

A IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DAS BETALACTAMASES E SUA RELAÇÃO COM A SELEÇÃO DE SUPERBACTÉRIAS

Jessica Ferreira Barros ¹

RESUMO

Introdução: As bactérias são agentes presentes em todos os organismos. A utilização de forma indiscriminada de antimicrobianos eleva a ocorrência da resistência bacteriana e representa um grande impacto na saúde pública. **Objetivo:** Descrever os aspectos envolvendo as betalactamases e sua relação com o processo de seleção de super bactérias. **Materiais e Métodos:** Pesquisa de revisão de literatura, a partir dos seguintes descritores realizou-se a busca de artigos científicos: “Betalactamases” e “Super bactérias”. **Conclusão:** Os antibióticos lactâmicos representam uma das principais classes de medicamentos com maior importância na terapêutica de infecções bacterianas, contudo a síntese de betalactamases de amplo espectro atuam hidrolisando e inibindo substâncias presentes nos antibióticos. Por isso, se faz fundamental o desenvolvimento de alternativas que visem a utilização de antibióticos e seu consumo de forma consciente, uma vez que, o desenvolvimento de superbactérias implica em graus de complexidades elevados e promover maiores risco de vida ao paciente.

Palavras-chave: Super bactérias. Resistência bacteriana. Betalactamases.

ABSTRACT

Introduction: Bacteria are agents present in all organisms. The indiscriminate use of antimicrobials increases the occurrence of bacterial resistance and represents a major impact on public health. **Objective:** To describe aspects related to beta-lactamases and their relationship with the superbug selection process. **Materials and Methods:** Research of scientific articles: “Beta-lactamases” and “Super bacteria”. **Conclusion:** Lactamic antibiotic drugs are a pharmaceutical substance of the main comprehensibility classes in understanding the broad spectrum of infections by hydrolyzing and inhibiting substances present in antibiotics. Therefore, it develops alternatives that aim at the use of antibiotics and their consumption in a conscious way, since the development of superbug implies degrees of protection of the patient's life and the promotion of the risk of the patient's life.

Keywords: Superbug. Bacterial resistance. Beta-lactamases.

¹jessferreirab@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

As bactérias são agentes presentes em todos os ambientes, atuando de forma integral em seu organismo e estruturando a microbiota natural do corpo, agindo de forma benéfica ao organismo, defendendo-o contra agentes que podem atuar de forma nociva (COSTA, 2019). O uso de forma indiscriminado de antimicrobianos eleva o risco de ocorrência de resistência bacteriana e se tornou uma preocupação comum em todo o mundo, assim, o número de fármacos que apresentam uma efetividade contra enfermidades infecciosas tem se tornado restrito (SOARES e GARCIA, 2021).

Outras espécies se tornam responsáveis por promover infecções severas, em que ocorre a necessidade de internação hospitalar para um tratamento adequado, contudo existe também a possibilidade de ocorrer contaminação bacteriana no próprio ambiente hospitalar com infecções denominadas nosocomiais (COSTA, 2019).

As infecções nosocomiais são um grande problema de saúde pública, pois ocasionam ampla morbidade e mortalidade de pacientes (COSTA, 2019). Diversos são as razões envolvidas com a prescrição de forma abusiva de receitas de antibióticos, desde a facilidade de adquirir os fármacos, até a venda ilegal destes sem receitas, sendo assim, os agentes das enfermidades infecciosas se tornam potentes, dificultando o processo de combate e controle de enfermidades, que elevam os custos envolvidos com a hospitalização de pacientes (SOARES e GARCIA, 2021).

A utilização de forma irracional de antibióticos permite o desenvolvimento de cepas bacterianas amplamente resistentes, exigindo assim, a criação de novos antibióticos, com diferentes mecanismos de ação, capazes de atingir os novos agentes (SOARES e GARCIA, 2021). Por isso, no momento de escolha de um antibiótico, fatores como função renal, hepática, administração prévia de outros fármacos, idade, local da administração e sua interação com outros medicamentos devem ser considerados para a segurança da terapia (COSTA, 2019).

A partir dos avanços em pesquisas, se desenvolve antibióticos capazes, que promovem baixo custo e que podem ser escolhidos em condições de resistência bacteriana, assim, a utilização de forma indiscriminada, sem critérios técnicos de escolha, dificulta o processo de diagnóstico de diversas enfermidades e retarda a resolução correta do quadro clínico, favorecendo o surgimento de superbactérias (SOARES e GARCIA, 2021).

