

## **RESISTÊNCIA BACTERIANA A POLIMIXINAS: UMA REVISÃO DOS ATUAIS PANORAMAS BRASILEIRO E MUNDIAL<sup>1</sup>**

### *BACTERIAL RESISTANCE TO POLYMYXIN: A REVIEW OF CURRENT BRAZILIAN AND GLOBAL PANORAMAS*

**Gabriel Fabrin<sup>2</sup> e Bruno Stefanello Vizzotto<sup>3</sup>**

#### **RESUMO**

A colistina é considerada o último recurso para tratamento de infecções causadas por bacilos Gram-negativos multirresistentes. A presença do gene *mcr-1* mediado por plasmídeo representa um dos mecanismos que confere resistência a essa droga, sendo considerado de fácil propagação entre as bactérias. Assim, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca do atual panorama brasileiro e mundial relacionado à resistência à colistina, um grande desafio para a saúde pública mundial. Esta pesquisa tratou-se de uma análise bibliográfica, descritiva, utilizando-se artigos publicados em periódicos nacionais e estrangeiros a partir do ano de 2015, utilizando os descritores *Colistin* (Colistina), *Polymyxin E* (Polimixina E), *Resistance* (Resistência) e as bases de dados pesquisadas foram: PubMed, Scielo e Lilacs. Em 2016 foi relatado a aparição do gene *mcr-1*, e demonstrou-se que esta resistência já estava presente em quase todos os continentes. Conforme novos estudos iam sendo apresentados, novas variantes do gene apareceram em novos lugares e em um curto período de tempo, estas surgiram principalmente no continente europeu e asiático, e conforme analisado, esta resistência tornou-se uma adversidade mundial. Dessa forma, pesquisas epidemiológicas prospectivas são necessárias, uma vez que o conhecimento atual sobre esta questão é muito escasso, como uma forma de melhor avaliar a extensão da disseminação dessa resistência na medicina humana e veterinária e o impacto de sua ocorrência.

**Palavras-chave:** *Enterobacterales*, *mcr-1*, epidemiologia.

#### **ABSTRACT**

*Colistin is considered the last resort for the treatment of infections caused by multi-drug resistant Gram-negative bacilli. The presence of the plasmid-mediated mcr-1 gene represents one of the mechanisms that confers resistance to this drug, which is considered of easy propagation among the bacteria. Thus, the present study aimed to carry out a bibliographical review about the current Brazilian and worldwide scenario related to a resistance to colistin, a major challenge for global public health. This research is a descriptive bibliographical analysis and it draws information from articles published in national and foreign journals from 2015 on. The descriptors are 'Colistin,' 'Polymyxin E,' and 'Resistance.' The searched databases were: PubMed, Scielo and Lilacs. In 2016 the apparition of the mcr-1 gene was reported, and it was demonstrated that this resistance was already present in almost all continents. As new studies were presented, new variants of the gene appeared in new places and in a short period of time, these appeared mainly in Europe and Asia, and as analyzed, this resistance became a world adversity. Thus, some prospective epidemiological researches are necessary, since the current knowledge on this issue is very scarce, as a way to better evaluate the extent of dissemination of this resistance in human and veterinary medicine, and the impact of its occurrence.*

**Keywords:** *Enterobacteriaceae*, *mcr-1*, epidemiology.

<sup>1</sup> Monografia de curso de Especialização.

<sup>2</sup> Autor. Acadêmico do curso de Especialização em Análises Clínicas. Universidade Franciscana - UFN. E-mail: gabriel.fabrin@yahoo.com.br

<sup>3</sup> Orientador. Docente do curso de Especialização em Análises Clínicas. Universidade Franciscana - UFN. E-mail: bvizzotto@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos vêm perdendo cada vez mais seu impacto no controle das infecções bacterianas. Com o advento da resistência aos carbapenêmicos, a comunidade médica sofreu uma reviravolta por não haver mais drogas disponíveis para o tratamento de uma bactéria panresistente. Em virtude disso, foi-se resgatada uma droga que havia sido descoberta em 1947 e que, a partir do ano de 1980, foi deixada de ser usada na prática clínica devido à sua alta nefrotoxicidade e neurotoxicidade, as polimixinas (SAMPAIO; GALES, 2016; MACNAIR *et al.*, 2018). Recentemente vem sendo relatado casos de bactérias resistentes a última linha de escolha entre os antimicrobianos, a Colistina.

As polimixinas compõem um grupo de antimicrobianos com cinco substâncias (A, B, C, D, E), produto da síntese de *Bacillus polymyxa*, sendo apenas duas que tem função terapêutica, as polimixinas B e E (também conhecida como colistina), estas diferenciam-se entre si apenas por um aminoácido e possuem uma atividade similar (LIU *et al.*, 2016; SUN *et al.*, 2018; QUIROGA; NASTRO; CONZA, 2018). Após terem sido abdicados pelo corpo médico, este grupo de antimicrobianos, tiveram seu uso intensificado na medicina veterinária e na agricultura, e, posteriormente, com o advento da resistência aos carbapenêmicos, voltaram à prática clínica como um antibiótico de última escolha (SAMPAIO; GALES, 2016). Antigamente, a resistência à polimixina era conhecida apenas pelo seu caráter intrínseco, pela sua transmissão via cromossomal que ficava restrita apenas às células clonais, contudo, em meados do ano de 2015 foi relatado na China, um novo mecanismo de resistência à colistina, a resistência mediada por *mcr-1* (mobile colistin resistance) transmitida via plasmídeo (LIU *et al.*, 2016; REBELO *et al.*, 2018).

Após esse relato, diversos outros estudos apresentaram outros genes envolvidos no processo de resistência via plasmidial, *mcr-2* (XAVIER *et al.*, 2016), *mcr-3* (YIN *et al.*, 2017), *mcr-4* (CARATTOLI *et al.*, 2017), *mcr-5* (BOROWIAK *et al.*, 2017), *mcr-6* (ABUOUN *et al.*, 2017), *mcr-7* (YANG *et al.*, 2018), *mcr-8* (Wang *et al.*, 2018). A resistência a antimicrobianos, sobretudo a resistência à polimixina, é um grande desafio para a saúde pública mundial, devido ao seu alto custo aos cofres públicos, além de ser um tratamento penoso e oneroso, possui elevado índice de morbidade e mortalidade (ROSSI *et al.*, 2017a; HINCHLIFFE *et al.*, 2017; SUN *et al.*, 2018).

Devido ao exposto acima o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca do atual panorama mundial e brasileiro relacionado à resistência a polimixina, sobretudo a colistina, que já é considerado um grande desafio para a saúde pública mundial.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica, descritiva, utilizando-se de artigos publicados em periódicos a partir do ano de 2015, exceto os que possuíssem embasamento teórico. Os descritores

usados para a pesquisa foram: *Colistin* (Colistina), *Polymyxin E* (Polimixina E), *Resistance* (Resistência) e as bases de dados pesquisadas foram: PubMed, Scielo, Lilacs, compreendidas estas no período de agosto de 2018 a março de 2019.

