

New Delhi metalobetalactamase (NDM): uma revisão

Metallobetalactamase New Delhi: a review

Tamine Jandrey da Rosa¹

Solange Biegelmeyer²

Tabata Spellmeier Lange²

Susana Eliane Beck Bittencourt²

Simone Ulrich Picoli³

Resumo

O surgimento da enzima metalobetalactamase "New Delhi" (NDM-1) incrementou a possibilidade das bactérias se tornarem multirresistentes. Esta betalactamase foi relatada pela primeira vez em 2009, em isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* oriundos de um paciente sueco hospitalizado na Índia. Tendo em vista a ampla resistência desenvolvida por bactérias portadoras do gene blaNDM e seu elevado índice de disseminação, o presente artigo buscou apresentar e discutir aspectos importantes sobre essa metaenzima, como mecanismo de ação, detecção laboratorial, controle de infecção e possibilidades de tratamento.

Palavras-chave

Resistência beta-lactâmica; *Enterobacteriaceae*; *Klebsiella pneumoniae*

INTRODUÇÃO

A denominação NDM-1 (New Delhi Metalobetalactamase) deriva da localização geográfica onde esta enzima foi inicialmente descrita.⁽¹⁾ A subclasse de metaloenzimas NDM-1 foi relatada pela primeira vez em 2009, na cidade de Nova Delhi, na Índia, em *Klebsiella pneumoniae* isolada de amostra de urina de um paciente sueco de origem indiana. Foi constatado que esta bactéria era resistente a todos os antibióticos exceto a fluoroquinolonas e colistina. Adicionalmente, nas fezes deste mesmo paciente, foi isolada *Escherichia coli* igualmente multirresistente, inferindo a possibilidade de uma conjugação *in vivo*.⁽²⁾

Em agosto de 2010 foi emitido um comunicado sobre a emergência de NDM-1 em enterobactérias envolvidas em surtos diretamente relacionados ao aumento da morbidade e mortalidade hospitalar na Índia, no Paquistão e na Inglaterra. Casos posteriores foram relatados em outros países da Europa, Japão, Austrália, Canadá e Estados Unidos da América.^(1,3)

O surgimento da NDM-1 implica uma nova geração de bactérias multirresistentes.⁽⁴⁾ Apesar de ter sido detectada pela primeira vez em enterobactérias, esta enzima já foi encontrada também em não fermentadores de glicose, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, representando um risco maior para pacientes hospitalizados

em estado crítico e nas unidades de tratamento intensivo, devido à sua grande capacidade de provocar surtos.⁽⁵⁾

O primeiro surto europeu de NDM-1 ocorreu na França em janeiro de 2013. Inicialmente, a enzima foi identificada em um paciente idoso, cirrótico, em unidade de terapia intensiva a partir de uma cultura de vigilância (*swab* retal). Este paciente foi a óbito quatro dias após a detecção da metaloenzima e, durante os dias seguintes, outros três pacientes foram confirmados com o mesmo mecanismo de multirresistência bacteriana, implicando grande preocupação devido tanto à sua capacidade de resistência às múltiplas drogas como à sua habilidade para permanecer no ambiente.⁽⁶⁾

A metalobetalactamase subtipo NDM-1 foi se espalhando para diferentes países, vinculados principalmente a membros da família das enterobactérias, como *Klebsiella pneumoniae*, um dos agentes etiológicos comumente relacionados às infecções nosocomiais.⁽¹⁾ Neste contexto, percebe-se que as viagens internacionais desempenham um papel importante na disseminação da resistência bacteriana, devido à mobilidade das pessoas infectadas ou colonizadas por NDM-1, sendo necessário destacar a necessidade de meios confiáveis e rápidos para a detecção desses microrganismos resistentes.⁽⁷⁾ A ampla resistência desenvolvida pelas bactérias é ainda mais preocupante na Índia, pois este país tem altos índices de mecanismos associados à inativação de antibióticos.⁽²⁾

¹Acadêmica. Universidade Feevale. Gerente comercial – Novo Hamburgo, RS, Brasil.

