menores taxas de resistência quando comparado aos demais carbapenêmicos (NISHINO *et al.*, 2021). O Doripenem apresenta efeito tempo-dependente, ou seja, tem sua ação orientada pelo tempo de exposição das bactérias às suas concentrações séricas e teciduais. A concentração sanguínea é mantida acima da CIM por 40% do tempo ou mais (NONOSHITA *et al.*, 2020).

Clinicamente é aprovado para uso em infecção intra-abdominal complicada (IAI), infecção complicada do trato urinário (ITUc) e pielonefrite/pneumonia associadas a assistência da saúde (PAH). Um estudo recentemente demonstrou que esse antimicrobiano foi duas vezes mais potente *in vitro* quando comparado ao Imipenem e meropenem (LAI *et al.*, 2019).

### 3.1.5 Meropenem-Vaborbactam

Esta associação de antibióticos é também conhecida como vabomere e atua inibindo de forma reversível e competitiva as serinas  $\beta$ -lactamase de classe A, incluindo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC). Entretanto, não tem ação sobre as metalo- $\beta$ -lactamase (MBLs) de classe B e D. (DOI, 2019). O Meropenem foi inserido na associação porque apresenta farmacocinética compatível e uma boa penetração intrapulmonar, além disso, o Vaborbactam o protege da degradação por serina carbapenemases através de um mecanismo de inibição enzimática (NOVELLI *et al.*, 2020).

Meropenem-Vaborbactam apresenta excelente atividade *in vitro* contra isolados clínicos Gram-negativos e está associado a maiores taxas de cura clínica e menores eventos adversos; é uma opção de tratamento útil para pacientes com infecções do trato urinário (ITUs) (DHILLON, 2018).

## 3.2 Mecanismos de resistência aos carbapenêmicos

A resistência emergente aos carbapenêmicos está relacionada ao aumento do seu consumo com a falta de reavaliação sistemática, que é responsável pela seleção de CRE nas UTIs (PATRIER; TIMSIT, 2020). É cada vez mais propagada por elementos genéticos móveis e representa um grande desafio clínico, pois esses antimicrobianos são os mais potentes contra patógenos gram-negativos multidrogaresistentes (MDR) (VAN LOON; VOOR IN 'T HOLT; VOS, 2018).

Diante dessa problemática, as novas infecções causadas por bactérias Gram-negativas relacionam-se a uma terapêutica de abordagem limitada e complicada, refletindo diretamente nos sistemas de saúde através de hospitalizações prolongadas e maiores taxas de mortalidade (PETERS *et al.*, 2019).

Para evitar um aumento adicional de infecções por CRE deve-se haver uma detecção precoce de mecanismos específicos de resistência aos carbapenêmicos, testes

de diagnóstico rápido para facilitar a decisão terapêutica, além de medidas de controle para infecções, incluindo higienização das mãos, uso de equipamentos de proteção individual e um ambiente limpo (WILSON, 2017).

Existem três mecanismos principais de resistência aos carbapenêmicos: a) produção de carbapenemases, geralmente localizadas no espaço periplasmático – que inativam os carbapenêmicos por hidrólise; b) produção de bombas de efluxo – expulsando ativamente os carbapenêmicos da célula bacteriana; c) mutação ou perda de porina, privando a célula bacteriana do caminho usual que permite a entrada de carbapenem através de sua membrana externa (DURANTE-MANGONI; ANDINI; ZAMPINO, 2019) (Figura 1).