A pesquisa realizou-se em duas principais etapas. A primeira, foi a de utilizar as bases de dados com os descritores e a partir daí então, realizar uma seleção de artigos baseados em seu título e relevância para a pesquisa. Posteriormente realizou-se uma leitura dos artigos para averiguar a adequação ao estudo, sendo estes incluídos ou excluídos. Buscou-se incluir literaturas somente a partir do ano de 2015, contudo, as que possuíam caráter teórico relevante, foram também inclusas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Haraguchi (2000), antibióticos são substâncias químicas derivadas de organismos vivos ou produzidas sinteticamente, estas substâncias têm capacidade de inibir processos vitais de outros organismos. O primeiro antibiótico descoberto foi por Fleming, sua primeira publicação foi em 1929, onde demonstrava a ação inibitória do *Penicillium notatum* sobre o crescimento de estafilococos; contudo, seu isolamento e aplicação prática ficaram por conta de Florey e Chain em 1939.

### COLISTINA OU POLIMIXINA E

A partir de um ensaio de fermentação de bactérias (*Bacillus colistinus*) realizado por um cientista japonês em 1949, foi obtida a Colistina ou polimixina E sendo um potente antibiótico bactericida, usado contra bactérias multirresistentes. Este é resultante de uma composição de Polimixinas E1 e E2, que atuam como detergentes nas membranas celulares sendo seu uso presente tanto na medicina. As polimixinas são pertencentes a um grupo de antibióticos potentes contra cepas Gram-negativas, sendo a nomenclatura “colistina” adotada em decorrência ao nome do Bacilo. O grupo é formado pelas polimixinas A, B, C, D, e, em decorrência da alta toxicidade apresentada, apenas as Polimixinas B e são utilizadas na medicina (MENDES; BURDMANN, 2009).

Segundo Sampaio e Gales (2016), o uso das polimixinas foi abandonado em decorrência de altas taxas de nefro e neurotoxicidade. O ressurgimento dessa antiga classe de antibióticos se dá em decorrência ao aparecimento de altas taxas de infecções causadas por bactérias Gram-negativas que se mostraram resistentes a múltiplos fármacos. A classe das polimixinas, mais especificamente a Colistina, é conhecida como última linha de escolha entre os antibióticos. As polimixinas são ativas contra bactérias Gram-negativas, incluindo espécies de *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* e *Enterobacter* (LIU *et al.*, 2016; QUIROGA; NASTRO; CONZA, 2018).

## MECANISMO DE AÇÃO

A atuação das polimixinas (Polimixina B e colistina) têm sido muito estudadas ao decorrer dos anos, uma das formas que estas agem é através do comprometimento da membrana celular de bactérias Gram-negativas. Esta reação ocorre através de interações eletrostáticas entre um polipeptídico catiônico, as polimixinas, e um aniônico, membrana lipopolissacarídeo. As polimixinas deslocam desta membrana os íons magnésio ( $Mg^{+2}$ ) e cálcio ( $Ca^{+2}$ ), que são os que normalmente estabilizam a membrana, causando assim uma instabilidade e por fim aumentando a permeabilidade celular, que leva ao extravasamento do conteúdo intracelular, desencadeando a morte celular (FALAGAS; KASIAKOU; SARAVOLATZ, 2005; POIREL; JAYOL; NORDMANN, 2017; GAI *et al.*, 2019).

Em um estudo realizado por Deris *et al.* (2013) foi demonstrado que há outra forma de atuação da polimixinas, esta ocorre por inibição de enzimas respiratórias. A pesquisa demonstrou que as polimixinas podem, também, inibir a atuação da enzima conhecida como NDH-2 (NADH quinona tipo 2 oxireductase respiratória), esta que é primordial para a respiração bacteriana. Outra capacidade antibacteriana das polimixinas é ligar-se e neutralizar a membrana lipopolissacarídeo através das endotoxinas presentes nas bactérias Gram-negativas (LI *et al.*, 2005; POIREL; JAYOL; NORDMANN, 2017).

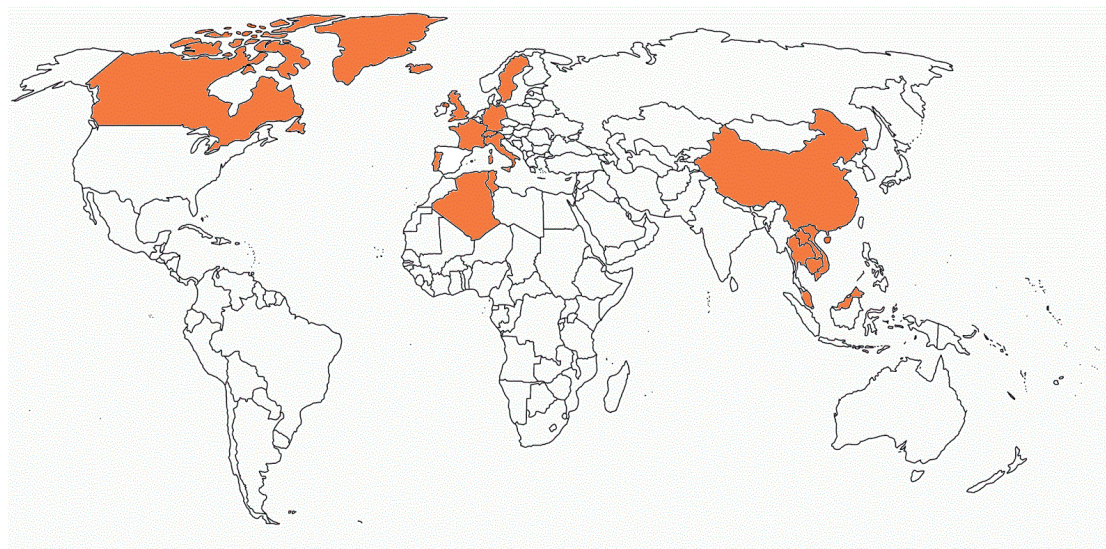
## RESISTÊNCIA À COLISTINA

É por meio destes mecanismo descrito anteriormente que algumas bactérias adquiriam resistência intrínseca à colistina, uma das principais formas é acrescentar o 4-amino-4-deoxy-L-arabinose (L-Ara4N) no componente lipídico A do lipopolissacarídeo, fazendo com que, diminua a sua atividade na membrana, esse mecanismo foi descrito em *Salmonella entérica* (CASTELLI; VÉSCOVI; SONCINI, 2000; NAVARRE *et al.*, 2005) e em *Pseudomonas aeruginosa* (MOSKOWITZ; ERNST; MILLER, 2003). Outra forma de aquisição de resistência foi descrita na bactéria *Acinetobacter baumannii*, quando adicionada fosfoetanolamina (PEtN) no lipopolissacarídeo (ARROYO *et al.*, 2011; MILLER *et al.*, 2011). A síntese e a transferência destes dois mecanismos são realizadas através da mutação cromossômica, que permite a ativação do two-component systems (TCSs), PhoPQ/PhoPO e PmrA/PmrB (VIAU *et al.*, 2011; QUIROGA; NASTRO; CONZA, 2018; ZHANG *et al.*, 2018). Já na *Klebsiella pneumoniae*, o aumento da cápsula polissacarídica é o que confere a resistência, devido a diminuição da interação droga-receptor (LLOBET; TOMAS; BENGOCHEA, 2008; CHENG; CHEN; PENG, 2010; GIRARDELLO; GALES, 2012). Uma outra forma de adquirir resistência seria através de um mecanismo de adaptação da própria bactéria, quando esta fica exposta a altas concentrações antimicrobianas, algumas cepas se adequam e acabam passando entre si este fenótipo adiante (TREVIZOL; MARTINS; QUEIROZ-FERNANDES, 2018).