²Acadêmica. Universidade Feevale – Novo Hamburgo, RS, Brasil.

³Professor Adjunto. Universidade Feevale – Novo Hamburgo, RS, Brasil.

Instituição: Universidade Feevale – Novo Hamburgo, RS, Brasil.

Artigo recebido em 07/04/2014

Artigo aprovado em 24/02/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600268

A multirresistência pode ser decorrente do aparecimento de diferentes mecanismos, tais como: resistência intrínseca por indução cromossômica, alteração de sítio de ação do antibiótico, degradação do antimicrobiano por produção de enzimas, sistemas de bombas de fluxo do antimicrobiano, alteração da permeabilidade da membrana externa de Gram negativos e tolerância ao antimicrobiano por produção de biofilme. Estes mecanismos resultam em diferentes graus de resistência aos betalactâmicos (incluindo cefalosporinas de amplo espectro e carbapenens) e/ou aminoglicosídeos e/ou quinolonas, definindo assim a classificação de um microrganismo "resistente".⁽⁸⁾

Neste âmbito, o presente artigo realizou uma revisão na literatura científica sobre o tema, contemplando o mecanismo de ação da NDM-1, técnicas de detecção laboratorial, medidas para controle de infecções e possibilidades de tratamento.

MATERIAL E MÉTODO

O artigo foi construído a partir de uma pesquisa exploratória da literatura com estratégia de busca definida, mediante levantamento bibliográfico de artigos científicos utilizando como palavras-chave: "multirresistência", "NDM" e "enterobactérias", em conformidade com o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde).

Foram utilizadas as bases de dados da Biblioteca Virtual em Medicina (Medline, SciELO, Lilacs e Cochrane), considerando principalmente os estudos mais recentes, publicados nos idiomas inglês, português ou espanhol.

Depois de ler e analisar os artigos por completo, do total de citações encontradas, foram selecionadas 27 referências, utilizando como critério a ênfase na abordagem da nova multirresistência bacteriana, New Delhi Metalobetalactamase (NDM-1). Os artigos foram revisados e as informações organizadas em diferentes seções: i) Multirresistência; ii) Carbapenemases; iii) Metalobetalactamases; iv) New Delhi Metalobetalactamase NDM-1; v) Detecção laboratorial; vi) Controle de infecção; vii) Tratamento.

Carbapenemases

As carbapenemases são enzimas com diversidade estrutural que, quando presentes em bactérias Gram-negativas, inativam todos os antibióticos carbapenêmicos e demais betalactâmicos.^(1,9)

Existem duas famílias de carbapenemases: as serina-betalactamases (KPC e SME) e as metaloenzimas zinco dependentes (VIM, IMP, SPM, GIM, SIM, NDM, entre outras), e, apesar das diferenças moleculares, ambas inativam os carbapenens e demais antibióticos betalactâmicos, com exceção de aztreonam nas metalobetalactamases.⁽¹⁾

As carbapenemases podem ser produzidas por bactérias Gram negativas, como as enterobactérias e alguns não fermentadores de glicose.⁽⁹⁾ Essa produção, bem como sua disseminação, ocorre através de plasmídios, de modo que o risco de propagação entre as espécies é muito expressivo.⁽¹⁾

Cabe destacar que a resistência aos carbapenens também pode ser mediada por mecanismos não enzimáticos, como a perda de proteínas da membrana externa e as bombas de efluxo.⁽¹⁰⁾

Metalobetalactamase (MBL)

As metalobetalactamases (MBLs) são enzimas caracterizadas por um centro catalítico binuclear de zinco e, por isso, sofre a inibição por quelantes iônicos, como EDTA, mas não é bloqueada por inibidores de betalactamases que apresentam serina no seu sítio ativo (por exemplo, o ácido clavulânico). Tais inibidores também são hidrolisados pelas MBLs, do mesmo modo que os carbapenens, cefamicinas e cefalosporinas de amplo espectro.^(8,11-13)