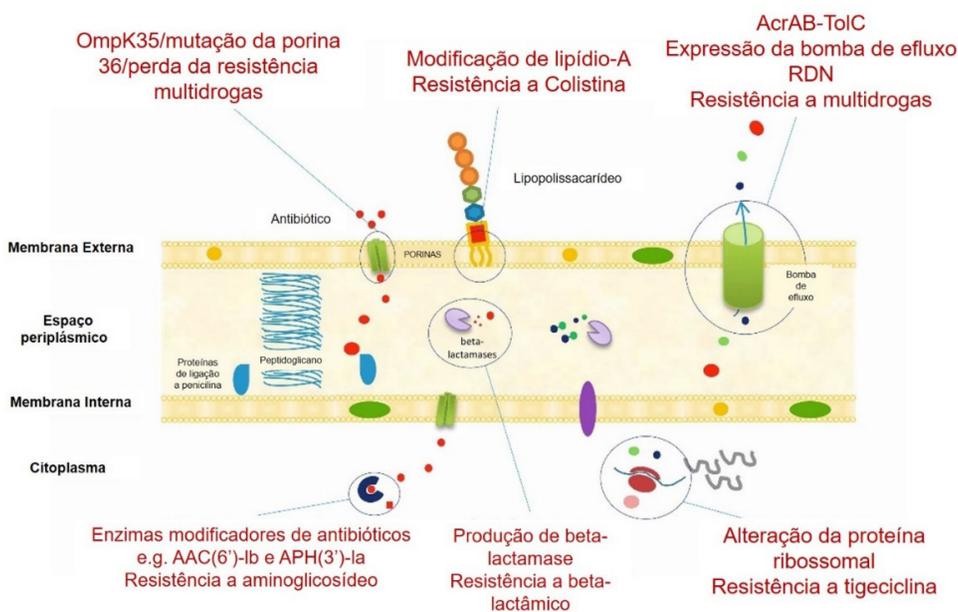


Figura 1. Principais mecanismos de resistência aos antibióticos carbapenêmicos

Fonte: DURANTE *et al.*; 2019

### 3.2.1 Redução da permeabilidade transmembrana

A redução de permeabilidade da membrana externa ocorre em função da existência das porinas que limitam a passagem de muitos antibióticos e de suas alterações (mutações) que impedem o influxo dos antibióticos carbapenêmicos. (ROSAS; LITHGOW, 2021).

Para conseguir chegar à célula bacteriana, os  $\beta$ -lactâmicos penetram na membrana celular através da porina, enquanto as polimixinas promovem sua própria captação interagindo com o lipopolissacarídeo (LPS) na membrana externa das Gram-negativas, se houver alguma mudança na permeabilidade da membrana durante esse processo, haverá resistência microbiana (LEE *et al.*, 2017).

### 3.2.2 Bombas de efluxo

São extremamente relacionadas a resistência antimicrobiana porque expulsam antibióticos de dentro da célula para seu ambiente extracelular. Além disso, alguns dados clínicos e laboratoriais indicam que as bombas de efluxo funcionam não apenas no processo de extrusão de drogas, mas também na virulência e respostas adaptativas que irão contribuir para a resistência multidrogas bacterianas (MDR) (DU *et al.*, 2018).

Seus genes podem ser facilmente encontrados em cromossomos bacterianos ou em elementos genéticos móveis, como plasmídeos. As bombas de efluxo são importantes também na expulsão de uma ampla gama de substratos, tais como toxinas e metabólitos residuais (ALAV; SUTTON; RAHMAN, 2018).

Há 5 superfamílias de bombas de efluxo (Figura 2) que estão associadas ao perfil MDR, sendo elas: multidrogas e extrusão de toxinas (MATE), pequena resistência a multidrogas (SMR), superfamília facilitadora principal (MFS), cassete de ligação de ATP (ABC) e resistência-nodulação-divisão (RND). Todas as superfamílias utilizam força de motriz próton/sódio com exceção da ABC que utiliza energia da hidrólise de ATP (ALAV; SUTTON; RAHMAN, 2018).

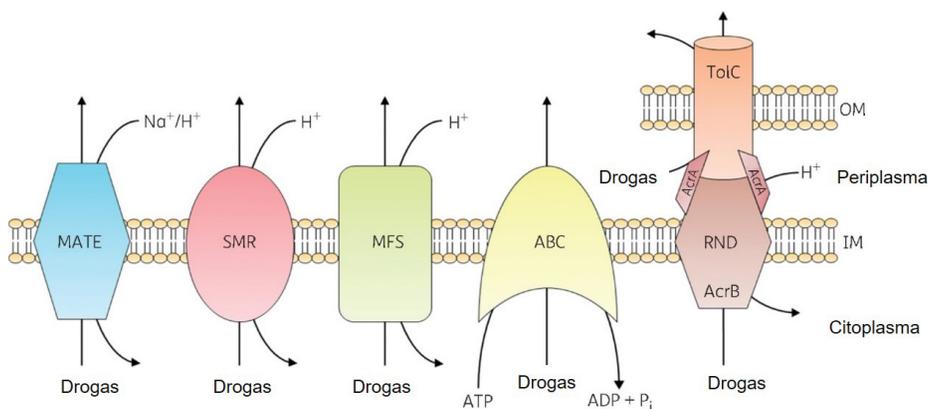


Figura 2. Diagrama esquemático mostrando as cinco superfamílias de bomba de efluxo.

Fonte: ALAV *et al.*; 2018

### 3.2.3 Produção de $\beta$ -lactamases

É o principal mecanismo de resistência em bactérias Gram-negativas que se dissemina através de enzimas codificadas por genes localizados em elementos genéticos móveis de patógenos oportunistas e não fermentadores. As  $\beta$ -lactamases agem se ligando ao anel  $\beta$ -lactâmico dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (Figura 3), inativando-os (BUSH; BRADFORD, 2020).