Assim, a resistência antimicrobiana é resultado esperado a partir da interação de diversos organismos com o meio ambiente, uma vez que, a maior parte dos compostos antimicrobianos representam moléculas sintetizadas naturalmente, enquanto que, as bactérias sintetizam mecanismos para superar estas ações com a finalidade de sobreviver (MUNITA e ARIAS, 2016).

A resistência mediada por lactamases é uma ameaça constante e crescente na utilização de antibióticos de forma inadequada (CAHILL, CAIN, *et al.*, 2017). Assim, devido a emergência de superbactérias, como um importante mecanismo de resistência entre os agentes, se faz fundamental o conhecimento a respeito da epidemiologia e de tratamentos adequados em condições de infecções (AUGUSTI, SUPERTI e ZAVASCKI, 2007).

Desta forma, o profissional da saúde deve apresentar plena consciência e capacidade técnica diante a atuação de diferentes frentes de combate a enfermidades infecciosas e surgimento de superbactérias, uma vez que, este problema de saúde pública impacta diretamente a população e por isso, exige a integração de um corpo multiprofissional capacitado na seleção de medicamentos, que visem a busca de novas alternativas na indústria de remédios, com a finalidade de eliminar as resistência bacteriana (SOARES e GARCIA, 2021)

A problemática do trabalho objetiva responder de qual a importância do estudo das betalactamases? E qual sua relação com a seleção de superbactérias? Contudo o objetivo geral deste estudo é descrever os aspectos envolvendo as betalactamases e sua relação com o processo de seleção de superbactérias. E os objetivos específicos propostos são: entender o desenvolvimento dos antibióticos e quais são os seus principais mecanismos de ação; entender as principais características das betalactamases e compreender a utilização indiscriminada de antibióticos e como este fator encontra-se relacionado com o surgimento das superbacterias.

A metodologia empregada envolve uma pesquisa de revisão de literatura, que almeja o aprofundamento da compreensão do tema proposto por meio de um conjunto de estudos e resultados, a partir de critérios de exclusão e inclusão justificados. Assim, a partir dos seguintes descritores realizou-se a busca de artigos científicos: “Betalactamases”, “Super bactérias”, para assim conduzir de forma explícita e clara o problema abordado. Este estudo justifica-se como de extrema importancia para os profissionais e acadêmicos da area da saúde, como forma destes ampliarem o seu conhecimento a respeito das propriedades e mecanismos envolvendo as

betalactamases, bem como retificar os conhecimentos a respeito desta e da seleção de superbactérias.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 DESENVOLVIMENTOS DOS ANTIBIÓTICOS E SEUS MECANISMOS DE AÇÃO

Ao decorrer da evolução humana, relatos referentes a tentativas de utilizar substancias e materiais com a finalidade de curar lesões supurativas, dores e infecção são relatados (SOARES e GARCIA, 2021). A descoberta da penicilina por Alexander Fleming, em 1928, representou um marco científico e uma evolução para a população, visto que, elevou a expectativa de vida da população, revolucionou a saúde, a agricultura e representou um marco histórico, devido, este fármaco proporcional o inicio de um novo processo de desenvolvimento de antibióticos (SOARES e GARCIA, 2021).

Assim, os antibióticos são fármacos que combatem os microrganismos como fungos e bactérias e podem ser classificados de acordo com sua capacidade de inibição de crescimento bacteriano e quanto a sua procedência (COSTA, 2019). Assim, a terminologia de antimicrobianos engloba substâncias que previnem a proliferação de agentes infecciosos ou de microrganismos, podendo matar estes agentes e prevenir sua disseminação, com origem de forma sintética, como quimioterápicos. Além disso, os antibióticos são substâncias de origem química, sintética ou natural, que atua na capacidade de impedir a multiplicação de bactérias, bem como a de destruí-las (SOARES e GARCIA, 2021).

