

# Tratamento das infecções respiratórias com inibidores das $\beta$ -lactamases

Artigo de Revisão

Recebido em 15/12/2010  
Aprovado em 17/01/2011

*Treatment of respiratory infections with beta-lactamase inhibitors*

Lia Mara Rossi

Doutora em Ciências pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Correspondência: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Rua Dr Cesário Mota Jr., 61 – 13º andar – Vila Buarque – 01221-020 – São Paulo, SP  
E-mail: lia.rossi@fcmscsp.edu.br

## RESUMO

A escolha correta e mais apropriada dos antimicrobianos é, sem dúvida, um grande desafio para o manejo das infecções respiratórias agudas (IRA). A seleção da droga mais conveniente torna-se complexa tanto pela dificuldade de se estabelecer a correta etiologia da infecção quanto pela resistência destes microrganismos aos diversos antimicrobianos serem cada vez mais frequente. Neste estudo será abordada a relevância clínica das  $\beta$ -lactamases e a aplicação dos antibióticos inibidores dessas enzimas no tratamento das IRA com ênfase à associação com ácido clavulânico.

**Descritores** – IRA; Lactamase; Ácido Clavulânico.

## ABSTRACT

The most appropriate and correct choice of antibiotics is undoubtedly great challenge to the management of acute respiratory infections (ARI). The drug screening becomes more convenient for both complex difficulties in establishing the etiology of infection and due to the resistance of these microorganisms to various antimicrobial become increasingly frequent. In this study, we shall consider the relevance -lactamases of clinical application of antibiotics and inhibitors of these enzymes in the treatment of ARI with emphasis on association with acid clavulanic.

**Keywords** – ARI;  $\beta$ -lactamase; clavulanic acid.

## INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS AGUDAS

As infecções respiratórias agudas (IRA) são ainda uma das principais causas de morbidade e mortalidade infantil no mundo, responsáveis por aproximadamente 30% dos óbitos na infância dos países em desenvolvimento<sup>(1)</sup>. Classificam-se em infecções de vias aéreas superiores (IVAS), gripe, amigdalite/faringite, otite média aguda (OMA), bronquite, broncopneumonia/pneumonia (Tabela 1).

A cada ano, estima-se que aproximadamente 15 milhões de crianças morram no mundo antes dos cinco anos de idade, um terço devido às IRA<sup>(2)</sup>, sendo a pneumonia a maioria dessas infecções. Dessas mortes, 98% ocorrem em países em desenvolvimento, onde a gravidade da doença é maior.

Segundo dados divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 13 milhões de crianças menores de cinco anos morrem anualmente no mundo por doenças do aparelho respiratório e 95% delas ocorrem nos países

em desenvolvimento. No Brasil, as doenças respiratórias são responsáveis por aproximadamente 10% das mortes entre os menores de um ano, a segunda causa de óbito na população de zero a um ano de idade e a primeira causa entre as crianças de um a quatro anos<sup>(3)</sup>. No Brasil, essas afecções também representam papel importante em termos de morbimortalidade e de demanda por serviços de saúde nas mais diversas instâncias de assistência<sup>(4)</sup>.

Em estudo publicado em 2008, os problemas respiratórios são apontados como a segunda causa dos óbitos das regiões Sul e Sudeste e a terceira causa nas demais regiões em crianças até cinco anos. Em São Paulo, a mortalidade pelas infecções respiratórias agudas (resfriados, otites, sinusites, amigdalites, problemas das vias inferiores, epiglotites, bronquites e pneumonias) também é significativa, ocupando o terceiro lugar na população infantil, apesar de ser o estado que conta com os melho-

Tabela 1- Classificação das IRA e sintomatologia.