Até então estes eram os tipos de resistência associados à colistina na literatura, que se privava apenas às bactérias clonais. Contudo, Liu *et al.* (2016) relatou em seu trabalho uma resistência mediada via plasmídeo, cuja qual, poderia espalhar o gene entre interespecies bacterianas. O gene *mcr-1*, como foi chamado, codifica um PETN transferase que leva a adição de uma fosfoetanolamina no lipídio A do lipopolissacarídeo, conferindo assim resistência à polimixina. Este novo método de transferir resistência mudou o cenário mundial, provocando um quadro de preocupação, já que esse método apresenta alta taxa de transmissão, a possibilidade de transmissão via interespecies bacterianas e além de ser um tratamento de última escolha para bactérias já resistente a outros antimicrobianos (BARON *et al.*, 2016; REBELO *et al.*, 2018).

Após o relato de transferência via plasmídeo, um estudo realizado por Skov e Monnet (2016) demonstrou a rapidez em que esta resistência era transferida. Dado 3 meses do primeiro relato, esta resistência já estava presente em quase todos os continentes, isolados em diversos sítios diferentes, tais como, alimentos para animais, ambiente e inclusive em pacientes humanos e demonstrava que havia uma rápida disseminação. Conforme demonstra a figura 1.

**Figura 1** - Distribuição geográfica de resistência à colistina mediada pelo gene *MCR-1* em março de 2016.



Fonte: (adaptado) Skov e Monnet, 2016.

Um estudo realizado na Bélgica (XAVIER *et al.*, 2016) demonstrou outro gene envolvido no processo de resistência à colistina que também poderia ser transmitido via plasmídeo, o *mcr-2*. Este apresenta uma similaridade de aminoácidos em torno de 80% e 77% identidade nucleotídica com o *mcr-1*, possuindo inclusive um perfil similar de conferência de resistência. Além disso, estes dois estudos acreditam que a resistência mediada por *mcr-2* se iniciou com a bactéria *Moraxella spp* (POIREL *et al.*, 2017; YIN *et al.*, 2017).

Em 2017 foi descoberto outra variante do *mcr*, o *mcr-3*, através dos estudos de Yin *et al.*, (2017) na bactéria *Escherichia coli* na China. Este gene apresenta 45% de similaridade nucleotídica

com o *mcr-1* e 47% com o *mcr-2*, enquanto aminoácido 32.5% e 31.7%, respectivamente. O estudo também demonstrou que este gene está presente em pelo menos 3 bactérias, sendo elas, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Salmonella enterica*. E acredita-se que esta variação teve origem através da bactéria *Aeromonas spp.*

Também em 2017 foi descoberto uma nova variante do gene *mcr*, o *mcr-4*. O estudo realizado por Carattoli *et al.*, (2017) isolou este gene em um suíno, a bactéria era uma *Salmonella enterica*, neste mesmo estudo outras duas bactérias foram relatadas com esse gene, uma *Escherichia coli* na Espanha e a outra na Bélgica, ambas também em suínos. Os autores relataram que o gene *mcr-4* possui 34%, 35% e 49% de similaridade com os outros três genes, *mcr-1*, *mcr-2* e *mcr-3*, respectivamente. No ano seguinte na Itália foi relatado em um trabalho retrospectivo, duas infecções em humanos causados por uma *Salmonella enterica* que adquiriram resistência à colistina através do *mcr-4*, até então não havia relatos na literatura sobre uma resistência em humanos mediada pelo gene *mcr-4* (CARRETTO *et al.*, 2018).

Um estudo conduzido por Borowiak *et al.*, (2017), demonstrou outra variação genética, o *mcr-5*, esse gene foi isolado em uma *Salmonella Paratyphi* na Alemanha. Este possui uma similaridade nucleotídica com os outros genes, 36.11% para o *mcr-1*, 35.29% o *mcr-2*, 34.72% o *mcr-3* e 33.71% o *mcr-4*. No estudo foi averiguado que este gene apresenta transposons ou partes destes em Proteobactérias, como a *Cupriavidus gilardii* isolada nos Estados Unidos, *Salmonella enterica subsp. enterica serovar Schwarzengrund* na França, *Pigmentiphaga sp.* do Canadá e *Pseudomonas aeruginosa* do Japão.

Após o isolamento do gene *mcr-2.2* em 2017 nos estudos de Abuoun *et al.* (2017), a comunidade científica acabou resignando este gene, em 2018, para *mcr-6*, reconhecendo que ele fazia parte do grupo principal e não como uma ramificação do mesmo. Este gene foi descoberto em espécies de *Moraxella spp* isoladas em suínos. No estudo foi demonstrado que este gene apresentava uma semelhança aminoácido de 87,9% com o *mcr-2*.

Em um estudo realizado na China por Yang *et al.* (2018), foi isolado em galinhas uma sepa de *Klebsiella pneumoniae* com um novo gene causador da resistência a colistina, o *mcr-7*. Este gene apresentou uma semelhança nucleotídica de 78% com o gene *mcr-3* e uma semelhança de aminoácido de 35%, 34%, 70%, 45%, 36% e 33%, para *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-5* e *mcr-6*, respectivamente. O estudo demonstrou que este gene é similar ao *mcr-3*, devido a possibilidade de dividir em dois domínios, um com fosfoetanolamina transferase e um módulo transmembrana, lembrando uma estrutura similar ao *mcr-3*.

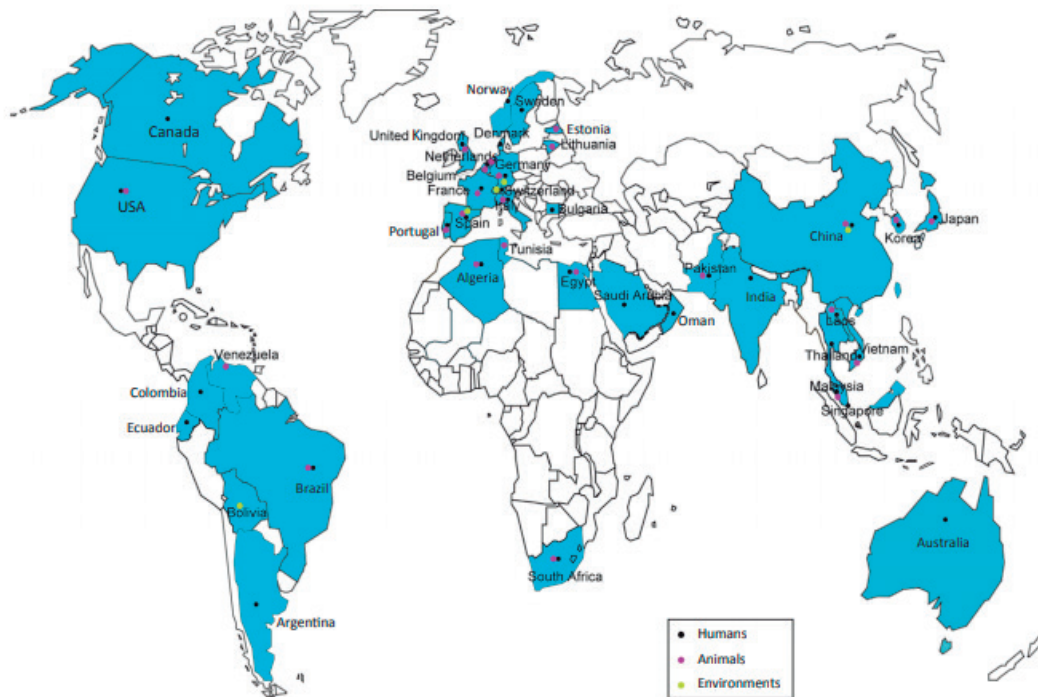
Um diferente estudo na China em 2018 demonstrou outro gene também envolvido na resistência, o *mcr-8*. O estudo conduzido por Wang *et al.* (2018) isolou cepas de *Klebsiella pneumoniae* em fezes suínas e amostras humanas no período entre 2015 a 2017. Neste estudo ficou claro que havia