New Delhi Metalobetalactamase (NDM-1)

A NDM-1 atrai a atenção significativa porque o gene que codifica esta MBL está localizado num elemento genético móvel com padrão de propagação muito complexo. De fato, o número de pacientes colonizados ou infectados com bactérias que possuem o gene bla_{NDM-1} é crescente. O gene passou da Índia e Paquistão para o Reino Unido, Estados Unidos, Quênia, Japão, Canadá, Bélgica, Holanda, China, Cingapura, Omã e Austrália.⁽¹⁴⁾ A associação com outros mecanismos de resistência faz com que a maioria das enterobactérias com o gene bla_{NDM-1} tornem-se extremamente resistentes aos antibióticos de amplo espectro, como os carbapenens.⁽⁹⁾

O gene bla_{NDM-1} é encontrado em plasmídios de diferentes tamanhos que são propensos a rearranjos. Isso é importante, porque as modificações genéticas de bla_{NDM-1} implicam a mobilidade e patogênese. A mobilidade desse gene é significativa e de suma importância, pois indica um forte potencial para espalhar-se entre as populações bacterianas de um mesmo paciente.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Isolados bacterianos contendo esse gene não associados a alguma doença podem tornar a triagem difícil.⁽¹⁴⁾

Apesar de ter sido descrita inicialmente em enterobactérias, a NDM já foi relatada também em não fermentadores de glicose como *Pseudomonas aeruginosa* e em *Acinetobacter baumannii*.^(5,17) Em enterobactérias são mais frequentes na *Klebsiella pneumoniae* e na *Escherichia coli*, mas também podem ocorrer em diversas outras espécies dessa família, como *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus* ssp., *Klebsiella oxytoca*, *Providencia* sp.

e *Morganella morganii*.^(9,15,16,18) Essas bactérias causam uma série de infecções, incluindo do trato urinário, septicemia, infecções pulmonares, diarreia, peritonite, infecções associadas a dispositivos como cateteres e próteses, além de infecções de tecidos moles.^(16,19)

As enterobactérias estão presentes no ambiente, na água e na flora intestinal humana e são facilmente transmitidas por recursos hídricos, via fecal-oral, através de objetos inanimados e de pessoa a pessoa. Essas bactérias são a causa de muitas infecções adquiridas na comunidade, como diarreia e infecções do trato urinário. Portanto, a identificação de um número significativo de isolados bacterianos produtores de NDM-1 nas enterobactérias é uma fonte de preocupação, uma vez que sugere que a resistência está sendo disseminada no ambiente, bem como no meio hospitalar.^(10,19)

No Brasil, os primeiros casos de infecção e colonização por NDM-1 foram confirmados no Hospital Conceição, em Porto Alegre, RS, onde cinco pacientes foram infectados, ou colonizados, entre setembro de 2012 até abril de 2013. Este evento representou a primeira detecção de enterobactérias com mecanismo de resistência NDM-1 no País. A Anvisa, em conjunto com o Ministério da Saúde, aplicou medidas necessárias para evitar surtos, divulgando, em caráter preventivo, orientações para as unidades de saúde de todo o País.⁽²⁰⁾

Contudo, um recente estudo alemão divulgou a existência de uma nova variante dessa MBL, denominada NDM-7. O gene bla_{NDM-7} foi detectado em *E. coli* multirresistente, oriundo de um paciente do lêmên hospitalizado em Frankfurt. As análises moleculares demonstraram que esta nova variante apresenta duas mutações de ponto em relação ao gene bla_{NDM-1} : nas posições 388 (G→A) e 460 (A→C). O gene bla_{NDM-7} está localizado em um plasmídeo autotransferível, apresenta atividade carbapenemase incrementada e provavelmente se disseminará mundialmente de modo muito eficiente.⁽²¹⁾