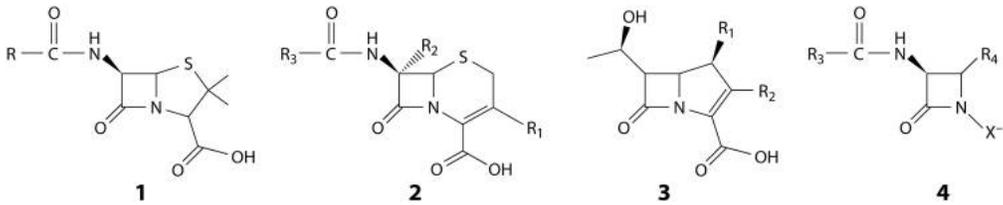


Figura 3. Estrutura genérica dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. Penicilina (1), cefalosporina (2), carbapenem (3), monobactam (4).

Fonte: BUSH; 2020

Essas enzimas são agrupadas nas classes moleculares A, B, C e D, com base em seu domínio central e preferência de substrato. As classes A C e D incluem carbapenemases com serina no sítio catalítico ativo – serina betalactamases (SBLs), enquanto a B são metalobactamases (MBLs) com zinco no sítio ativo. (NORDMANN; POIREL, 2019). As SBLs utilizam a serina como nucleófilo da reação e hidrolisam  $\beta$ -lactâmicos por meio de um intermediário; em contrapartida, as MBLs utilizam um nucleófilo de água ativado por metal para conduzir a reação hidrolítica (TOOKE *et al.*, 2019). As famílias chaves incluem KPC (classe A), NDM e VIM (classe B) e OXA-48 (classe D).

### 3.3 Carbapenemases

A produção de carbapenemases é o mecanismo mais eficiente e comum de resistência aos antibióticos carbapenêmicos e constituem uma ameaça significativa ao sistema de saúde, pois, estes são considerados uma das classes de antimicrobianos de última escolha para o tratamento de infecções graves. Sua detecção é extremamente preocupante quando encontrada em membros da família *Enterobacterales* por conta da facilidade de veiculação no ambiente hospitalar (BONOMO *et al.*, 2018).

De acordo com a classificação Ambler, dentre as carbapenemases identificadas deve-se dar atenção as de classe A (como a KPC) e as de classe B (MBLs), por conta da sua elevada prevalência nos últimos anos (VÁZQUEZ-UCHA *et al.*, 2020). Atualmente na América Latina há uma ampla veiculação de patógenos Gram-negativos multirresistentes, que carregam uma grande quantidade de carbapenemases; a detecção precoce e precisa é necessária para evitar sua disseminação (ELSHAMY; ABOSHANAB, 2020).

Existem poucos ensaios disponíveis para a identificação de carbapenemases; o NG-Test CARBA 5 é um ensaio imunocromatográfico simples e rápido que pode ser efetivado em laboratórios que estão na linha de frente para a identificação desses patógenos (ZHU *et al.*, 2021). As cinco classes de carbapenemases serão descritas a seguir:

#### 3.3.1 *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)

Predominante em muitos países, atualmente é uma das carbapenemases que está relacionada a infecções hospitalares - infecções da corrente sanguínea (ICS), infecção do

trato urinário (ITU), infecções do sítio cirúrgico e pneumonia - com altas taxas de mortalidade (47,66%), representando uma ameaça global de crescimento rápido (BRINK, 2019).

A espécie *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos (CRKP) inativa os carbapenem por meio de dois mecanismos principais, sendo eles: o processo de conseguir genes de carbapenêmicos e a diminuição do acúmulo de antibióticos por uma deficiência, seja ela quantitativa ou qualitativa da expressão de porinas em combinação com  $\beta$ -lactamases que possuem uma baixa afinidade por carbapenêmicos (XU; SUN; MA, 2017). Além disso o  $bla_{KPC}$  é um fator de risco independente da mortalidade do paciente.

O KPC é considerado um patógeno de sucesso, pois tem uma grande capacidade de resistir e se espalhar, causando surtos hospitalares. Costuma ser resistente a outras classes de antimicrobianos como as fluoroquinolonas, por exemplo. Existem evidências de que a tigeciclina e polimixinas tem atividade contra as CRKP *in vitro* (XU; SUN; MA, 2017).

### 3.3.2 *New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase (NDM)*

É um metalo- $\beta$ -lactamase capaz de hidrolisar quase todos os  $\beta$ -lactâmicos e que possui 24 variantes. A NDM-1 foi detectada inicialmente em *Klebsiella pneumoniae* e posteriormente em várias espécies da família *Enterobacterales* (WU *et al.*, 2019). Além disso, o NDM-1 tem uma estrutura eletrostática única e mecanismo de hidrólise flexível, fornecendo uma faixa maior de especificidade de substrato.

