

# PREVALÊNCIA DE *KLEBSIELLA* SPP. ESBL ISOLADA EM HOSPITAL ESCOLA DO SUL DE MINAS GERAIS

<sup>1</sup>Maury MANA

<sup>1</sup>Natália BONASSI

<sup>1</sup>Sabrina ROMANELLI

<sup>2</sup>Terezinha Inêz Estivalet SVIDZINSK

<sup>3</sup>Raquel Maria Lima LEMES

<sup>1</sup>. Acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá – FMI

<sup>3</sup>. Professora Doutora Associado do Departamento de Análises Clínicas, Universidade Estadual de Maringá - UEM,

<sup>3</sup>. Professora Doutora Adjunto II do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da FCF da UNIFAL-MG, [raquel.lemes@unifal-mg.edu.br](mailto:raquel.lemes@unifal-mg.edu.br)

\*AUTOR PARA CORRESPONDENCIA: Dra. Raquel Maria Lima Lemes

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, centro. Alfenas, MG. Cep: 37.130-000 - SI C-123

Email: [raquel.lemes@unifal-mg.edu.br](mailto:raquel.lemes@unifal-mg.edu.br)

APOIO: FAPEMIG

Recebido em: 30/05/2014 - Aprovado em: 19/09/2014 - Disponibilizado em: 15/12/2014

**RESUMO:** As  $\beta$ -lactamases formam um grande grupo de enzimas capazes de hidrolisar o anel  $\beta$ -lactâmico de penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos, e *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp. são as bactérias mais comumente produtoras de ESBL ( $\beta$ -lactamase de espectro estendido). A maior frequência de enterobactérias ESBL tem sido em amostras procedentes de pacientes hospitalizados. Objetivamos neste estudo determinar a prevalência da produção de ESBL nas amostras de *Klebsiella* spp. isoladas de pacientes internados em um hospital universitário, e também estabelecer o índice de isolamento por topografia destes micro-organismos. Foram analisadas 30 cepas de *K. pneumoniae* e 18 de *K. ozaenae*. O teste para investigação de ESBL foi o método de "screen" que é um método de Dupla Difusão em Disco. A ampliação do halo de inibição em alguma das cefalosporinas ou do aztreonam ou o aparecimento de uma terceira zona irregular (ghostzone) entre o disco de amoxicilina/ác. Clavulânico e o disco de uma das drogas  $\beta$ -lactâmicas caracterizava a cepa como ESBL. Dentre as 48 amostras analisadas, 40 (83.33%) foram identificadas como ESBL, sendo 26 (86.67%) de *K. pneumoniae* e 14 (55.56%) *K. ozaenae*. Os sítios com maior taxa de isolamento de ESBL foram o SNC e SC (100% cada), seguidos do TR (85.71%), CS (83.33%), Outros (80%) e TU (62.5%). Não houve diferença significativa na análise estatística pelo Qui-quadrado entre as espécies e sítios ( $p > 0,05$ ). Nenhuma amostra de *K. pneumoniae* foi positiva para KpC.