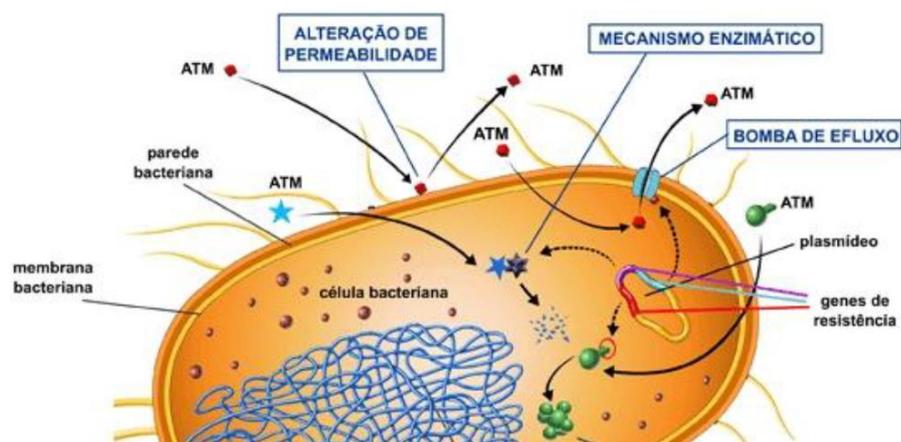
A análise destes fatores relacionados ao hospedeiro é fundamental na realização dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos em um meio de cultura líquido que permitirá seu crescimento (COSTA, 2019). Os antibióticos são compostos sintéticos ou naturais, que são classificados como bacteriostáticos, quando inibem o crescimento microbiano ou bactericida, quando promovem a morte da bactéria (SOARES e GARCIA, 2021).

Os antibióticos de origem natural e seus respectivos derivados de origem semi-sintética representam a maior parte dos antibióticos em utilização clínica e podem ser classificados como, tetraciclinas, macrolídeos, aminoglicosídeos, peptídicos cíclicos

(lipopeptídeos, glicopéptídeos), estreptograminas, B-lactâmicos (cefalosporinas, penicilinas, carbapeninas, monobactams e oxapeninas), entre outros, como rifamicina, cloranfenicol e incosamidas, enquanto que, os antibióticos de origem sintética envolvem as oxazolidinonas, sulfonamidas e fluoroquinolonas (SOARES e GARCIA, 2021).

Ao decorrer dos anos, as bactérias desenvolveram rapidamente mecanismos de resistência (Figura 1) que as permitem serem capazes de sobreviver às ações de antimicrobianos, permitindo sua instalação no hospedeiro com maior facilidade, desenvolvendo quadros de infecções que apresentam de baixa a alta gravidade (BERTÃO, FURTADO, *et al.*, 2018).

Figura 1. Mecanismos de resistência comumente relatados em microrganismos gram negativos.



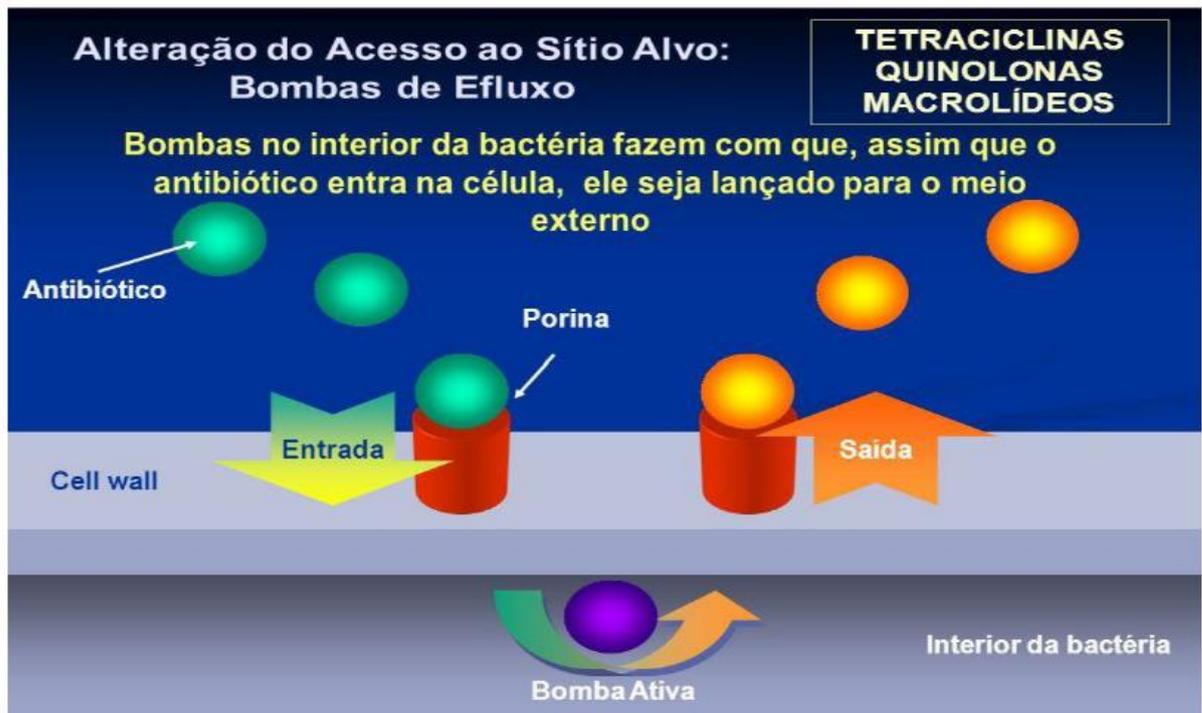
Fonte: (ZAMPARETTE, 2014).