A maioria dos genes  $bla_{NDM-1}$  estão localizados em plasmídeos e são transmitidos de forma segura para cepas resistentes a drogas, logo após é eliminado para fora das células através de vesículas de membrana externa (OMVs), tornando-se resistentes a drogas para bactérias próximas (WANG *et al.*, 2021).

As cepas que expressam as NDM são geralmente resistentes a maioria dos agentes antimicrobianos e causam um variado número de infecções que estão associadas a uma alta taxa de mortalidade; em função disso são importantes biomarcadores de rastreamento universal (KHAN; MARYAM; ZARRILLI, 2017).

### 3.3.3 *Oxacilina $\beta$ -lactamase 48 (OXA-48)*

É uma carbapenemase produzida por um número crescente de *Enterobacterales* produtoras de carbapenemases (CPE). São enzimas de classe D que hidrolisam carbapenêmicos, mas possuem uma atividade muito fraca contra cefalosporina de espectro estendido, encontradas rotineiramente em infecções causadas por carbapenem-resistentes (STEWART *et al.*, 2018).

As OXA-48 são endêmicas em várias partes do mundo e estão sendo cada vez mais introduzidas em locais não endêmicos, onde são responsáveis por surtos nosocomiais. Além da enzima original, uma crescente diversidade de variantes de OXA-48 estão surgindo; até momento 11 variantes semelhantes já foram identificadas (PITOUT *et al.*, 2019).

Apresentam atividade hidrolítica de alto nível contra penicilinas e de baixo nível aos carbapenêmicos. Costumam favorecer o Imipenem em relação a outros carbapenêmicos e exibem apenas hidrólise de baixo nível de Meropenem e Ertapenem, isso pode complicar o diagnóstico e tratamento de infecções envolvendo produtores de OXA-48, pois sua atividade pode estar em um nível abaixo do limite para a detecção de testes clínicos, o que se torna algo preocupante (HIRVONEN; SPENCER; VAN DER KAMP, 2021).

### 3.3.4 *Imipenem carbapenemase (IMP)*

É um grupo diversificado de MLB (que compreende pelo menos 52 variantes) comuns em *Pseudomonas aeruginosa*, mas relativamente raras entre os membros *Enterobacterales*. Enterobactérias produtoras de IMP são mais encontradas na Ásia-Pacífico; seus genes estão situados em *integrons*, que desempenham um papel importante na distribuição interespecies dessas enzimas (MATSUMURA *et al.*, 2017).

### 3.3.5 *Verona Integron-Mediated Metallo-β-lactamase (VIM)*

As MBLs do tipo VIM são amplamente identificadas em *Enterobacterales* e *Acinetobacter* spp. obtidos através de amostras clínicas, ambientais e animais. (HISHINUMA *et al.*, 2020). Essas enzimas são de interesse clínico pela sua ampla resistência *in vitro*; são codificadas por plasmídeos, fazendo com que sua disseminação seja rápida entre bactérias Gram-negativas.

Pelo menos 73 variantes já foram identificadas em vários países, sendo a VIM-1 a primeira variante identificada na Itália em 1997, seguida pela VIM-2 na França; no entanto, outras variantes como a VIM-4 têm sido frequentemente relatadas em cepas de Enterobactérias em países europeus, africanos e asiáticos. (RADA *et al.*, 2022). Esta enzima contém uma especificidade de substrato muito ampla, incluindo carbapenêmicos (PALZKILL, 2018).

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência aos carbapenêmicos é relacionada a elevada morbi/mortalidade dos pacientes, extensivos gastos hospitalares e esgotamento de soluções terapêuticas para o controle de infecções. Logo, faz-se necessário o investimento em técnicas de rastreamento do MPC que possam nortear as equipes multiprofissionais em saúde e as Comissões de Controle de Infecções Hospitalares na implementação de políticas públicas que atenuem a circulação de bactérias multidrogaresistentes e panresistentes.

## REFERÊNCIAS

ALAV, I.; SUTTON, J. M.; RAHMAN, K. M. Role of bacterial efflux pumps in biofilm formation. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 8, p. 2003-2020, 2018.