DETECÇÃO LABORATORIAL

Para a triagem e identificação das bactérias que causam infecções clínicas ou são colonizadoras é necessário o diagnóstico precoce, impedindo assim sua disseminação. Desta forma, quando se percebe a redução de sensibilidade aos carbapenens *in vitro* em enterobactérias, é necessária a pesquisa de NDM-1.⁽²²⁾

As carbapenemases em enterobactérias podem não ser detectadas por meio de CIM (concentração inibitória mínima), pois podem apresentar valores abaixo dos limites. Para identificação da metalobetalactamase NDM-1 é necessária uma pesquisa direta do gene bla_{NDM-1} através da metodologia de PCR (reação em cadeia da polimerase).⁽¹⁰⁾

Conforme testes realizados por Rasheed et al., o teste modificado de Hodge não foi sensível para detecção da atividade de NDM. O Etest MBL mostrou-se um resultado duvidoso, apresentando uma elipse sutil, diferente e menos marcante ao exemplo fornecido na bula do teste. O teste de microdiluição em caldo MBL forneceu resultados mais precisos, como já descrito também por outros autores, apresentando uma sensibilidade de 95% e especificidade de 100%.⁽²³⁾

A PCR tem sido utilizada como padrão-ouro para identificação de carbapenemases do tipo NDM-1, através do gene bla_{NDM-1} , pois apresenta excelente sensibilidade e especificidade. Somado a isso, é uma técnica interessante devido à sua rapidez, sendo útil para evitar a propagação dessas bactérias resistentes.^(22,24) Nesta metodologia, o DNA total é extraído a partir de isolados bacterianos por meio de lise alcalina, e *primers* amplificam fragmentos internos do gene. Com esta técnica, os isolados bla_{NDM-1} positivos podem ser detectados em menos de três horas, com uma sensibilidade de 100% e especificidade excelente, podendo detectar também outros tipos de genes de carbapenemases.⁽²²⁾

Alternativamente, métodos fenotípicos são utilizados para detecção de carbapenemases na rotina laboratorial, especialmente pelos laboratórios que não possuem uma demanda de testes elevada. Embora a pesquisa empregando inibidores enzimáticos seja relativamente útil, pode conduzir a um surto dada a demora na realização do teste.⁽²⁴⁾

A detecção de enterobactérias produtoras de carbapenemases NDM-1 ou OXA-48, particularmente *K. pneumoniae*, representa um desafio diagnóstico em regiões onde a produção de KPC é endêmica. Sugere-se que uma alta resistência para amicacina e gentamicina possa servir como pista para suspeitar de potenciais isolados produtores de NDM-1 em laboratórios de diagnóstico clínico.⁽²⁵⁾ O Ertapenem parece ser o antibiótico carbapenêmico mais adequado para triagem de produtores de NDM-1.⁽²²⁾

CONTROLE DE INFECÇÃO

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a notificação de casos e surtos de infecções deve ser monitorada e reportada à Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS).⁽²⁶⁾

Conforme a Portaria nº 2.616, de 12 de maio de 1998, que inclui a implantação de um Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares, todo e qualquer microrganismo multirresistente detectado deve ser reportado à Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), que deverá adotar as medidas de prevenção e controle, e às Coordenações de Controle de Infecção Hospitalar do Estado (CECIH), Município (CMCIH), Distrito Federal e à Anvisa.⁽²⁶⁾

Concomitante ao laboratório de Saúde Pública do município no qual deve ser realizada a confirmação molecular das cepas envolvidas, é imprescindível o papel do laboratório na identificação da resistência, assim como em casos de surtos relacionados, a fim de auxiliar na prevenção e controle da disseminação.⁽²⁶⁾