IRA	Sintomas
IVAS	Presença de tosse, coriza e febre sem comprometimento do estado geral e sem repercussões sistêmicas.
Gripe	Tosse, coriza, febre, anorexia, mialgia e/ou outras repercussões sistêmicas.
Amigdalite/faringite	Dor de garganta com ou sem febre, anorexia e mal-estar.
Otite média aguda	Dor de ouvido com ou sem febre e secreção purulenta acompanhada de febre.
Bronquite	Tosse produtiva, febre, falta de ar e "chiado no peito".
Broncopneumonia/ pneumonia	Taquipneia, tosse, tiragem, batimentos nasais, cianose, falta de ar e febre.

res índices. Além disso, as IRA são responsáveis por 30 a 60% das consultas ambulatoriais e importante causa de hospitalização na infância chegando a representar 6,7 a 10,2% das internações<sup>(5)</sup>.

## RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS

Tendo em vista a sua etiologia diversificada, predominantemente viral, e o tempo necessário para que se estabeleça um diagnóstico microbiológico preciso, muitas vezes o tratamento destas infecções é iniciado empiricamente e a prescrição, nem sempre criteriosa ou racional desses antimicrobianos, rapidamente gerou dificuldades para seu uso devido à progressiva resistência bacteriana a essas drogas<sup>(6)</sup>.

Neste sentido, o emprego crescente e indiscriminado de drogas antimicrobianas está associado à emergência de cepas microbianas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, principalmente) resistentes em todo o mundo<sup>(7-11)</sup>.

Outros microrganismos podem estar envolvidos, porém, menos frequentemente, como, por exemplo, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella spp.* Estudos nacionais e internacionais de vigilância de resistência aos antimicrobianos, bem como dados de resultados de antibiogramas de rotina, têm mostrado que o nível de resistência destas bactérias frente a diversos agentes antimicrobianos tem aumentado nos últimos anos<sup>(12,13)</sup>.

Resistência aos antimicrobianos do grupo macrolídeos/lincosaminas/estreptograminas também está atingindo níveis bastante preocupantes nas bactérias Gram-positivas, fato que pode estar ligado ao maior consumo de novos antimicrobianos macrolídeos<sup>(14-16)</sup>.

A resistência aos antibióticos se deve, também, à transferência de genes para novos hospedeiros e às mutações que podem ocorrer nos genes de resistência, ampliando seu espectro de resistência<sup>(17)</sup>. Mutações nos genes de resistência aumentam o espectro de atividade das  $\beta$ -lactamases de amplo espectro ou espectro estendido (ESBL – *Extended Spectrum  $\beta$ -lactamases*)<sup>(18)</sup>.

As enzimas ESBL são capazes de hidrolisar as cefalosporinas de amplo espectro, como a cefotaxima e ceftazidima, e os monobactâmicos, como o aztreonam. Estudos têm sugerido que a pressão seletiva causada pelo uso constante de cefalosporinas nos centros de saúde contribui para o aparecimento e disseminação desses microrganismos resistentes. Acredita-se que a resistência bacteriana causada pela produção de ESBL pode aumentar em um período de dois anos em até 57% em um único hospital<sup>(19)</sup>.

Especialmente para os causadores das IRA, alguns microrganismos apresentam maior facilidade e capacidade de desenvolver diversos mecanismos de resistência, como, por exemplo, o *S. pneumoniae*. Cepas de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* resistentes à penicilina estão sendo isoladas com frequência cada vez maior em muitos países. Resistência aos macrolídeos está também presente em *S. pneumoniae* e *S. pyogenes* e alguns estudos têm mostrado que, em algumas regiões, a taxa de pneumococos resistentes aos macrolídeos excede as taxas de resistência à penicilina<sup>(20,21)</sup>.

## IMPORTÂNCIA CLÍNICA DAS $\beta$ -LACTAMASES

A incidência crescente da produção de  $\beta$ -lactamases por patógenos presentes na comunidade como em hospitais, tem exercido um impacto considerável na maneira de prescrever os antimicrobianos. No tratamento de infecções comuns adquiridas pela comunidade, tais como infecções do trato urinário (ITU), otite média ou broncopneumonia, o uso de penicilinas tem diminuído, aumentando, assim, o uso de associações de penicilinas ou cefalosporinas de segunda e terceira geração com algum inibidor de  $\beta$ -lactamase.