- BELVISI, V.; DEL BORGIO, C.; VITA, S.; REDAELLI, P.; DOLCE, P.; PACELLA, D.; KERTUSHA, B.; CARRARO, A.; MAROCCO, R.; DE MASI, M. Impact of SARS CoV-2 pandemic on carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* prevention and control programme: convergent or divergent action? **The Journal of Hospital Infection**, v. 109, p. 29-31, 2021.
- BONOMO, R. A.; BURD, E. M.; CONLY, J.; LIMBAGO, B. M.; POIREL, L.; SEGRE, J. A.; WESTBLADE, L. F. Carbapenemase-producing organisms: a global scourge. **Clinical infectious diseases**, v. 66, n. 8, p. 1290-1297, 2018.
- BRINK, A. J. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. **Current opinion in infectious diseases**, v. 32, n. 6, p. 609-616, 2019.
- BUSH, K.; BRADFORD, P. A. Epidemiology of  $\beta$ -lactamase-producing pathogens. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 2, p. e00047-00019, 2020.
- CACHIA, J.; TORPIANO, P.; PACE, D. Meropenem-induced thrombocytopenia: a paediatric case. **BMJ Case Reports CP**, v. 14, n. 9, p. e243443, 2021.
- CARVALHO-ASSEF, A. P. D. A.; PEREIRA, P. S.; ALBANO, R. M.; BERIÃO, G. C.; CHAGAS, T. P. G.; TIMM, L. N.; DA SILVA, R. C. F.; FALCI, D. R.; ASENSI, M. D. Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 12, p. 2956-2957, 2013.
- DA SILVA, I. R.; AIRES, C. A. M.; CONCEIÇÃO-NETO, O. C.; DE OLIVEIRA SANTOS, I. C.; FERREIRA PEREIRA, N.; MORENO SENNA, J. P.; CARVALHO-ASSEF, A. P. D. A.; ASENSI, M. D.; ROCHA-DE-SOUZA, C. M. Distribution of clinical NDM-1-producing Gram-negative bacteria in Brazil. **Microbial Drug Resistance**, v. 25, n. 3, p. 394-399, 2019.
- DHILLON, S. Meropenem/vaborbactam: a review in complicated urinary tract infections. **Drugs**, v. 78, n. 12, p. 1259-1270, 2018.
- DIENE, S. M.; ROLAIN, J.-M. Carbapenemase genes and genetic platforms in Gram-negative bacilli: Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 9, p. 831-838, 2014.
- DOI, Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, Supplement\_7, p. S565-S575, 2019.
- DOI, Y. Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Doripenem, and Aztreonam. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier**, p. 285-290, 2020.
- DU, D.; WANG-KAN, X.; NEUBERGER, A.; VAN VEEN, H. W.; POS, K. M.; PIDDOCK, L. J.; LUISI, B. F. Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 9, p. 523-539, 2018.
- DURANTE-MANGONI, E.; ANDINI, R.; ZAMPINO, R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 8, p. 943-950, 2019.
- ELSHAMY, A. A.; ABOSHANAB, K. M. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. **Future science OA**, v. 6, n. 3, p. FSO438, 2020.

- HAN, R.; SHI, Q.; WU, S.; YIN, D.; PENG, M.; DONG, D.; ZHENG, Y.; GUO, Y.; ZHANG, R.; HU, F. Dissemination of Carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolated from adult and children patients in China. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, p. 314, 2020.
- HIRVONEN, V. H.; SPENCER, J.; VAN DER KAMP, M. W. Antimicrobial resistance conferred by OXA-48  $\beta$ -lactamases: towards a detailed mechanistic understanding. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 65, n. 6, p. e00184-00121, 2021.
- HISHINUMA, T.; UCHIDA, H.; TOHYA, M.; SHIMOJIMA, M.; TADA, T.; KIRIKAE, T. Emergence and spread of VIM-type metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 23, p. 265-268, 2020.
- HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; ZHANG, L.; FAN, G.; XU, J.; GU, X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.
- HUGHES, S.; TROISE, O.; DONALDSON, H.; MUGHAL, N.; MOORE, L. S. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 10, p. 1395-1399, 2020.
- IOVLEVA, A.; DOI, Y. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae. **Clinics in laboratory medicine**, v. 37, n. 2, p. 303-315, 2017.
- KHAN, A. U.; MARYAM, L.; ZARRILLI, R. Structure, genetics and worldwide spread of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM): a threat to public health. **BMC microbiology**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 2017.
- LAI, C.-C.; CHENG, I.; CHEN, Y.-H.; TANG, H.-J. The efficacy and safety of doripenem in the treatment of acute bacterial infections—A systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 7, p. 958, 2019.
- LEE, C.-R.; LEE, J. H.; PARK, M.; PARK, K. S.; BAE, I. K.; KIM, Y. B.; CHA, C.-J.; JEONG, B. C.; LEE, S. H. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v.7, p. 55, 2017.
- MATSUMURA, Y.; PEIRANO, G.; MOTYL, M. R.; ADAMS, M. D.; CHEN, L.; KREISWIRTH, B.; DEVINNEY, R.; PITOUT, J. D. Global molecular epidemiology of IMP-producing Enterobacteriaceae. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 61, n. 4, p. e02729-02716, 2017.
- MIRANDA, C.; SILVA, V.; CAPITA, R.; ALONSO-CALLEJA, C.; IGREJAS, G.; POETA, P. Implications of antibiotics use during the COVID-19 pandemic: present and future. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 12, p. 3413-3416, 2020.
- NISHINO, K.; YAMASAKI, S.; NAKASHIMA, R.; ZWAMA, M.; HAYASHI-NISHINO, M. Function and Inhibitory Mechanisms of Multidrug Efflux Pumps. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 737288-737288, 2021.
- NONOSHITA, K.; SUZUKI, Y.; TANAKA, R.; KANEKO, T.; OHCHI, Y.; SATO, Y.; YASUDA, N.; GOTO, K.; KITANO, T.; ITOH, H. Population pharmacokinetic analysis of doripenem for Japanese patients in intensive care unit. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2020.