Entre as capacidades de resistência bacteriana, a bomba de efluxo (Figura 2), que atua diante das tetraciclina, macrolídeos e quinolonas, é caracterizada pela ativação dos antimicrobianos no meio intracelular para o meio extracelular, promovendo uma resistência bacteriana (SOARES e GARCIA, 2021).

Além disso, várias mutações ocorrem nos repressores transcricionais, o que leva à síntese proteica, promovendo em determinados casos, o transporte de forma eficaz dos antibióticos do meio intracelular para extracelular (SOARES e GARCIA, 2021). Além disso, as bactérias podem adquirir um gene que codifica um novo produto

de resistência ao antibiótico, com a finalidade de substituir o alvo original (MUNITA e ARIAS, 2016).

Figura 2: Ação de bombas de efluxo sobre as quinolonas, tetraciclínas e macrolídeos.



Fonte: (SOARES e GARCIA, 2021).

As resistências adquiridas por mutações de origem espontâneas em genes cromossômicos, que promovem a alteração do sítio de ação (topoisomerasas), sendo esta resistência desenvolvida de forma acumulativa e gradual, por meio de mutações simples no sítio principal de ação do antibiótico, e que encontram-se associadas a graus de resistência moderados, enquanto, níveis elevados, envolvem mutações em sítios primários e secundários (SOARES e GARCIA, 2021).

A permeabilidade limitada representa uma propriedade da membrana celular externa de lipopolissacarídeos de bactérias com características gram-negativas, uma vez que, esta permeabilidade reside na identificação de proteínas especiais, as porinas, que atua em canais específicos, em que substâncias passam de um espaço periplasmático, para o interior da célula (SOARES e GARCIA, 2021).

A permeabilidade limitada é responsável pela resistência de forma intrínseca dos bacilos gram-negativos a penicilina, clindamicina, eritromicina e vancomicina, e

também pela resistência identificada em *Pseudomonas aeruginosa* ao imipenem e trimetoprim (SOARES e GARCIA, 2021).

O processo de inativação enzimática (Figura 3) envolve a síntese de diferentes enzimas (COSTA, 2019), que inibem e neutralizam os efeitos dos antimicrobianos, sendo que, as betalactamases e as aminoglicosidases são sintetizadas por gram-negativas e gram-positivas (SOARES e GARCIA, 2021).

Figura 3. Inativação de antibiótico.



Fonte: (SOARES e GARCIA, 2021).

2.2 PRINCIPAIS ASPECTOS DAS BETALACTAMASES

A resistência pode se desenvolver por meio de mutações genéticas ou por meio da transferência de genes resistentes entre os microrganismos, sendo que, essa forma de transferência ocorre por meio de estruturas, como os plasmídeos, durante o processo de conjugação, ou por bacteriófagos, vírus responsáveis por promover a transferência do DNA de uma bactéria a outra por meio da transdução e da transformação, onde o DNA bacteriano, proveniente de bactérias lisadas no ambiente, se encontra absorvida ou captada (COSTA, 2019).

Os antibióticos lactâmicos representam a classe de medicamentos de maior importância no tratamento de infecções bacterianas, contudo, sua utilização é prejudicada por meio da crescente disseminação de mecanismos de resistência bacterianas, principalmente por meio das lactamases, que, podem hidrolisar toda a classe de medicamentos lactâmicos (CAHILL, CAIN, *et al.*, 2017).