Os microrganismos produtores de ESBL ocorrem com

frequência em surtos e causam um dilema terapêutico devido ao padrão de resistência à múltiplas drogas. Esses microrganismos também causam uma preocupação com o controle da infecção devido à disseminação de cepas de paciente para paciente e pelo aparecimento de cepas policlonais devido à transmissão de elementos genéticos entre cepas e gêneros distintos de bacilos Gram-negativos. As características epidemiológicas dos surtos de ESBL têm sido estudadas por vários pesquisadores. Dentre os fatores de risco associados à aquisição de microrganismos que produzem ESBL, podemos citar o uso de cateteres (arterial, venoso central e urinário), colonização intestinal, duração da estada na UTI ou mesmo no hospital, administração anterior de ceftazidima ou aztreonam, cirurgia abdominal de emergência e assistência ventilatória<sup>(22,23)</sup>.

A avaliação dos tratamentos para o combate às infecções devido aos microrganismos que produzem ESBL é complicada pela diversidade dos tipos dessa enzima e pela variedade de fatores que podem modificar sua expressão. Os resultados podem ser influenciados pelo tipo de infecção e depender de o paciente estar efetivamente infectado ou apenas colonizado. Frequentemente os pacientes estão infectados com vários patógenos, necessitando de múltiplos agentes antimicrobianos. É importante mencionar que trocas significativas de uso de antibióticos também exercem uma pressão seletiva para novos microrganismos resistentes<sup>(24)</sup>.

### ANTIMICROBIANOS INIBIDORES DA $\beta$ -LACTAMASE

Os antimicrobianos são produtos elaborados durante o metabolismo microbiano capazes de inibir parcial ou totalmente a multiplicação e o crescimento de microrganismos, podendo ser classificados como antibióticos (substâncias químicas produzidas por microrganismos) ou quimioterápicos (substâncias sintetizadas ou produtos microbianos modificados estruturalmente em laboratório). O uso dessas substâncias químicas revolucionou a abordagem das infecções e o seu sucesso gerou grande otimismo em relação à prevenção e ao tratamento dos processos infecciosos. Como já fora mencionado, o uso indiscriminado de antimicrobianos gera resistência; no entanto, a detecção das  $\beta$ -lactamases, tanto em bactérias Gram-positivas quanto em Gram-negativas, remonta-se aos inícios dos anos 40, antes do uso generalizado da penicilina no mundo todo<sup>(25,26)</sup>.

Nas infecções por bactérias Gram-negativas, a produção das  $\beta$ -lactamases é o mais importante mecanismo de resistência aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. Neste sentido, a produção de enzimas  $\beta$ -lactamases tem sido relatada como um importante mecanismo de resistência a antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, hidrolisando o anel  $\beta$ -lactâmico pela quebra da ligação amida, perdendo, assim, a capacidade de inibir a síntese da parede celular bacteriana<sup>(27)</sup>. Além disso, a pre-

sença desses microrganismos produtores de  $\beta$ -lactamase pode favorecer a sobrevivência de outros microrganismos sensíveis ao antibiótico em um processo infeccioso<sup>(28)</sup>.

As  $\beta$ -lactamases são enzimas presentes em bactérias dotadas de plasmídeos que transportam seus respectivos genes e podem transferi-los para diferentes cepas ou espécies, facilitando a disseminação da resistência aos antibióticos. Neste sentido, duas estratégias bacterianas têm sido utilizadas para superar a resistência dos  $\beta$ -lactâmicos à  $\beta$ -lactamase. A primeira é a modificação da estrutura do antibiótico de forma que não haja mais substrato para a enzima hidrolisar, e a segunda pela inibição da enzima por um composto que seja estruturalmente relacionado ao substrato  $\beta$ -lactâmico<sup>(29)</sup>.

Apesar do desenvolvimento de novos  $\beta$ -lactâmicos, continuou-se a procura de substâncias que pudessem resistir à ação dessas enzimas através de sua inativação ou inibição, pesquisando-se ainda a possibilidade de associação desses inibidores com um antibiótico  $\beta$ -lactâmico para preservar sua atividade. Atualmente, os três inibidores em uso clínico encontram-se associados aos  $\beta$ -lactâmicos: ácido clavulânico, sulbactam e o tazobactam.