possibilidade do gene *mcr-8* ser transmitido interespecíes, já que durante a pesquisa os pesquisadores conseguiram transferir para uma *Escherichia coli*, evidenciando assim, a transmissão de caráter plasmidial. A sequência de aminoácidos apresentou uma similaridade de 31.08%, 30.26%, 39.96%, 37.85%, 33.51%, 30.43% e 37.46% com o *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-5*, *mcr-6* e *mcr-7*, respectivamente. Acredita-se inclusive, que este gene de resistência está espalhado mundialmente, em diferentes bactérias e em diferentes ambientes, caracterizando-se um potencial risco para a transferência em humanos.

Embora os mecanismos de resistência pelos *mcr* sejam os mesmos, a importância para identifica-los é mais de caráter epidemiológico e fins de pesquisa, contudo, como Carattoli *et al.* (2017) descreveu em seu trabalho, há pequenas diferenças nos achados em cada gene. No *mcr-1* o gene foi altamente disseminado entre enterobactérias ao redor do mundo e em diversos sítios. O *mcr-2* tem sido raramente identificado, e até então só havia sido identificado em *Escherichia coli* de origem animal, bovina e suína, sobretudo em países europeus (GARCIA-GRAELLS *et al.*, 2018). Já o *mcr-3* foi identificado em *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Salmonella spp.*, na América do Norte e na Ásia. Os primeiros relatos do gene *mcr-4* foram em suínos (CARATTOLI, *et al.*, 2017), contudo, em 2018 foi-se relatado infecções em humanos através de um estudo retrospectivo, datadas de 2016 (CARRETTO, *et al.*, 2018). E ao contrário dos outros quatro genes, o *mcr-5* não é conjugado conforme estes, e sim através de pequenos plasmídeos do tipo ColE, que o armazenam, e que não possuem gene de transferência envolvido na conjugação plasmidial (BOROWIAK, *et al.*, 2017).

Hernández *et al.* (2017), Liu *et al.* (2017) e Wang *et al.* (2019) relataram uma coexistência entre os genes *mcr-1* e *mcr-3* em uma *Escherichia coli* na Espanha e na China, respectivamente, contudo, estes achados apresentaram uma baixa resistência à colistina que até então, não conseguiu ser elucidado o porquê. Esta coexistência é significativa não apenas para o tratamento do paciente, mas também, para a elucidação da evolução da resistência antimicrobiana, e sugere-se que *Escherichia coli* possui uma capacidade de adquirir múltiplos genes de resistência sem perder a habilidade de colonização. No estudo de Wang *et al.* (2019) acredita-se que a existência deste mecanismo de coexistência promove a disseminação dos genes *mcr* com maior facilidade.

Após o primeiro relato de resistência à colistina, muitos países relataram a disseminação do gene *mcr*, em contraste com a figura 1, os estudos de Sun *et al.* (2018), demonstraram que a resistência à colistina está relatada em 5 dos 7 continentes, nos mais diferentes sítios, conforme pode ser visto na figura 2.

Figura 2 - Distribuição global do gene *MCR-1*.

Fonte: Sun *et al.*, 2018.

No trabalho de Quiroga, Nastro e Conza (2018), podemos ver um recorte da situação na América latina, os países já com relatos na literatura e a diferença genética em cada um destes, conforme demonstrado na figura 3.

Figura 3 - Distribuição da resistência à colistina e a sua variação genética na América latina.



Fonte: Quiroga, Nastro e Conza, 2018.



No Brasil o primeiro relato da existência do gene *mcr* foi realizado por Fernandes *et al.* (2016b), desde então, diversos outros estudos demonstraram que este gene já havia se espalhado pelo território nacional, entre as 5 regiões brasileiras 3 apresentaram relato, sul (FERNANDES *et al.*, 2016a; PILLONETTO *et al.* 2019), nordeste (ROCHA *et al.*, 2017), sudeste (FERNANDES *et al.*, 2016a; KIEFFER *et al.*, 2018). Estes dados podem ser visualizados melhor na tabela 1.

**Tabela 1** - Microrganismos descritos no Brasil que apresentam resistência à colistina através dos genes *mcr*.

Linagem	Sítio	Gene	Estado	Ano	Referência
<i>Escherichia coli</i>	Paciente	<i>mcr-1</i>	Rio Grande do Norte	2016b	Fernandes <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	Paciente	<i>mcr-1</i>	Recife	2017	Rocha <i>et al.</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Paciente	<i>mcr-1</i>	Espírito Santo	2017	Aires <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	Paciente	<i>mcr-1</i>	São Paulo	2017b	Rossi <i>et al.</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Paciente	<i>mcr-1</i>	Rio Grande do Sul	2017	Dalmolin <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	Paciente	<i>mcr-1</i>	Rio Grande do Sul	2018	Lorenzoni <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	Animal	<i>mcr-3</i>	Minas Gerais	2018	Kieffer <i>et al.</i>
<i>Salmonella enterica</i>	Animal	<i>mcr-1</i>	São Paulo	2019	Moreno <i>et al.</i>

Bactérias descritas em ambiente nacional que possuem resistência à colistina através do gene *mcr*.

Diversos estudos ao redor do mundo estão sendo acrescentados à literatura, demonstrando assim que, essa resistência mediada pelos genes *mcr* já estavam presentes na maioria dos continentes e em bactérias diversificadas, conforme demonstrado na tabela 2.

**Tabela 2** - Distribuição mundial de microrganismos descritos na literatura possuindo resistência à colistina mediada pelos genes *mcr*.