Entre os quadros de resistência bacteriana encontra-se agentes, como as *Enterobacteriaceae* que são produtoras de betalactamases de amplo espectro (LIMA e FERREIRA, 2013) e representam um ponto de urgência clínica devido sua alta incidência de isolados em infecções relacionados a saúde pública (SILVA, 2017).

As betalactamases de espectro alargado (ESBLs) representam substâncias capazes de hidrolisar os oximino-beta-lactâmicos (aztreonam e cefalosporina de terceira e quarta geração), e que são inibidas pelo ácido clavulânico (LIMA e FERREIRA, 2013). Por isso, a capacidade de hidrolisar as cefalosporinas de espectro estendido e o monobactam aztreonam (AZT) (FILHO, SANTOS, *et al.*, 2002) é a razão pela qual ocorre ineficácias terapêuticas baseadas nas cefalosporinas (CAHILL, CAIN, *et al.*, 2017). Até 2017, um total de 430 ESBL foram descritas e caracterizadas, principalmente no Brasil (SILVA, 2017; SILVA e LINCOPAN, 2012).

As ESBL clássicas são originadas da família das beta-lactamases do tipo TEM (TEM-1 representa a beta-lactamase de maior disseminação no mundo e tem como mutação um gene que codifica enzimas com capacidade de inativar o oximino-beta-lactâmico) e as SHV, beta-lactamases de espectro reduzido do tipo SHV-1, comum em *Klebsiella pneumoniae* e em alterações de genes que codificam a ESBLs derivadas de SHV-1 (LIMA e FERREIRA, 2013).

As lactamases podem ser divididas em quatro classes, de A a D, sendo que, estas se manifestam de acordo com a diversidade de estrutura e sequência, bem como de acordo com os substratos diferentes, sendo que, relata-se que as classes A, C e D evoluíram por meio de proteínas de ligação a penicilina (PBP), que foram alvos de antibióticos lactâmicos (CAHILL, CAIN, *et al.*, 2017).

A enzima se associa de forma não covalente ao anel betalactâmico, e este é atacado pela hidroxila livre ao lado do sítio ativo de resíduo de serina, desenvolvendo uma formação de um grupo acil-éster, assim, a hidrólise libera a enzima ativa e o antibiótico de forma hidrolisada e inativa, formando ácido peniciloico e água (SILVA, 2017).

As B-lactamases podem ser encontradas de forma extracelular, em bactérias gram-positivas ou no espaço periplasmático, em bactérias gram-negativas, assim, a informação genética codifica a síntese de enzimas que podem ser encontradas no cromossomo bacteriano ou que serão codificadas pelos plasmídeos (STEFANIAK, DUARTE, *et al.*, 2005).

Em contrapartida, a utilização de antimicrobianos na produção de animais favorece a seleção de enterobactérias sintetizadoras de ESBL com amplo potencial de disseminação na comunidade, devido ao contato direto e o consumo destes alimentos contaminados, o que permite a estas um estabelecimento no ecossistema (SILVA, 2017).

2.3 UTILIZAÇÃO INDISCRIMINADA DE ANTIBIÓTICOS E O SURGIMENTO DAS SUPERBACTÉRIAS

Durante a década de 1950 diversas foram as evidências dos primeiros quadros de resistência bacteriana a espécie *Staphylococcus aureus* a penicilina hospitalar, bem como, no final de 1970, a resistência ao antibiótico metilicina foi descrita como uma pandemia (COSTA, 2019). Atualmente, os antibióticos estão perdendo sua capacidade e eficácia devido ao processo de automedicação e da utilização irracional destes fármacos, conduzindo assim, o desenvolvimento de bactérias com capacidades multirresistentes e em determinados casos, resistentes a todos os antibióticos disponíveis (SOARES e GARCIA, 2021).

Recentemente, a Organização Mundial da Saúde, apresentou dados evidenciam que a resistência bacteriana encontra-se em condições alarmantes, em países de baixa e alta renda, uma vez que 500.000 mil casos de resistência ocorreram em 22 países, entre os principais organismos encontravam-se, a *Salmonella spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae* (COSTA, 2019). A resistência pode ser definida por meio de critérios clínicos e microbiológicos (COSTA, 2019).