NORDMANN, P.; POIREL, L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. Supplement\_7, p. S521-S528, 2019.

NORI, P.; COWMAN, K.; CHEN, V.; BARTASH, R.; SZYMCZAK, W.; MADALINE, T.; KATIYAR, C. P.; JAIN, R.; ALDRICH, M.; WESTON, G. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 42, n. 1, p. 84-88, 2021.

NOVELLI, A.; DEL GIACOMO, P.; ROSSOLINI, G. M.; TUMBARELLO, M. Meropenem/vaborbactam: a next generation  $\beta$ -lactam  $\beta$ -lactamase inhibitor combination. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 18, n. 7, p. 643-655, 2020.

PALZKILL, T. Structural and mechanistic basis for extended-spectrum drug-resistance mutations in altering the specificity of TEM, CTX-M, and KPC  $\beta$ -lactamases. **Frontiers in molecular biosciences**, v. 5, p. 16, 2018.

PATRIER, J.; TIMSIT, J.-F. Carbapenem use in critically ill patients. **Current opinion in infectious diseases**, v. 33, n. 1, p. 86-91, 2020.

PETERS, L.; OLSON, L.; KHU, D. T.; LINNROS, S.; LE, N. K.; HANBERGER, H.; HOANG, N. T.; TRAN, D. M.; LARSSON, M. Multiple antibiotic resistance as a risk factor for mortality and prolonged hospital stay: a cohort study among neonatal intensive care patients with hospital-acquired infections caused by gram-negative bacteria in Vietnam. **PloS one**, v. 14, n. 5, p. e0215666, 2019.

PITOUT, J. D.; PEIRANO, G.; KOCK, M. M.; STRYDOM, K.-A.; MATSUMURA, Y. The global ascendancy of OXA-48-type carbapenemases. **Clinical microbiology reviews**, v. 33, n. 1, p. e00102-00119, 2019.

RADA, A. M.; CORREA, A.; RESTREPO, E.; CAPATAZ, C. Escherichia coli ST471 Producing VIM-4 Metallo- $\beta$ -Lactamase in Colombia. **Microbial Drug Resistance**, v. 28, n. 3, p. 288-292, 2022.

RODRÍGUEZ-BAÑO, J.; GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ, B.; MACHUCA, I.; PASCUAL, A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. **Clinical microbiology reviews**, v. 31, n. 2, p. e00079-00017, 2018.

ROSAS, N. C.; LITHGOW, T. Targeting bacterial outer-membrane remodelling to impact antimicrobial drug resistance. **Trends in microbiology**, v. 30, n. 6, p. 544-552, 2021.

SALMON-ROUSSEAU, A.; MARTINS, C.; BLOT, M.; BUISSON, M.; MAHY, S.; CHAVANET, P.; PIROTH, L. Comparative review of imipenem/cilastatin versus meropenem. **Medecine etmaladies infectieuses**, v. 50, n. 4, p. 316-322, 2020.

STEFFENS, N. A.; ZIMMERMANN, E. S.; NICHELLE, S. M.; BRUCKER, N. Meropenem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 46, n. 3, p. 610-621, 2021.

STEWART, A.; HARRIS, P.; HENDERSON, A.; PATERSON, D. Treatment of infections by OXA-48-producing Enterobacteriaceae. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 62, n. 11, p. e01195-01118, 2018.