Linagem	Gene	País	Ano	Referência
<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr-1</i>	China	2016	Liu <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr-1</i>	Estados Unidos	2016	McGann <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr-1</i>	Equador	2016	Ortega-Paredes <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr-1</i>	Brasil	2016b	Fernandes <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr-1</i>	Argentina	2016	Rapoport <i>et al.</i>
<i>Salmonella entérica</i>	<i>mcr-1</i>	Reino Unido	2016	Doumith <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr-1</i>	Reino Unido	2016	Doumith <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr-1</i>	África do Sul	2016	Poirel <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr-1</i>	Camboja	2016	Stoesser <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr-1</i>	Tailândia	2017	Paveenkittiporn <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr-1</i>	Japão	2017	Kawanishi <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr-2</i>	Bélgica	2016	Xavier <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr-3</i>	Malásia	2017	Yin <i>et al.</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>mcr-3</i>	Tailândia	2017	Yin <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr-3</i>	Brasil	2018	Kieffer <i>et al.</i>
<i>Salmonella entérica</i>	<i>mcr-3</i>	Estados Unidos	2017	Yin <i>et al.</i>
<i>Salmonella entérica</i>	<i>mcr-4</i>	Itália	2017	Caratolli <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr-4</i>	Espanha	2017	Caratolli <i>et al.</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr-4</i>	Bélgica	2017	Caratolli <i>et al.</i>
<i>Salmonella spp.</i>	<i>mcr-4</i>	China	2018	Chen <i>et al.</i>

<i>Salmonella Paratyphi</i>	<i>mcr-5</i>	Alemanha	2017	Borowiak <i>et al.</i>
<i>Salmonella entérica</i>	<i>mcr-5</i>	China	2018	Chen <i>et al.</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>mcr-5</i>	China	2018	Ma <i>et al.</i>
<i>Moraxella spp.</i>	<i>mcr-6</i>	Grã-Bretanha	2017	Abuoun <i>et al.</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>mcr-7</i>	China	2018	Yang <i>et al.</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>mcr-8</i>	China	2018	Wang <i>et al.</i>

Bactérias descritas na literatura que já possuem resistência à colistina mediada pelos genes *mcr*.

Através dos dados demonstrados na tabela, acredita-se que a resistência à colistina tomou proporções mundial, preocupando assim, a comunidade médica e científica. Em seu trabalho Granata e Petrosillo (2017) mencionam o fato de esta resistência ser um agravante devido ser o medicamento de última escolha para o tratamento de bactérias panresistente, e que com a resistência mediado via plasmídeo aceleraria o progresso de uma droga multirresistente para uma panresistente. Confirmando o que foi dito anteriormente, Rebelo *et al.* (2018) menciona que esta resistência aliada a outras, confere um problema de saúde pública mundial, devido ao seu caráter de rápida disseminação global.

Para superar este obstáculo, Skov e Monnet (2016) propõem em seu trabalho que hospitais e centros de saúde possuam maior controle sobre a higienização e que o isolamento do paciente deve ser realizado quando há suspeitas e não esperar a confirmação do laboratório. Eles também mencionam que os laboratórios de análises microbiológicas devem testar com mais frequência a resistência à colistina, e fazendo um adendo, através da concentração inibitória mínima, já que o método de disco-difusão pode não ser confiável nestes casos.

Por ser um medicamento de última escolha a resistência à colistina é um problema, contudo, um estudo realizado por MacNair *et al.* (2018) demonstrou que a combinação de outras drogas com a colistina poderia ser uma solução. Neste estudo foi testado diversas drogas para ver o quão bem elas reagiriam aliadas a colistina. Porém esse trabalho deixa uma questão em aberto, não se sabe ainda o porquê, que a colistina tem a capacidade -quando aliada a outros antibióticos- de potencializar estes contra a resistência mediada *mcr*.

## CONCLUSÃO

Esta revisão teve como objetivo atualizar o entendimento atual sobre a disseminação da resistência à colistina. Este tem ganhado crescente interesse devido à situação epidemiológica atual, com bactérias Gram-negativas multirresistentes se espalhando pelo mundo e com a escassez de novos antibióticos comercializados. Em algumas áreas onde infecções causadas por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenêmicos são agora comuns, o uso de polimixinas está se tornando crucial e pode até mesmo ser considerado terapia de primeira linha. O uso de colistina na agricultura e na terapia clínica precisa de reavaliações e diretrizes rigorosas. Uma vez que a resistência em patógenos frequentemente co-evolui com a pressão do antibiótico, uma terapia de combinação com regimes apropriados

de colistina que proporcionam a melhor eficácia clínica, minimizando a toxicidade, pode justificar mais estudos. Dessa forma, pesquisas epidemiológicas prospectivas são necessárias, uma vez que o conhecimento atual sobre esta questão é muito escasso, como uma forma de avaliar melhor a extensão da disseminação dessa resistência na medicina humana e veterinária e o impacto de sua ocorrência.

## REFERÊNCIAS

ABUOUN, M.; STUBBERFIELD, E.J; DUGGETT, A.; KIRCHNER, M.; DORMER, L.; NUNEZ-GARCIA, J.; RANDALL, L.; LEMMA, F.; CROOK, D.; TEALE, C.; SMITH, R.; ANJUM, M. *Mcr-1* and *mcr-2* (*mcr-6.1*) variant genes identified in *Moraxella* species isolated from pigs in Great Britain from 2014 to 2015. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 72, n. 10, p. 2745-2749, 11 ago. 2017.

AIRES, C.A.M.; CONCEIÇÃO-NETO, O.C.; OLIVEIRA, T.R.T.; DIAS, C.F.; MONTEZZI, L.F.; PICÃO, R.C.; ALBANO, R.M.; ASENSI, M.D.; CARVALHO-ASSEF, A.P.D.A. Emergence of the Plasmid-Mediated *mcr-1* Gene in Clinical KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 392 in Brazil. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 61, n. 7, p. 1-3, 24 abr. 2017.

ARROYO, L.; HERRERA, C.; FERNANDEZ, L.; HANKINS, J.; TRENT, S.; HANCOCK, R. The *pmrCABO* operon mediates polymyxin resistance in *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 and clinical isolates through phosphoethanolamine modification of lipid A. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 55, n. 8, p. 3743-3751, 6 jun. 2011.

BARON, S.; HADJADJ, L.; ROLAIN, J.; OLAITAN, A.O. Molecular mechanisms of polymyxin resistance: knowns and unknowns. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [s.l.], v. 48, n. 6, p. 583-591, dez. 2016.

BOROWIAK, M.; FISCHER, J.; A HAMMERL, J.; HENDRIKSEN, R.; SZABO, I.; MALORNY, B. Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, *mcr-5*, conferring colistin resistance in d-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 72, n. 12, p. 3317-3324, 18 set. 2017.

CARATTOLI, A.; VILLA, L.; FEUDI, C.; CURCIO, L.; ORSINI, S.; LUPPI, A.; PEZZOTTI, G.; MAGISTRALI, C.F. Novel plasmid-mediated colistin resistance *mcr-4* gene in *Salmonella* and *Escherichia coli*, Italy 2013, Spain and Belgium, 2015 to 2016. **Eurosurveillance**, [s.l.], v. 22, n. 31, p. 1-5, 3 ago. 2017.

CARRETTO, E.; BROVARONE, F.; NARDINI, P.; RUSSELLO, G.; BARBARINI, D.; PONGOLINI, S.; GAGLIOTTI, C.; CARATTOLI, A.; SARTI, M. Detection of *mcr-4* positive *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in clinical isolates of human origin, Italy, October to November 2016. **Eurosurveillance**, [s.l.], v. 23, n. 2, p. 1-3, 11 jan. 2018.