**Palavras-chave:** ESBL. *Klebsiella*. Prevalência. Topografia. Hospital Escola.

## PREVALENCE OF *KLEBSIELLA* SPP. ESBL ISOLATED IN A TEACHING HOSPITAL IN SOUTHERN MINAS GERAIS

**ABSTRACT:** The  $\beta$ -lactamases are a large group of enzymes that hydrolyze  $\beta$ -lactam ring of penicillin's, cephalosporin's and monobactams, and *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. are the most common bacteria producing ESBL ( $\beta$  - lactamase extended spectrum). The higher frequency of ESBL has been enterobacteria samples from hospitalized patients. We aimed in this study to determine the prevalence of ESBL production in samples of *Klebsiella* spp. isolated from patients in a university hospital, and also establish the insulation index by surveying this micro - organisms. Thirty strains of *K. pneumoniae* and 18 *K. ozaenae* were analyzed. The test was ESBL to investigating the method of "screen" which is a double diffusion method on Disc. The expansion of the zone of inhibition in any of the cephalosporins or aztreonam or the appearance of a third irregular zone (ghost zone) between the disk of amoxicillin / ác. Clavulanic and a drug disk  $\beta$  - lactam characterized the strain as ESBL. Among the 48 samples analyzed, 40 (83.33 %) were identified as ESBL, 26 (86.67 %) of *K. pneumoniae* and 14 (55.56 %) *K. ozaenae*. The sites with higher isolation rate of ESBL were the CNS and SS (100 % each), followed by TR (85.71 %), Blood Stream (83.33 %), other (80 %) and UT (62.5 %). There was no significant difference in the statistical analysis by chi-square between species and sites ( $p > 0.05$ ). No sample was positive for *K. pneumoniae* KpC.

**Key words:** ESBL. *Klebsiella*. Prevalence. Topography. School Hospital.

## INTRODUÇÃO

### Resistência bacteriana

Os mecanismos genéticos que codificam a resistência bacteriana se exteriorizam por seis principais mecanismos bioquímicos de ação: inativação enzimática da droga, alteração da permeabilidade bacteriana à droga, alteração de sistemas de transporte na célula, retirada ativa da droga do meio intracelular, alteração do receptor à droga e modificação do sistema metabólico ativo para a droga e síntese das vias metabólicas alternativas (TAVARES, W. 2002). A inibição ou inativação enzimática produzida pelos micro-organismos é provavelmente o principal mecanismo molecular de resistência microbiana. Foi inicialmente descrita por Abraham e Chaim, em 1940, que demonstraram em extratos de *Escherichia coli* uma enzima capaz de inativar a ação da penicilina, provocando a sua abertura por hidrólise e transformando o antibiótico em produto inativo (SOUZA JR., M.A.; FERREIRA, E.S.; CONCEIÇÃO, G.C. 2004), conhecida como  $\beta$ -lactamase. Dentre as  $\beta$ -lactamases, destacam-se as  $\beta$ -lactamases de espectro ampliado (Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase - ESBL), resistentes à penicilina, a todas as cefalosporinas e ao aztreonam, ou seja, são patógenos multirresistentes (SOUZA JR., M.A.; FERREIRA, E.S.; CONCEIÇÃO, G.C. 2004). São sensíveis aos inibidores da  $\beta$ -lactamases (ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam), substâncias semelhantes aos antibióticos, que se unem às  $\beta$ -lactamases de maneira reversível ou irreversível,

impossibilitando sua ação deletéria sobre a droga. O grau de resistência ao  $\beta$ -lactâmico irá depender da quantidade de enzima produzida, da habilidade dessa enzima em hidrolisar o antimicrobiano em questão e da velocidade com que o  $\beta$ -lactâmico penetra pela membrana externa da bactéria. A produção de ESBL é mediada por plasmídeos, que conferem ampla resistência aos antimicrobianos que contêm o anel  $\beta$ -lactâmico em sua estrutura.

### Bactérias produtoras de ESBL

*Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* são as espécies bacterianas mais comumente encontradas produzindo ESBL, porém, a detecção destas enzimas já foi observada em diversas outras espécies de Enterobacteriaceae e Pseudomonadaceae (SOUZA JR., M.A.; FERREIRA, E.S.; CONCEIÇÃO, G.C. 2004). *Proteus mirabilis* ESBL positivos foram isolados na França (De CHAMPS, C.R. *et al.*, 2000), diversos países da Europa (NIJSSEN, A.S. *et al.*, 2004) e Nova York (SAURINA, G. *et al.*, 2000). As enterobactérias produtoras de ESBLs têm sido isoladas com maior frequência em amostras procedentes de pacientes institucionalizados, internados em unidades de terapia intensiva (KASSIS-CHIKHANI, N.; VIMONT, S.; ASSELAT, K. *et al.*, 2004) e casas de repouso (BRADFORD, P.A.; URBAN, C.; JAISWAL, A. *et al.*, 1995), porém também podem ser encontradas em amostras de origem comunitária. *Klebsiella* spp. geralmente

