

FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Mecanismos moleculares da resistência bacteriana aos antibióticos e aplicação da epidemiologia molecular no controle das infecções

Beta-lactamases IRT e CMT e a resistência aos seus inibidores

R. Cantón, M. I. Morosini, O. Martin, S. de la Maza, E. Gomez G. de la Pedrosa, Clin Microbiol Infect 2008; 14: 53-62

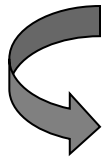
Rodrigo Nunes Cal

Vanessa Fujino

β -lactamases

- A produção de β -lactamases é o mecanismo mais importante de resistência aos antibióticos β -lactâmicos.
- **Mecanismo de ação** ➡ hidrólise da ligação C-N do anel β -lactâmico.
- 1940: Descoberta de penicilinase em *Escherichia coli*.
- 1944: Primeiras falhas clínicas causadas pela produção de penicilinase em *Staphylococcus aureus*.
- 1950: 80% dos *Staphylococcus aureus* já eram capazes de sintetizar a penicilinase.
- 1960: *Eschechiria coli* resistente à aminopenicilina devido à síntese de β -lactamase TEM-1.

- São divididas em 4 classes de acordo com a sua estrutura primária e classificadas em 2 grupos com base no seu mecanismo catalítico.




- Serina- β -lactamases (Classes A, C e D) e metalo- β -lactamases (Classe B).

→ A partir de 1970: desenvolvimento de inibidores de β -lactamase e compostos β -lactâmicos resistentes à hidrólise.

- Ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam inibem as β -lactamases TEM-1, TEM-2 e SHV-1 e suas variantes de amplo espectro (ESBL).
Ex: CTX-M.

- **1990: Surgimento das variantes de β -lactamases (ex: β -lactamases IRT) resistentes à ação dos inibidores de β -lactamases e dos β -lactâmicos.**

Mecanismos que afetam as combinações de β -lactâmico + inibidor de β -lactamase em bactérias Gram-negativas

- ❑ Mecanismo intrínseco de resistência: síntese de diferentes β -lactamases que não são inibidas ou são fracamente inibidas pelos inibidores de β -lactamases.
- ❑ Hiperprodução de β -lactamases  redução da ação do β -lactâmico + inibidor de β -lactamase.
- ❑ Ausência das porinas OmpF e/ou OmpC em *E. coli* associadas com a presença de β -lactamase.

β -lactamases IRT

- Compreendem o grupo de variantes das β -lactamases TEM-1 e TEM-2 codificadas por plasmídeos.
- Substituições de aminoácidos em várias posições nas enzimas TEM-1 e TEM-2 são responsáveis pelos perfis de resistência das bactérias.
- Ocorrem em bactérias adquiridas na comunidade e nos hospitais.
- Inicialmente encontrada em *E. coli*, também têm sido identificadas em *Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii* e *Shigella sonnei*.
- A presença de IRTs em *Pseudomonas aeruginosa* ou em outras bactérias não-fermentadoras não tem sido relatada.

- O surgimento de IRTs em cepas não relacionadas pode ser explicado pela forte pressão seletiva exercida pelo β -lactâmico + inibidor de β -lactamase.
- **As bactérias produtoras de IRTs possuem:**
 - ❑ Suscetibilidade à ação das cefalosporinas, cefamicinas, carbapenens e na maioria dos casos à piperacilina + tazobactam.
 - ❑ Resistência à ampicilina + sulbactam.
 - ❑ Padrão intermediário ou resistente à amoxicilina + ácido clavulânico.
- 16,1% das *E. coli* resistentes ao β -lactâmico expressaram IRTs (Malásia, 2003).
- 41,2% das *E. coli* resistentes à amoxicilina + ácido clavulânico expressaram IRTs (França, 2000).

Detecção de IRT

- Testes de suscetibilidade *in vitro* não são suficientemente confiáveis.
- Discrepâncias têm sido observadas quando se compara os resultados do teste de difusão em disco com os do teste de diluição.
- Diâmetros dos halos de inibição do crescimento bacteriano frente à cefepima, ceftazidima e mecilina têm sido sugeridos para melhorar a detecção de IRT.
- A concentração fixa de 2 mg/L de ácido clavulânico é preferível para detectar a presença de IRT.
- Determinações de pI, parâmetros cinéticos e a realização de técnicas moleculares, incluindo a PCR e o sequenciamento do produto gênico, são procedimentos fundamentais.


Fatores que interferem a detecção de IRT

- Hiperprodução de β -lactamase TEM
- Presença da β -lactamase tipo OXA
- Perda de permeabilidade mediada pelas porinas
- Baixo nível de produção ou de expressão de AmpC cromossômica
- Baixo nível de produção de AmpC plasmidial (tipo CMY)

Complexo Mutante TEM β -lactamases (CMT)

- ❑ São originadas a partir de mutações no gene *bla*_{TEM}, podendo afetar a atividade dos inibidores de β -lactamases e das cefalosporinas de espectro estendido.
- ❑ Mutações nos genes beta-lactamases de ESBL e de variantes IRT.
- São identificadas em:
 - Enterobactérias - *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Enterobacter aerogenes*.
 - Urina apresentando altas concentrações de amoxicilina + ácido clavulânico ou penicilina + inibidor de β -lactamase.
 - Fezes contendo bactéria Gram-negativa resistente à amoxicilina + ácido clavulânico.

Resistência aos inibidores nas bactérias produtoras de enzimas CTX-M

- A presença de IRT nas bactérias sintetizadoras de enzimas CTX-M tem sido raramente descrita.
- IRT e CMT derivadas dos tipos CTX-M não têm sido identificadas.
- A ausência frequente de suscetibilidade à amoxicilina + ácido clavulânico nas bactérias produtoras de CTX-M é devido à presença simultânea de outras β -lactamases.
- Associação da CTX-M-15 com OXA-1 e TEM-1  suscetibilidade reduzida à amoxicilina + ácido clavulânico.

Opções terapêuticas em infecções causadas por patógenos com enzimas IRT

- ❑ **Infecções do trato urinário não complicadas:**
 - Uso de segunda e terceira geração de cefalosporinas orais

- ❑ **Infecções do trato urinário complicadas:**
 - Fluoroquinolona, fosfomicina e nitrofurantoin
 - Aminoglicosídeo (via intramuscular)

- ❑ **Pacientes que requerem terapia intravenosa:**
 - Cefalosporinas de segunda geração e de espectro estendido
 - Aztreonam, carbapenem, fluoroquinolona e aminoglicosídeo

Conclusão e direções futuras

- As enzimas IRT surgiram devido a mutações de β -lactamases de largo espectro, principalmente das β -lactamases TEM-1.
- A análise da estrutura populacional dos isolados produtores de IRTs e estudos sobre a mobilização dos genes bla_{IRT} e sua associação com plasmídeos não têm sido realizados.
- A potencial propagação clonal ou a associação de IRTs com complexos clonais ou com as características de virulência de *E. coli* não tem sido estudadas.
- Necessidade de criar recomendações para melhorar a detecção das bactérias que produzem IRTs e o conhecimento dos fatores de risco para os pacientes.