Considera-se a resistência bacteriana a um fármaco, quando este agente consegue se desenvolver *in vitro* mesmo na presença de uma concentração em que uma droga atinja o ambiente dos microrganismos, podendo este desenvolver mecanismos de origem fisiológicas e genético, para a sua sobrevivência na presença

do antibiótico em seu habitat, impedindo a entrada do fármaco em seu interior até sua destruição parcial ou total do fármaco (SOARES e GARCIA, 2021).

Enquanto que, a resistência na visão clínica, envolve cepas resistente com capacidade de não ser afetada por antimicrobianos que normalmente são utilizados e deprimem a infecção com sucesso (COSTA, 2019). Desta forma, o uso excessivo e de forma destemida dos antibióticos eleva a pressão da seleção de estirpes multirresistentes e reduz de forma drástica a possibilidade de tratamento eficazes de infecções, afetando assim, o curso das doenças e elevando os riscos envolvidos com complicações que podem promover o óbito do paciente (ZAMPARETTE, 2014).

A resistência microbiana aos antibióticos se eleva de forma significativa ao redor do globo, principalmente no ambiente hospitalar, assim, as superbactérias, se tornaram microrganismos capazes de se adaptarem geneticamente ao mecanismo de ação dos antibióticos, utilizados durante os tratamentos de enfermidades infecciosas (SOARES e GARCIA, 2021).

O termo de superbactéria refere-se as bactérias que acumulam genes com a capacidade de determinar a expressão de diversos mecanismos de resistência bacteriana frente a ação de muitos fármacos (PAULA, QUINTANILHA, *et al.*, 2016). Contudo, por possuir uma capacidade genética, o agente transfere esse gene de resistência contra um antibiótico ou contra vários, a novos agentes (SOARES e GARCIA, 2021).

A alta taxa de resistência envolvendo bactérias de importância clínica e a disseminação de *K. pneumoniae* sintetizadora de KPC-2, conduziram a Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no ano de 2010, a proibir a venda de antimicrobianos sem a devida prescrição médica, com a finalidade de reduzir o uso inadequado destes fármacos pela população brasileira (SILVA, 2017).

Ao decorrer do aumento da resistência bacteriana, a busca por novos fármacos é essencial, contudo, a industrial não tem sido capaz de suprir essa necessidade atual, o que permite que as bactérias resistentes se tornem cada vez mais prevalente e que os antibióticos existentes se tornem ineficazes na atuação contra os agentes infecciosos (SOARES e GARCIA, 2021).

A necessidade do desenvolvimento de alternativas a utilização de antibiótico se torna cada vez mais necessária para a saúde pública (SOARES e GARCIA, 2021). Uma vez que, no ambiente hospitalar, devido ao uso indiscriminado de antimicrobiano se desenvolvem bactérias resistentes e se faz necessário que o tratamento do

paciente seja conduzido de acordo com o grau de complexidade do quadro clínico, e que a antibioticoterapia deve ser executada imediatamente à admissão de acordo com o caso, contudo, ressalta-se que, o tratamento de forma empírica, pode contribuir para a elevação de casos de resistência a antimicrobianos (PAULA, QUINTANILHA, *et al.*, 2016).

Se faz fundamental a realização de exames laboratoriais para a condução de um diagnóstico correto, e conseqüentemente um tratamento de sucesso, com a finalidade de reduzir as falhas terapêuticas e o surgimento de superbactérias (SOARES e GARCIA, 2021).

Além disso, os profissionais da saúde desempenham um papel vital diante o processo de prevenção de quadros de resistência bacteriana, por meio da educação e do compartilhamento de informações a respeito dos riscos em potenciais envolvidos com a utilização de antibióticos de forma inadequada (RATHER, KIM, *et al.*, 2017).

3 CONCLUSÃO

As bactérias representam microrganismos importantes para o ambiente e para o organismo humano, assim, atuam de forma benéfica na microbiota natural do corpo, protegendo-o contra agentes nocivos externos. Contudo, a utilização de forma indiscriminada de antibióticos permite condições de mutações e adaptações de resistência destas aos fármacos, elevando o risco de ocorrência de superbactérias, que impactam de forma importante a saúde pública.

Os antibióticos lactâmicos representam uma das principais classes de medicamentos com maior importância na terapêutica de infecções bacterianas, contudo a síntese de betalactamases de amplo espectro atuam hidrolisando e inibindo substâncias presentes nos antibióticos. Além disso, estas superbactérias desenvolvem capacidades de mecanismos de ação, que evoluem os genes que codificam enzimas capazes de inativar estes medicamentos.