Os inibidores de  $\beta$ -lactamase são estruturalmente semelhantes às penicilinas, retendo a ligação amida do grupo  $\beta$ -lactâmico, mas possuem uma cadeia lateral modificada. Tais aspectos estruturais permitem aos inibidores ligar-se irreversivelmente às  $\beta$ -lactamases como substratos suicidas, mantendo-as inativas. Atualmente, três inibidores de  $\beta$ -lactamase são frequentemente usados na clínica médica, sulbactam, tazobactam e ácido clavulânico associados à  $\beta$ -lactâmicos (ampicilina + sulbactam, amoxicilina + clavulanato, ticarciclina + clavulanato, piperaciclina + tazobactam)<sup>(30)</sup>.

A suscetibilidade aos antimicrobianos para o combate de bactérias frequentemente responsáveis pelas infecções do aparelho respiratório tem sido abordada em um estudo nacional, prospectivo e multicêntrico em Portugal – Estudo Viriato<sup>(31)</sup>.

Durante os anos de 2003 e 2004, participaram 29 laboratórios de todo o país e foram isolados 2.945 microrganismos estudados em um laboratório coordenador com a seguinte distribuição: *S. pyogenes* (513), *S. pneumoniae* (1.300), *H. influenzae* (829) e *M. catarrhalis* (303). Das 513 cepas de *Streptococcus pyogenes* de doentes com amigdalofaringite aguda, todas eram susceptíveis à penicilina e outros antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, mas 18,9% mostraram-se resistentes à eritromicina, claritromicina e azitromicina. Nas cepas resistentes foi mais frequente o fenótipo M (67,0%), que confere resistência à eritromicina, claritromicina e azitromicina com susceptibilidade à clindamicina.

Foram estudadas 1.300 cepas de *Streptococcus pneumoniae* (pneumococos), 829 de *Haemophilus influenzae* e 303 de *Moraxella catarrhalis* oriundas de pacientes com

infecções do aparelho respiratório inferior (IVAI). Em *S. pneumoniae*, 18,4% das cepas foram resistentes à penicilina (3,5% com resistência elevada), 7,1% à cefuroxima, 0,5% à amoxicilina, 0,5% à amoxicilina/clavulanato, 18,8% à eritromicina, claritromicina e azitromicina, 14,5% à tetraciclina, 16,5% ao cotrimoxazol e 0,4% à levofloxacina. Nas cepas resistentes aos macrolídeos, dominou o fenótipo MLS B (83,7%), caracterizado por resistência elevada à eritromicina, claritromicina, azitromicina e clindamicina. Produziam  $\beta$ -lactamase 10,0% de *H. influenzae* e 96,4% de *M. catarrhalis*. Em *H. influenzae* demonstrou-se 5,5% de resistência à claritromicina e 13,4% ao cotrimoxazol. A quase totalidade das cepas apresentou suscetibilidade à amoxicilina/clavulanato, cefuroxima, azitromicina, tetraciclina e ciprofloxacina. Em *M. catarrhalis*, a resistência ao cotrimoxazol foi de 27,1% e à tetraciclina, de 1,0%. Todas as cepas foram susceptíveis à amoxicilina/clavulanato, cefuroxima, claritromicina, azitromicina e ciprofloxacina.

O estudo conclui que, dentre todas as possibilidades de antibióticos, a penicilina continua a ser o mais ativo contra *S. pyogenes* e a amoxicilina/clavulanato e as quinolonas os mais ativos, simultaneamente, contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*.