CASTELLI, M.; VÉSCOVI, E.G.; SONCINI, F. The Phosphatase Activity Is the Target for Mg<sup>2+</sup> Regulation of the Sensor Protein PhoQ in *Salmonella*. **Journal Of Biological Chemistry**, [s.l.], v. 275, n. 30, p. 22948-22954, 11 maio 2000.

CHEN, L.; ZHANG, J.; WANG, J.; BUTAYE, P.; KELLY, P.; LI, M.; YANG, F.; GONG, J.; YASSIN, A.K.; GUO, W.; LI, J.; SONG, C.; WANG, C. Newly identified colistin resistance genes, *mcr-4* and *mcr-5*, from upper and lower alimentary tract of pigs and poultry in China. **Plos One**, [s.l.], v. 13, n. 3, p. 1-14, 14 mar. 2018.

CHENG, H.; CHEN, Y.; PENG, H. Molecular characterization of the PhoPQ-PmrD-PmrAB mediated pathway regulating polymyxin B resistance in *Klebsiella pneumoniae* CG43. **Journal Of Biomedical Science**, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 17-60, 2010.

DALMOLIN, T.V.; CASTRO, L.; MAYER, F.Q.; ZAVASCKI, A.P.; MARTINS, A.F.; MORALES-LIMA, D.; BARTH, A.L. Co-occurrence of *mcr-1* and *blaKPC-2* in a clinical isolate of *Escherichia coli* in Brazil. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 72, n. 8, p. 2404-2406, 15 maio 2017.

DERIS, Z.Z.; AKTER, J.; SIVANESAN, S.; ROBERTS, K.D.; THOMPSON, P.E.; NATION, R.L.; LI, J.; VELKOV, T. A secondary mode of action of polymyxins against Gram-negative bacteria involves the inhibition of NADH-quinone oxidoreductase activity. **The Journal Of Antibiotics**, [s.l.], v. 67, n. 2, p. 147-151, 30 out. 2013.

DOUMITH, M.; GODBOLE, G.; ASHTON, Philip; LARKIN, L.; DALLMAN, T.; DAY, M.; DAY, M.; MULLER-PEBODY, B.; ELLINGTON, M.; PINNA, E.; JOHNSON, A.; HOPKINS, K.; WOODFORD, N. Detection of the plasmid-mediated *mcr-I* gene conferring colistin resistance in human and food isolates of *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* in England and Wales. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 71, n. 8, p. 2300-2305, 18 abr. 2016.

FALAGAS, M. E.; KASIAKOU, S. K.; SARAVOLATZ, L. D. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 40, n. 9, p. 1333-1341, 1 maio 2005.

FERNANDES, M.; MCCULLOCH, J.; VIANELLO, M.; MOURA, Q.; PÉREZ-CHAPARRO, P.; ESPOSITO, F.; SARTORI, L.; DROPA, M.; MATTÉ, M.; LIRA, D.; MAMIZUKA, E.; LINCOPAN, N. First Report of the Globally Disseminated IncX4 Plasmid Carrying the *mcr-1* Gene in a Colistin-Resistant *Escherichia coli* Sequence Type 101 Isolate from a Human Infection in Brazil. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 60, n. 10, p. 6415-6417, 8 ago. 2016a.

FERNANDES, M.; MCCULLOCH, J.; VIANELLO, M.; MOURA, Q.; PÉREZ-CHAPARRO, P.; ESPOSITO, F.; SARTORI, L.; DROPA, M.; MATTÉ, M.; LIRA, D.; MAMIZUKA, E.; LINCOPAN, N. First Report of the Globally Disseminated IncX4 Plasmid Carrying the *mcr-1* Gene in a Colistin-Resistant *Escherichia coli* Sequence Type 101 Isolate from a Human Infection in Brazil. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 60, n. 10, p. 6415-6417, 8 ago. 2016b.

FUKUDA, A.; SATO, T.; SHINAGAWA, M.; TAKAHASHI, S.; ASAI, T.; YOKOTA, S.; USUI, M.; TAMURA, Y. High prevalence of *mcr-1*, *mcr-3* and *mcr-5* in *Escherichia coli* derived from diseased pigs in Japan. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [s.l.], v. 51, n. 1, p. 163-164, jan. 2018.

GAI, Z.; SAMODELOV, S.; KULLAK-UBLICK, G.; VISENTIN, M. Molecular Mechanisms of Colistin-Induced Nephrotoxicity. **Molecules**, [s.l.], v. 24, n. 3, p. 653-667, 12 fev. 2019.

GALES, A.C.; JONES, R.N.; SADER, H.S. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance proGramme (2001–2004). **Clinical Microbiology And Infection**, [s.l.], v. 12, n. 4, p. 315-321, abr. 2006.

GARCIA-GRAELLS, C.; KEERSMAECKER, S.; VANNESTE, K.; POCHE, B.; VERMEERSHC, K.; ROOSENS, N.; DIERICK, K.; BOTTELDOORN, N. Detection of Plasmid-Mediated Colistin Resistance, *mcr-1* and *mcr-2* Genes, in *Salmonella* spp. Isolated from Food at Retail in Belgium from 2012 to 2015. **Foodborne Pathogens And Disease**, [s.l.], v. 15, n. 2, p. 114-117, fev. 2018.

GIRARDELLO, R.; GALES, A.C. Resistência às Polimixinas: velhos antibióticos, últimas opções terapêuticas. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, [s.l.], v. 2, n. 2, p. 66-69, 9 jul. 2012.

GRANATA, G.; PETROSILLO, N. Resistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae*: a 4.0 strain?. **Infectious Disease Reports**, [s.l.], v. 9, n. 2, p. 69-72, 31 maio 2017.

HARAGUCHI, T. Antibióticos: classificação geral. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v. 57, n. 10, p. 1109-1128, 2000.

HERNÁNDEZ, M.; IGLESIAS, R.; RODRÍGUEZ-LÁZARO, D.; GALLARDO, A.; QUIJADA, N.; MIGUELA-VILLOLDO, P.; CAMPOS, M.J.; PÍRIZ, Segundo; LÓPEZ-OROZCO, G.; FRUTOS, C.; SÁEZ, J.L.; UGARTE-RUIZ, M.; DOMÍNGUEZ, L.; QUESADA, A. Co-occurrence of colistin-resistance genes *mcr-1* and *mcr-3* among multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from cattle, Spain, September 2015. *Eurosurveillance*, [s.l.], v. 22, n. 31, p. 1-7, 3 ago. 2017.

HINCHLIFFE, P.; YANG, Q.; PORTAL, E.; YOUNG, T.; LI, H.; TOOKE, C.; CARVALHO, M.; PATERSON, N.; BREM, J.; NIUMSUP, P.; TANSAWAI, U.; LEI, L.; LI, M.; SHEN, Z.; WANG, Y.; SCHOFIELD, C.; MULHOLLAND, A.; SHEN, J.; FEY, N.; WALSH, T.; SPENCER, J. Insights into the Mechanistic Basis of Plasmid-Mediated Colistin Resistance from Crystal Structures of the Catalytic Domain of *MCR-1*. *Scientific Reports*, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 1-10, 6 jan. 2017.