TRATAMENTO

Segundo a Organização Panamericana da Saúde, a indicação de antibióticos para o tratamento da infecção é muito limitada devido à complexidade da multirresistência e à falta de comprovação da eficácia dos medicamentos. A experiência clínica indica combinações de antibióticos, que devem ser prescritas por especialistas em doenças infecciosas.⁽¹⁾

As enterobactérias com mecanismo NDM-1 se mostram altamente resistentes a quase todos os antibióticos comumente utilizados.^(9,27) De modo geral, bactérias que expressam o gene *bla*_{NDM-1} parecem ser susceptíveis a colistina e tigeciclina, porém estudos já demonstraram que, em alguns casos isolados, apresentam resistência também a estes antibióticos.⁽²⁸⁾

As consequências para o tratamento de infecções causadas por estas bactérias são relevantes, uma vez que praticamente não há arsenal terapêutico eficaz para o combate a infecções causadas por agentes patogênicos produtores de carbapenemasas⁽¹⁾

CONCLUSÃO

O uso generalizado e indiscriminado de antibióticos de amplo espectro, como os carbapenens, resultou no surgimento do mecanismo de resistência NDM.

Como já descrito por vários autores, a metalobetalactamase NDM tem emergido como um grave problema de saúde pública mundial, tornando-se cada vez mais preocupante por ser extremamente resistente aos antimicrobianos e por estar se espalhando rapidamente pelo mundo devido aos fáceis meios de contágio e ao grande poder de rearranjo nas diferentes populações de bactérias.

O conceito de aplicação e administração de antimicrobianos deve ser alargado até mesmo para a comunidade, contribuindo para a conscientização de seu uso. Os antimicrobianos devem ser cuidadosamente escolhidos em cada situação.

Por fim, organizações precisam se dedicar a desenvolver programas de pesquisa de alto impacto para encontrar melhores formas de detectar, monitorar, reportar e analisar as ameaças à saúde. É necessária uma ação imediata para verificar a propagação de NDM e evitar que o problema se agrave.

Abstract

The emergence of metalobetalactamase enzyme "New Delhi" (NDM-1) increased the chance of bacteria becoming multiresistant. This betalactamase was first reported in 2009 in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli derived from a Swedish patient hospitalized in India. Given the widespread resistance developed by bacteria carrying the gene bla_{NDM} and its high rate of spread, this paper aims to present and discuss important aspects of this metalobetalactamase as mechanism of action, laboratorial detection, infection control and treatment possibilities.