Menezes e Silva<sup>(32)</sup> apontam, em estudo realizado com 137 cepas de *M. catarrhalis*, que as produtoras de  $\beta$ -lactamase são as bactérias mais frequentemente isoladas do trato respiratório inferior em relação àquelas obtidas a partir do trato respiratório superior. A resistência à ampicilina, observada nas cepas isoladas, foi prontamente evidenciada como sendo devida à produção de  $\beta$ -lactamase. Cefuroxima, eritromicina e ciprofloxacina mostraram quase 100% de atividade contra as cepas de *M. catarrhalis* isoladas neste estudo. Após a análise da susceptibilidade à ampicilina, amoxicilina/clavulanato, cefuroxima, eritromicina e ciprofloxacina em todas as cepas, concluiu-se que aquelas isoladas da nasofaringe foram frequentemente mais resistentes à eritromicina do que as cepas isoladas do trato respiratório inferior.

Apesar da resistência de *M. catarrhalis* a antibióticos

não  $\beta$ -lactâmicos ser rara, a sensibilidade antibiótica deve ser constantemente monitorada com a finalidade de detectar o aumento dos perfis de resistências desta bactéria, o que é particularmente importante para os casos de terapia empírica.

### ASSOCIAÇÃO COM ÁCIDO CLAVULÂNICO

O ácido clavulânico é um antibiótico constituído por um anel  $\beta$ -lactâmico. Apesar do amplo espectro contra Gram-positivos, Gram-negativos e anaeróbios, sua atividade é menor; no entanto, quando associado com a amoxicilina ou à ticarcilina, é capaz de diminuir o CIM desses antibióticos, com boa atividade contra produtores de  $\beta$ -lactamases mediadas por plasmídeos, como no *S. aureus* e *S. epidermidis*, nas bactérias do trato respiratório, como hemófilo e moraxella, em algumas enterobactérias como *E. coli* e *klebsiela*, gonococo e bacteroides. Germes produtores de  $\beta$ -lactamases mediadas por cromossomos, como pseudomonas, serratia, *enterobacter*, *acinetobacter*, algumas cepas de *E. coli*, *S. aureus* e *S. epidermidis* meticilino-resistentes, são habitualmente resistentes a este antibiótico.

Seu espectro abrange os germes sensíveis à amoxicilina, incluindo os produtores de  $\beta$ -lactamases. A associação amoxicilina/clavulanato está indicada nas infecções de vias aéreas superiores e inferiores, como otite média crônica e recorrente, sinusite crônica e PNs, considerando-se a possibilidade de hemófilo e moraxella, produtores de  $\beta$ -lactamases, nos abscessos periamigdalinos ou retrofaríngeos com anaeróbios e nas ITUs. Nas infecções de maior gravidade como sepse, infecções cirúrgicas, infecções ósseas e profilaxias em cirurgia, recomenda-se a administração EV.

Quanto aos efeitos colaterais, são mais frequentes os distúrbios GI que tendem a desaparecer durante a terapia. São descritas reações de hipersensibilidade como rash cutâneo, febre e eosinofilia, neutropenia transitória, plaquetopenia e aumento das transaminases.

### REFERÊNCIAS

- Hinman AR. Global progress in infectious diseases control. *Vaccine*. 1998;16:1116-21.
- Antuñano FJL. Epidemiología de las infecciones respiratorias agudas en la infancia: Panorama regional. In: Benguigui Y, Antuñano FJL, Schmunis G, Yunes J, org. *Infecciones Respiratorias em Niños*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1997. p. 3-23.
- Sigaud CHS. Concepções e práticas maternas relacionadas à criança com pneumonia: estudo realizado no município de São Paulo [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo; 2003.
- Vasquez M, Mosquera M. Incidência e fatores de risco de diarreia e infecções respiratórias agudas em comunidades urbanas de Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 1999;15:163-71.
- Chiesa AM, Westphal MF, Akerman M. Doenças respiratórias agudas: um estudo das desigualdades em saúde. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(1):55-69.
- Montelli AC, Sadatsune T. Antibioticoterapia para o clínico. *Sociedade Brasileira de Microbiologia*. Rio de Janeiro; 2001. p. 7.
- Aranson V, Kristinsson K. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *BMJ*. 1996;313:387-91.
- Pennie R. Prospective study of antibiotic prescribing for children. *Can Fam Physician*. 1998;44:1850-6.
- Gonzales R, Steiner J, Sande M. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA*. 1997;278:901-4.