KAWANISHI, M.; ABO, H.; OZAWA, M.; UCHIYAMA, M.; SHIRAKAWA, T.; SUZUKI, S.; SHIMA, A.; YAMASHITA, A.; SEKIZUKA, T.; KATO, K.; KURODA, M.; KIKE, R.; KIZIMA, M. Prevalence of Colistin Resistance Gene *mcr-1* and Absence of *mcr-2* in *Escherichia coli* Isolated from Healthy Food-Producing Animals in Japan. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, [s.l.], v. 61, n. 1, p. 1-3, 14 nov. 2016.

KIEFFER, N.; NORDMANN, P.; MORENO, A.M.; MORENO, L.Z.; CHABY, R.; BRENTON, A.; TISSIÈRES, P.; POIREL, L. Genetic and Functional Characterization of an MCR-3-Like Enzyme-Producing *Escherichia coli* Isolate Recovered from Swine in Brazil. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, [s.l.], v. 62, n. 7, p. 1-8, 30 abr. 2018.

LI, J.; NATION, R.L.; MILNE, R.W.; TURNIDGE, J.D.; COULTHARD, K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *International Journal Of Antimicrobial Agents*, [s.l.], v. 25, n. 1, p. 11-25, jan. 2005.

LIU, L.; FENG, Y.; ZHANG, X.; MCNALLY, A.; ZONG, Z. New Variant of *mcr-3* in an Extensively Drug-Resistant *Escherichia coli* Clinical Isolate Carrying *mcr-1* and *bla* NDM-5. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, [s.l.], v. 61, n. 12, p. 1-4, 2 out. 2017.

LIU, Y.; WANG, Y.; WALSH, T.; ZHANG, R.; SPENCER, J.; DOI, Y.; TIAN, G.; DONG, B.; HUANG, X.; YU, L.F.; GU, D.; REN, H.; CHEN, X.; LV, L.; HE, D.; ZHOU, H.; LIANG, Z.; LIU, J.H.; SHEN, J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism *MCR-1* in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. **The Lancet Infectious Diseases**, Londres, v. 16, n. 2, p. 161-168, fev. 2016.

LLOBET, E.; TOMAS, J. M.; A BENGOCHEA, J. Capsule polysaccharide is a bacterial decoy for antimicrobial peptides. **Microbiology**, [s.l.], v. 154, n. 12, p. 3877-3886, 1 dez. 2008.

LORENZONI, V.V.; DALMOLIN, T.V.; FRANCO, L.N.; BARTH, A.L.; HÖRNER, R. Bloodstream infection by *mcr-1*-harboring *Escherichia coli* in a cancer patient in southern Brazil. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 22, n. 4, p. 356-357, jul. 2018.

MA, S.; SUN, C.; HULTH, A.; LI, J.; NILSSON, L.; ZHOU, Y.; BÖRJESSON, S.; BI, Z.; SUN, Q.; WANG, Y. Mobile colistin resistance gene *mcr-5* in porcine *Aeromonas hydrophila*. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 73, n. 7, p. 1777-1780, 11 abr. 2018.

MACNAIR, C.R.; STOKES, J.M.; CARFRAE, L.A.; FIEBIG-COMYN, A.A.; COOMBES, B.K.; MULVEY, M.R.; BROWN, E.D. Overcoming *mcr-1* mediated colistin resistance with colistin in combination with other antibiotics. **Nature Communications**, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 1-9, 31 jan. 2018.

MCGANN, P.; SNESRUD, E.; MAYBANK, R.; COREY, B.; ONG, A.; CLIFFORD, R.; HINKLE, M.; WHITMAN, T.; LESHO, E.; SCHAECHER, K. *Escherichia coli* Harboring *mcr-1* and bla<sub>CTX-Mon</sub> a Novel IncF Plasmid: First Report of *mcr-1* in the United States. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 60, n. 7, p. 4420-4421, 26 maio 2016.

MENDES, C.A.C.; BURDMANN, E.A. Polimixinas: revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 6, p. 752-759, 2009.

MILLER, A.; BRANNON, M.; STEVENS, L.; JOHANSEN, H.K.; SELGRADE, S.; MILLER, S.; HOIBY, N.; MOSKOWITZ, S. PhoQ Mutations Promote Lipid A Modification and Polymyxin Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Found in Colistin-Treated Cystic Fibrosis Patients. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 55, n. 12, p. 5761-5769, 3 out. 2011.

MORENO, L. Z.; GOMES, V. T. M.; MOREIRA, J.; OLIVEIRA, C. H.; PERES, B. P.; SILVA, A. P.; THAKUR, S.; RAGIONE, R. M.; MORENO, A. M. First report of *mcr-1*-harboring *Salmonella enterica* serovar Schwarzengrund isolated from poultry meat in Brazil. **Diagnostic Microbiology And Infectious Disease**, [s.l.], v. 93, n. 4, p. 376-379, abr. 2019.

MOSKOWITZ, S.; ERNST, R.; MILLER, S. *PmrAB*, a Two-Component Regulatory System of *Pseudomonas aeruginosa* That Modulates Resistance to Cationic Antimicrobial Peptides and Addition of Aminoarabinose to Lipid A. **Journal Of Bacteriology**, [s.l.], v. 186, n. 2, p. 575-579, 31 dez. 2003.

NAVARRE, W.W; HALSEY, T.; WALTHERS, D.; FRYE, J.; MCCLELLAND, M.; POTTER, J.; KENNEY, L.; GUNN, J.; FANG, F.; LIBBY, S. Co-regulation of *Salmonella enterica* genes required for virulence and resistance to antimicrobial peptides by *SlyA* and *PhoP/PhoQ*. **Molecular Microbiology**, [s.l.], v. 56, n. 2, p. 492-508, 18 fev. 2005.

PILLONETTO, M.; MAZZETTI, A.; BECKER, G.; SIEBRA, C.; AREND, L.; BARTH, A. Low level of polymyxin resistance among non-clonal *mcr-1*-positive *Escherichia coli* from human sources in Brazil. **Diagnostic Microbiology And Infectious Disease**, [s.l.], v. 93, n. 2, p. 140-142, fev. 2019.

ORTEGA-PAREDES, D.; BARBA, P.M.; ZURITA, J. Colistin-resistant *Escherichia coli* clinical isolate harbouring the *mcr-1* gene in Ecuador. **Epidemiology And Infection**, [s.l.], v. 144, n. 14, p. 2967-2970, 22 jun. 2016.

PAVEENKITTIPORN, W.; KERDSIN, A.; CHOKNGAM, S.; BUNTHI, C.; SANGKITPORN, S.; GREGORY, C. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance and New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase genes in extensively drug-resistant *Escherichia coli* isolated from a patient in Thailand. **Diagnostic Microbiology And Infectious Disease**, [s.l.], v. 87, n. 2, p. 157-159, fev. 2017.

POIREL, L.; JAYOL, A.; NORDMANN, P. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. **Clinical Microbiology Reviews**, [s.l.], v. 30, n. 2, p. 557-596, 8 mar. 2017.