A utilização de forma irracional de antibióticos promoveu condições adequadas as cepas bactérias para que estas se adaptassem aos medicamentos existentes, exigindo assim, o desenvolvimento de pesquisas farmacêuticas que se envolvem diferentes mecanismos de ação, capazes de atingir estes novos agentes.

Os profissionais da saúde devem desenvolver plena consciência e responsabilidade técnica diante as diferentes frentes envolvidas com o combate de enfermidades infecciosas e o surgimento de superbactérias, que impactam diretamente a população.

Por isso, se faz fundamental o desenvolvimento de alternativas que visem a utilização de antibióticos e seu consumo de forma consciente, uma vez que, o desenvolvimento de superbactérias implica em graus de complexidades elevadas e promover maiores risco de vida ao paciente.

Desta forma, os profissionais de saúde desempenham um papel vital frente ao processo de prevenção do desenvolvimento de superbactérias, por meio do compartilhamento de informações adequadas a respeito dos riscos em potencial envolvidos com a utilização de antibióticos de forma irresponsável e inadequada.

REFERÊNCIAS

- AUGUSTI, G.; SUPERTI, S.; ZAVASCKI, A. Prevalência de produção de beta-lactamases de espectro estendido em bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. *Scientti Medica*, v. 17, p. 192-196, 2007. ISSN 4. Disponível em: <<http://repositorio.asc.es.edu.br/handle/123456789/1481>>. Acesso em: 01 maio 2022.
- BERTÃO, M. et al. Estirpes produtoras de beta-lactamases de espectro alargado: a realidade num hospital central. **Medicina Interna**, v. 25, p. 1-7, 2018. ISSN 3.
- CAHILL, S. et al. Cyclic boronates inhibit all classes of beta-lactamases. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 61, p. 1-13, 2017. ISSN 4. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28115348/>>. Acesso em: 01 maio 2022.
- COSTA, B. S. **Superbactérias e o desenvolvimento de mecanismos de resistência aos antimicrobianos**. 1. ed. [S.l.]: Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia - Universidade Presbiteriana Mackenzie, 2019.
- FILHO, L. et al. Determinação da produção de metalo-beta-lactamases em amostras de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas em João Pessoa, Paraíba. **Medicina Laboratorial**, v. 38, p. 1-6, 2002. ISSN 4. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpml/a/Z3FDkJP6SjxCdrn8dngDtS/?lang=pt>>. Acesso em: 01 maio 2022.
- MUNITA, J.; ARIAS, C. Mechanisms of antibiotic resistance. **Microbiolog Spect**, v. 4, p. 1-37, 2016. ISSN 2. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/>>. Acesso em: 01 maio 2022.
- RATHER, I. et al. Self-medication and antibiotic resistance: crisis, current challenges and prevention. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 24, p. 808-812, 2017. ISSN 1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5415144/>>. Acesso em: 01 maio 2022.
- SILVA, I. M. E. **Antibióticos beta-lactâmicos e as superbactérias**. 1. ed. Lisboa: Dissertação Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, 2017.
- SILVA, K.; LINCOPAN, N. Epidemiologia das beta-lactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio. **Journal Brasil Pato Med Lab**, v. 48, p. 1-9, 2012. ISSN 2. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpml/a/3VZVbXgHCCnPY5KTPvjHvJc/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 01 maio 2022.
- SOARES, I.; GARCIA, P. **Resistência bacteriana: a relação entre o consumo indiscriminado de antibióticos e o surgimento de superbactérias**. 1. ed. [S.l.]: Anais do I Congresso Nacional de Microbiologia Clínica On-line, v. 2, 2021. Disponível em: <<https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rem/article/view/1205>>. Acesso em: 01 maio 2022.

STEFANIAK, L. et al. Resistência bacteriana: a importância das beta-lactamases. **Revista Uningá**, v. 4, p. 123-137, 2005. ISSN 1. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/389>>. Acesso em: 01 maio 2022.

ZAMPARETTE, C. P. **Determinação fenotípica e genotípica de beta-lactamases de espectro estendido em Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae e Enterobacter spp. de pacientes internados no hospital universitário professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC)**. 1. ed. Florianópolis: Dissertação do Programa de Pós-graduação em Farmácia - Universidade Federal de Santa Catarina, 2014.