estão associadas às infecções nosocomiais, principalmente pneumonia e infecções do trato urinário. Em 1998 foi relatada pela primeira vez *E.coli* produtora de ESBL isolada em urina de paciente idoso de comunidade com histórico de uso prévio de antibióticos (CORMICAN, M.; MORRIS, D.; CORBETT-FEENEY, G. *et al.*, 1998).

### **Tipos de enzimas**

Em 1983, foram detectados na Alemanha (Frankfurt) os primeiros isolados clínicos de *K.pneumoniae* e *E.coli* resistentes às cefalosporinas de terceira geração. Desde então, têm sido descritas mundialmente numerosas enzimas dos tipos TEM (Temoniera) e SHV (Sulfidril variável) com este fenótipo de resistência (SOUZA JR., M.A.; FERREIRA, E.S.; CONCEIÇÃO, G.C. 2004), que predominam dentre as demais até hoje (SOUZA, G.C., 2007) e estão presentes em 75% das Enterobacteriaceae isoladas (ZHANEL, G.G. *et al.*, 2008). Atualmente, as ESBLs têm sido classificadas em nove grupos distintos, de acordo com sua sequência de aminoácidos: TEM, SHV, CTX-M (cefotaxima), PER (Pseudomonas extended resistance), VEB (Vietnamese extended-spectrum  $\beta$ -lactamase), GES (Guiana extended-spectrum  $\beta$ -lactamase), TLA (TEM- $\beta$ -lactamase of Ambler class A), BES (Brazil extended-spectrum  $\beta$ -lactamase) e OXA (oxacilina). A enzima CTX-M se desenvolveu em *E.coli* e *K. pneumoniae* na Espanha, Reino Unido e Rússia.

### **Fatores de Risco**

Fatores de risco identificados como preditores de organismos de ESBL são: internação anterior, duração prolongada da estadia, aumento da gravidade de doença, internação em UTI, ventilação mecânica, cateter venoso central e cateteres urinários e exposição prévia a antimicrobianos, especialmente a antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (BISSON, G.; FISHMAN, N.O.; PATEL, J.B. *et al.* 2002) e envolve também a transmissão exógena (CASSETTARI, V.C. *et al.*, 2006).

### **Epidemiologia**

A maior prevalência de ESBL ocorre na América Latina (44.9%) mas segundo Jain & Mondal (2007), na Índia, a alta prevalência de *Klebsiella* spp. produtora de ESBL é relatado variando de 6% a 87%. De acordo com publicações na Europa, ESBL cresceu no período entre 1997 e 1999 e entre 2001 e 2002, sendo que os maiores índices se encontram na Grécia (27.4%) e Portugal (15.5%) e os menores na Holanda e Alemanha (2 e 2.6%, respectivamente). Na Itália, uma pesquisa realizada em 1999 mostrou que dentre os pacientes hospitalizados, cerca de 6.3% dos micro-organismos isolados apresentaram ESBL e os agentes produtores foram *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*. A maioria das enzimas isoladas foi TEM (92.4%) e/ou a família SHV detectadas no fenótipo de ESBL (LUZZARO, F. *et al.*, 2006; SÁNCHEZ, M. *et al.*, 2006). O aumento mundial de bactérias resistentes a

antimicrobianos em infecções adquiridas na comunidade ou em hospitais está ameaçando a capacidade para tratar eficazmente pacientes, ressaltando a necessidade de supervisão contínua, adequada prescrição médica antimicrobiana, controle rigoroso de infecção e novas alternativas de tratamento (LOCKHART, S. R. *et al.*, 2007). Monitorar a prevalência de ESBL é importante no diagnóstico e na definição da terapêutica mais apropriada (LUZZARO, F. *et al.*, 2006).