POIREL, L.; KIEFFER, N.; FERNANDEZ-GARAYZABAL, J.; VELA, A.I.; LARPIN, Y.; NORDMANN, P. *MCR-2*-mediated plasmid-borne polymyxin resistance most likely originates from *Moraxella pluranimalium*. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 72, n. 10, p. 2947-2949, 11 jul. 2017.



POIREL, L.; KIEFFER, N.; BRINK, A.; COETZE, J.; JAYOL, A.; NORDMANN, P. Genetic Features of *MCR-1*-Producing Colistin-Resistant *Escherichia coli* Isolates in South Africa. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 60, n. 7, p. 4394-4397, 9 maio 2016.

RAPOPORT, M.; FACCONI, D.; PASTERAN, F.; CERIANA, P.; ALBORNOZ, E.; PETRONI, A.; CORSO, A. First Description of *mcr-1*-Mediated Colistin Resistance in Human Infections Caused by *Escherichia coli* in Latin America. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 60, n. 7, p. 4412-4413, 18 abr. 2016

REBELO, A.R.; BORTOLAIA, V.; KJELDGAARD, J.S.; PEDERSEN, S.K.; LEEKITCHAROENPHON, P.; HANSEN, I.M.; GUERRA, B.; MALORNY, B.; BOROWIAK, M.; HAMMERL, J.A.; BATTISTI, A.; FRANCO, A.; ALBA, P.; PERRIN-GUYOMARD, A.; GRANIER, S.; ESCOBAR, C.F.; MALHOTRA-KUMAR, S.; VILLA, L.; CARATTOLI, A.; HENDRIKSEN, R. Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated colistin resistance determinants, *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4* and *mcr-5* for surveillance purposes. **Eurosurveillance**, [s.l.], v. 23, n. 6, p. 1-11, 8 fev. 2018.

ROCHA, I. V.; ANDRADE, C. N.; CAMPOS, T. L.; REZENDE, A. M.; LEAL, N. C.; VIDAL, C. F. L.; XAVIER, D.E. Ciprofloxacin-resistant and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* ST410 strain carrying the *mcr-1* gene associated with bloodstream infection. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [s.l.], v. 49, n. 5, p. 655-656, maio 2017.

ROSSI, F.; GIRARDELLO, R.; CURY, A. P.; GIOIA, T. S. R.; ALMEIDA, J. N. Jr.; DUARTE, A. J. S. Emergence of colistin resistance in the largest university hospital complex of São Paulo, Brazil, over five years. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 98-101, jan. 2017a.

ROSSI, F.; GIRARDELLO, R.; MORAIS, C.; CURY, A.P.; MARTINS, L.F.; SILVA, A.M.; ABDALA, E.; SETUBAL, J.C.; DUARTE, A.J.S. Plasmid-mediated *mcr-1* in carbapenem-susceptible *Escherichia coli* ST156 causing a blood infection: an unnoticeable spread of colistin resistance in Brazil?. **Clinics**, [s.l.], v. 72, n. 10, p. 642-644, 12 out. 2017b.

SAMPAIO, J.L.M.; GALES, A.C. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on  $\beta$ -lactams and polymyxins. **Brazilian Journal Of Microbiology**, [s.l.], v. 47, p. 31-37, dez. 2016.

SANTOS, E.C.; TEIXEIRA, A.S.; FREITAS, R.T.F.; RODRIGUES, P.B.; DIAS, E.S.; MURGAS, L.D.S. Uso de aditivos promotores de crescimento sobre o desempenho, características de carcaça e bactérias totais do intestino de frangos de corte. **Ciência e Agrotecnologia**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 223-231, fev. 2005.

SKOV, R.; MONNET, D. Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-I* gene): three months later, the story unfolds. **Eurosurveillance**, [s.l.], v. 21, n. 9, p. 1-6, 3 mar. 2016.

STOESSER, N.; MATHERS, A.; MOORE, C.; DAY, N.; CROOK, D. Colistin resistance gene *mcr-I* and pHNSHP45 plasmid in human isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 16, n. 3, p. 285-286, mar. 2016.

SUN, J.; ZHANG, H.; LIU, Y.; FENG, Y. Towards Understanding *MCR*-like Colistin Resistance. **Trends In Microbiology**, [s.l.], v. 26, n. 9, p. 794-808, set. 2018.

TREVIZOL, J.S.; MARTINS, B.L.; QUEIROZ-FERNANDES, G.M. Resistance to polymyxins in *Escherichia coli*. **Journal Of Experimental And Clinical Microbiology**, São Paulo, v. 1, n. 1, p. 8-11, mar. 2018.

VIAU, C.; SAGE, V.L.; TING, D.; GROSS, J.; MOUAL, H.L. Absence of PmrAB-Mediated Phosphoethanolamine Modifications of *Citrobacter rodentium* Lipopolysaccharide Affects Outer Membrane Integrity. **Journal Of Bacteriology**, [s.l.], v. 193, n. 9, p. 2168-2176, 4 mar. 2011.

QUIROGA, C.; NASTRO, M.; CONZA, J. Current scenario of plasmid-mediated colistin resistance in Latin America. **Revista Argentina de Microbiología**, [s.l.], p. 1-8, jun. 2018.

WANG, X.; WANG, Y.; ZHOU, Y.; LI, J.; YIN, W.; WANG, S.; ZHANG, S.; SHEN, J.; SHEN, Z.; WANG, Y. Emergence of a novel mobile colistin resistance gene, *mcr-8*, in NDM-producing *Klebsiella pneumoniae*. **Emerging Microbes & Infections**, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 1-9, dez. 2018.

WANG, Z.; FU, Y.; SCHWARZ, S.; YIN, W.; WALSH, T.; ZHOU, Y.; HE, J.; JIANG, H.; WANG, Y.; WANG, S. Genetic environment of colistin resistance genes *mcr-I* and *mcr-3* in *Escherichia coli* from one pig farm in China. **Veterinary Microbiology**, [s.l.], v. 230, p. 56-61, mar. 2019.

XAVIER, B.B.; LAMMENS, C.; RUHAL, R.; KUMAR-SINGH, S.; BUTAYE, P.; GOOSSENS, H.; MALHOTRA-KUMAR, S. Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. **Eurosurveillance**, [s.l.], v. 21, n. 27, p. 1-6, 7 jul. 2016.

YANG, Y.; LI, Y.; LEI, C.; ZHANG, A.; WANG, H. Novel plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-7.1* in *Klebsiella pneumoniae*. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 73, n. 7, p. 1791-1795, 17 abr. 2018.

YIN, W.; LI, H.; SHEN, Y.; LIU, Z.; WANG, S.; SHEN, Z.; ZHANG, R.; WALSH, T.R.; SHEN, J.; WANG, Y. Novel Plasmid-Mediated Colistin Resistance Gene *mcr-3* in *Escherichia coli*. **Mbio**, [s.l.], v. 8, n. 3, p. 1-8, 27 jun. 2017.

ZHANG, H.; ZHAO, D.; SHI, Q.; QUAN, J; LI, X.; YU, Y. The *mcr-1* Gene Has No Effect on Colistin Resistance When It Coexists with Inactivated *mgrB* Gene in *Klebsiella pneumoniae*. **Microbial Drug Resistance**, [s.l.], p. 1-4, 16 maio 2018.