- SU, W.; ZHU, Y.; DENG, N.; LI, L. Imipenem-resistance in *Serratia marcescens* is mediated by plasmid expression of KPC-2. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 21, n. 7, p. 1690-1694, 2017.
- TOOKE, C. L.; HINCHLIFFE, P.; BRAGGINTON, E. C.; COLENZO, C. K.; HIRVONEN, V. H.; TAKEBAYASHI, Y.; SPENCER, J.  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. **Journal of molecular biology**, v. 431, n. 18, p. 3472-3500, 2019.
- VAN LOON, K.; VOOR IN 'T HOLT, A. F.; VOS, M. C. A systematic review and meta-analyses of the clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 62, n. 1, p. e01730-01717, 2018.
- VÁZQUEZ-UCHA, J. C.; ARCA-SUÁREZ, J.; BOU, G.; BECEIRO, A. New carbapenemase inhibitors: clearing the way for the  $\beta$ -lactams. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 23, p. 9308, 2020.
- WANG, T.; XU, K.; ZHAO, L.; TONG, R.; XIONG, L.; SHI, J. Recent research and development of NDM-1 inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 223, p. 113667, 2021.
- WEIB, D.; ENGELMANN, I.; BRAUN, S. D.; MONECKE, S.; EHRLICH, R. A multiplex real-time PCR for the direct, fast, economic and simultaneous detection of the carbapenemase genes blaKPC, blaNDM, blaVIM and blaOXA-48. **Journal of microbiological methods**, v. 142, p. 20-26, 2017.
- WILSON, A. P. R. Sparing carbapenem usage. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 9, p. 2410-2417, 2017.
- WINK, P. L.; MARTINS, A. S.; VOLPATO, F.; ZAVASCKI, A. P.; BARTH, A. L. Increased frequency of blaNDM in a tertiary care hospital in southern Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, n. 1, p. 299-301, 2021.
- WU, W.; FENG, Y.; TANG, G.; QIAO, F.; MCNALLY, A.; ZONG, Z. NDM metallo- $\beta$ -lactamases and their bacterial producers in health care settings. **Clinical microbiology reviews**, v. 32, n. 2, p. e00115-00118, 2019.
- XU, L.; SUN, X.; MA, X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2017.
- YE, L.; KE, M.; YOU, X.; HUANG, P.; LIN, C. A physiologically based pharmacokinetic model of ertapenem in pediatric patients with renal impairment. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, n. 9, p. 2909-2918, 2020.
- YE, X.; WANG, F.; ZENG, W.; DING, Y.; LV, B. Comparison of empirical high-dose and low-dose of meropenem in critically ill patients with sepsis and septic shock: A randomized controlled study protocol. **Medicine**, v. 99, n. 51, 2020.
- ZEQUINÃO, T.; TELLES, J. P.; GASPARETTO, J.; TUON, F. F. Carbapenem stewardship with ertapenem and antimicrobial resistance-a scoping review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G.; LIU, Y.; LIU, Z.; XIANG, J.; WANG, Y.; SONG, B.; GU, X. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

ZHU, Y.; JIA, P.; LI, X.; WANG, T.; ZHANG, J.; ZHANG, G.; DUAN, S.; KANG, W.; XU, Y.; YANG, Q. Carbapenemase detection by NG-Test CARBA 5—a rapid immunochromatographic assay in carbapenem-resistant Enterobacterales diagnosis. **Annals of Translational Medicine**, v. 9, n. 9, 2021.

**A**

Antibióticos 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 41, 43, 61, 65, 68

Aprendizado 2

Aspergiloses 78, 80

Atividade anti-*Candida* 60

**B**

Biotechnological application 47

**C**

*Candida* spp 61, 63, 64, 66, 72, 74, 84

Candidíase oral 60, 62, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75

Carbapenemases 17, 18, 19, 22, 23, 25, 26, 29, 30

Carbapenêmicos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27

Chitin 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59

Chitinase 47, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 59

Chitinolytic waste 47

Covid-19 1, 2, 3, 8, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 29, 30, 32, 80, 85

**E**

Elementos genéticos móveis 17, 19, 22, 24, 25

Ensino à distância 2

Ensino superior 2, 14, 16

**F**

Filmes oroadesivos 60, 63, 67, 71

Fitoterápico 61

Flipped classroom 1, 2, 3, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15