10. Mendes C, Hsiung A, Dencer C, Felmingham D, Rossi F, Segura AJA, et al. Infecções do Trato Respiratório: Principais Agentes Bacterianos e Padrões de Resistência. Dados Brasileiros do Estudo Internacional PROTEKT. *Internato Archives of Otorhinolaryngology*. 2003;7(2):227.
12. Baquero F, Barrett JF, Courvalin P, Morrissey I, Piddock L, Novick WJ. Epidemiology and mechanisms of resistance among respiratory tract pathogens. *Clin Microbiol Infect*. 1998;4(Suppl 2):19-26.
13. Mendes C, Sinto SI, Hsiung A, Oplustil CP, Teixeira L, Segura A. Atividade antimicrobiana in vitro de quinupristina/dalfopristina para cocos gram positivos isolados de cinco centros brasileiros: resultado do estudo de vigilância LSMART. *J Bras Patol Clin*. 2002;38(3):191-7.
14. Baquero F. Evolving resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*: a link with long-acting macrolide consumption? *J Chemother*. 1999;11:35-43.
15. Ball P. Therapy for pneumococcal infections at the millennium: doubts and certainties. *Am J Med*. 1999;107:(1A):77S-85S.
16. Garau J, Lonks JR, Gomez L. Failure of macrolide therapy in patients with bacteremia due to macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae* (Abstract 7.09). *Prog. 5th International Conference of the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolidés and Oxazolidinones*, 26-28, Seville, Spain: ICMAS, 2000:65, 2000.
17. Tenover FC, Hughes JM. The challenges of emerging infectious diseases: development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. *JAMA*. 1996;275:300-4.
18. Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:1131-6.
19. Coudron PE, Moland ES, Sanders CC. Occurrence and detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in members of the family Enterobacteriaceae at a Veterans Medical Centers: seek and you may find. *J Clin Microbiol*. 1997;35:2593-7.
20. Felmingham D, Gruneberg RN. The Alexander Project Group 1996-97: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45:191-203.
21. Felmingham D, Harding I. PROTEKT, an international antimicrobial surveillance study of community acquired respiratory tract pathogens. 10th ECCMID, Stockholm, Sweden, 28-31 May 2000. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6(Suppl 1):106, abstract WeP193.
22. DeCHAMPS, et al. A case control study of an outbreak of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* strains producing CTX-1(TEM-3)  $\beta$ -lactamase. *J Hosp Infect*. 1991;18:5-13.
23. Piroth L, et al. Spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* are  $\beta$ -lactamase inhibitors of therapeutic value? *Clin Infect Dis*. 1998;27:76-80.
24. Jacoby GA, Medeiros AA. More extended spectrum  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:1697-1704.
25. Abraam EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*. 1940;146:837.
26. Kirby WMM. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. *Science*. 1944;99:452-3.
27. Williams JD.  $\beta$ -lactamases and  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Inter J Antimicrob Agents*. 1999;12:3-7.
28. Tavares W. Resistência bacteriana. In: *Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos*. 3ª ed. Atheneu, São Paulo. p. 79, 2001.
29. Moosdeen F. Impact of  $\beta$ -lactamases on the clinical use of  $\beta$ -lactam antibiotics. In: *Viewpoints in Medicine, Countering Resistance due to  $\beta$ -lactamases*. Worthington: Cambridge Medical Publications, p. 6-11, 1996.
30. Williams JD.  $\beta$ -lactamases and  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Inter J Antimicrob Agents*. 1999;12:3-7.
31. Melo-Cristino J, Santos L, Ramirez M, Grupo de Estudo Português de Bactérias Patogênicas Respiratórias. Estudo Viriato: Atualização de dados de susceptibilidade aos antimicrobianos de bactérias responsáveis por infecções respiratórias adquiridas na comunidade em Portugal em 2003 e 2004. *Rev Port Pneumol*. 2006;XII(1):9-29.
32. Menezes e Silva CHP. Susceptibilidade antimicrobiana de *Moraxella catarrhalis* isolada de infecções do trato respiratório. *RBAC*. 2006;38(3):179-81.