Keywords

beta-Lactam resistance; Enterobacteriaceae; Klebsiella pneumoniae

REFERÊNCIAS

- Organización Panamericana de La Salud. Alerta epidemiológica: Primer hallazgo de carbapenemasas de tipo New Delhi metalobetalactamasas (NDM) en Latinoamérica. 22/11/2011.
- Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. Characterization of a new metallo-beta-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 Dec;53(12):5046-54.
- Bonnin RA, Poirel L, Naas T, Pirs M, Seme K, Schrenzel J, et al. Dissemination of New Delhi metallo-beta-lactamase-1-producing *Acinetobacter* in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(9):E362-5.
- Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM. The emerging NDM carbapenemasas. *Trends Microbiol*. 2011 Dec;19(12):588-95.
- Karthikeyan K, Thirunarayan MA, Krishnan P. Coexistence of *bla*OXA-23 with *bla*NDM-1 and *armA* in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Oct;65(10):2253-4.
- Decousser JW, Jansen C, Nordmann P, Emirian A, Bonnin RA, Anais L, et al. Outbreak of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in France, January to May 2013. *Euro Surveill*. 2013 Aug 1;18(31). pii: 20547.
- Kaase M, Nordmann P, Wichelhaus TA, Gatermann SG, Bonnin RA, Poirel L. NDM-2 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* from Egypt. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jun;66(6):1260-2.
- Concha NO, Rasmussen BA, Bush K, Herzberg O. Crystal structure of the wide-spectrum binuclear zinc beta-lactamase from *Bacteroides fragilis*. *Structure*. 1996 Jul 15;4(7):823-36.
- Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, O'Connor FS, Giesecke J; the European NDM-1 Survey Participants. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. *Euro Surveill*. 2010 Nov 18; 15(46). pii: 19716.
- Deshpande P, Rodrigues C, Shetty A, Kapadia F, Hedge A, Soman R. New Delhi Metallo-beta lactamase (NDM-1) in Enterobacteriaceae: treatment options with carbapenems compromised. *J Assoc Physicians India*. 2010 Mar;58:147-9.
- Bush K. Metallo-beta-lactamasas: a class apart. *Clin Infect Dis*. 1998 Aug;27 Suppl 1:S48-53.
- Carfi A, Duée E, Galleni M, Frère JM, Dideberg O. 1.1.85A resolution structure of the zinc (II) beta-lactamase from *Bacillus cereus*. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 1998 May 1;54(Pt 3):313-23.
- Ullah JH, Walsh TR, Taylor IA, Emery DC, Verma CS, Gamblin SJ, Spencer J. The crystal structure of the L1 metallo-beta-lactamase from *Stenotrophomonas maltophilia* at 1.7 Å resolution. *J Mol Biol*. 1998 Nov 20;284(1):125-36.
- Bonomo RA. New Delhi metallo-β-lactamase and multidrug resistance: a global SOS? *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):485-7.
- Muir A, Weinbren MJ. New Delhi metallo-beta-lactamase: a cautionary tale. *J Hosp Infect*. 2010 Jul;75(3):239-40.

16. Rolain JM, Parola P, Cornaglia G. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): towards a new pandemia? *Clin Microbiol Infect*. 2010 Dec;16(12):1699-701.
17. Jovcic B, Lepsanovic Z, Suljagic V, Rackov G, Begovic J, Topisirovic L, Kojic M. Emergence of NDM-1 metallo- β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Serbia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Aug;55(8):3929-31.
18. 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. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep;10(9):597-602.
19. Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TR. Does broad-spectrum beta-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 Apr;66(4):689-92.
20. Anvisa. Atualização do Comunicado de Risco no 001/2013 - GVIMS/GGTES - Anvisa, que trata da Circulação de micro-organismos com mecanismo de resistência denominado "New Delhi Metalobetalactamase" ou NDM no Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Comunicado de risco N° 002/2013; 29/04/2013.
21. Göttig S, Hamprecht AG, Christ S, Kempf VA, Wichelhaus TA. Detection of NDM-7 in Germany, a new variant of the New Delhi metallo- β -lactamase with increased carbapenemase activity. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Aug;68(8):1737-40.
22. Nordmann P, Poirel L, Carrère A, Toleman MA, Walsh TR. How to detect NDM-1 producers. *J Clin Microbiol*. 2011 Feb;49(2):718-21.
23. Rasheed JK, Kitchel B, Zhu W, Anderson KF, Clark NC, Ferraro MJ, et al. New Delhi metallo- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae, United States. *Emerg Infect Dis*. 2013 Jun;19(6):870-8.
24. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske CG, Gniadkowski M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Feb;16(2):112-22.
25. Doi Y, O'Hara JA, Lando JF, Query AM, Townsend BM, Pasculle AV, Muto CA. Co-production of NDM-1 and OXA-232 by *Klebsiella pneumoniae*. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jan;20(1):163-5.
26. Anvisa. Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica N° 001/2010; 25/10/2010.
27. Krishna BV. New Delhi metallo-beta-lactamases: a wake-up call for microbiologists. *Indian J Med Microbiol*. 2010 Jul-Sep;28(3):265-6.
28. Sidjabat H, Nimmo GR, Walsh TR, Binotto E, Htin A, Hayashi Y, et al. Carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* due to the New Delhi Metallo- β -lactamase. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15; 52(4):481-4.

Correspondência

Tamine Jandrey da Rosa
RS 239, 2755 – Bairro Vila Nova
Novo Hamburgo, RS