Fungos anemófilos 77, 78, 79, 82, 83

Fungos demácios 78

Fungos filamentosos 78, 79

**I**

Imipenem carbapenemase (IMP) 17, 18, 19, 27

Indústria de frutos do mar 47

Infecção fúngica 60, 71

Infecção hospitalar 33, 34, 43

Infecções oportunistas 61, 78, 79, 82, 83

Infecções polimicrobianas 17, 19

Infecções sistêmicas 78

## K

*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) 17, 19, 22, 26

## M

Metodologias ativas 2

Microbiologia de alimento 2

Microbiota do ar 78

Microorganismos 17, 18, 19, 67, 68, 78, 79

## N

New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase (NDM) 17, 26

## O

Online classes 1, 2

Oxacilina  $\beta$ -lactamase 48 (OXA-48) 17, 19, 26

## P

Potencialmente patogênicos 78

Profissionais da área da saúde 33, 35

## S

Sala de aula invertida 2

Saúde pública 18, 60

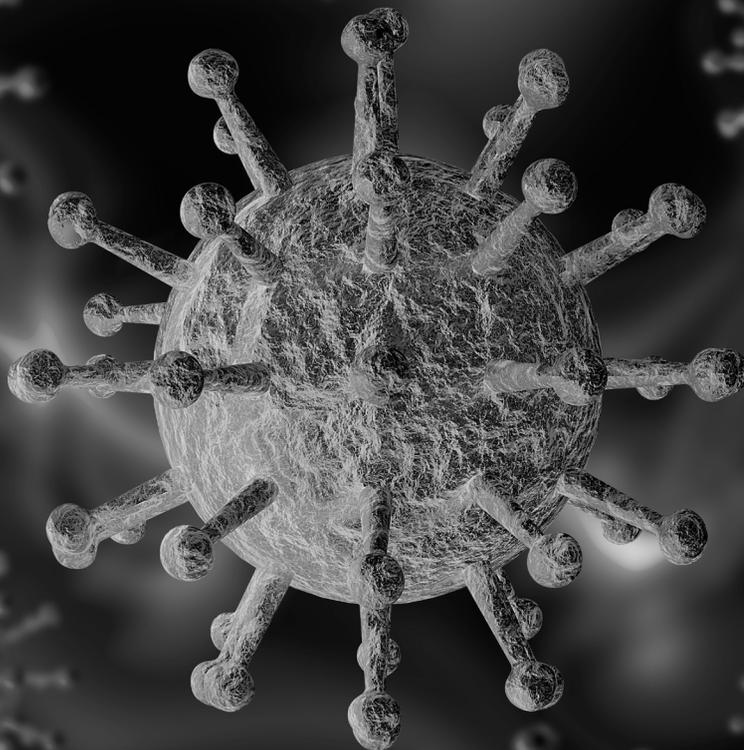
*Staphylococcus aureus* 33, 34, 35, 36, 37, 38, 42, 43, 44, 45, 46, 75

## T

Taxas de mortalidade 23, 26, 78, 79

## V

Verona Integron-Mediated Metallo- $\beta$ -lactamase (VIM) 17, 18, 19, 27



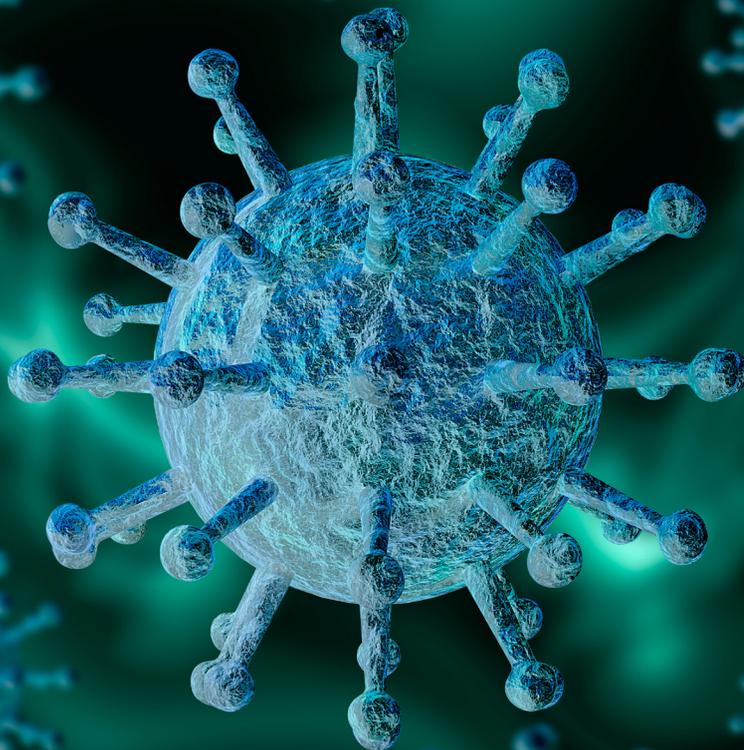
-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

# Microbiologia:

Geração de conhecimento e caráter multidisciplinar

  
Ano 2022

2



-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

# Microbiologia:

Geração de conhecimento e caráter multidisciplinar

  
Ano 2022

2