Diante de tais dados objetivamos neste trabalho investigar a prevalência da produção de ESBL nas amostras de *Klebsiella* spp.,

bem como o índice de isolamento por topografia deste micro-organismo em um hospital escola do sul de Minas Gerais.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizadas 48 amostras viáveis de *Klebsiella* spp. do banco de culturas do laboratório de microbiologia da Faculdade de Medicina de Itajubá. Destas, 30 amostras foram identificadas por provas bioquímicas e fisiológicas como *Klebsiella pneumoniae* e 18 como *Klebsiella ozaenae*. As cepas foram previamente testadas a antimicrobianos conforme o quadro 1.

**Quadro 1** - Apresentação do teste de susceptibilidade das amostras de *Klebsiella* spp. aos antibióticos previamente testados através do Método de disco difusão – Kirby-Bauer.

Nº	Sítio	ATM	AMC	CFO	CTX	CAZ	IMP	MER
K1	TU	R	S	S	R	R	S	S
K2	SC	-	-	R	-	R	S	S
K3	CS	S	S	R	-	R	S	S
K4	TR	R	R	R	R	R	S	-
K6	CUT	S	S	S	S	S	S	S
K7	TU	S	S	S	S	S	-	-
K8	TR	R	R	R	R	R	S	S
K9	SC	R	S	R	S	R	S	-
K10	SC	R	S	R	S	R	S	S
K11	TU	R	S	R	R	R	-	-
K12	TU	R	S	R	R	R	-	-
K13	OUTROS	R	S	R	R	R	-	-
K14	TU	R	S	R	R	R	-	-
K15	TR	R	S	R	R	R	S	-
K17	CS	R	S	R	R	R	S	-
K18	CS	R	S	R	R	R	S	S
K19	TR	S	R	R	R	R	S	-
K20	TU	R	S	R	R	R	S	S
K21	TU	R	S	S	R	S	S	-
K22	SNC	R	S	R	R	R	S	-
K23	TR	R	R	R	R	R	S	-
K24	TR	R	S	R	R	R	S	-
K25	DESC.	R	S	R	R	R	-	-
K26	TU	R	S	R	R	R	S	S
K27	TU	R	S	R	R	R	S	-
K29	TU	R	S	R	R	R	S	-
K30	TR	R	R	R	R	R	S	-
K31	TR	-	-	R	-	R	S	-
K32	TU	R	S	R	S	R	S	S

K33	DESC.	S	S	S	S	S	-	-
K34	TU	S	S	I	S	S	S	-
K36	TR	S	S	S	S	S	S	-
K37	TR	R	S	R	S	S	-	-
K38	DESC.	R	S	R	R	R	-	-
K39	TU	S	S	R	R	R	S	S
K42	CS	R	S	R	R	R	S	S
K43	CS	R	S	R	R	R	S	-
K44	TU	R	S	R	S	S	S	-
K45	TR	S	R	R	R	R	S	-
K46	TU	R	S	R	R	R	S	S
K48	TU	R	R	R	R	R	S	S
K49	TU	R	S	R	S	S	S	-
K50	TR	R	S	R	R	R	S	-
K51	OUVIDO	R	S	R	R	R	S	-
K52	TU	R	S	S	S	S	-	-
K53	TR	R	S	S	S	S	S	-
K54	TR	R	I	R	R	R	S	-
K55	CS	S	S	S	R	R	S	S

S= Sensível R= Resistente I= Intermediário - = Não testado

ATM=Aztreonam CFO=Cefoxitima CTX= Cefotaxima

CAZ= Ceftazidima

IMP= Imipenem

MER=Meropenem AMC=Amoxicilina/Ác.Clavulânico

TU= Trato urinário

CS= Corrente

sanguínea

SC=Sítio cirúrgico TR= Trato respiratório CUT. = Cutânea SNC= Sistema nervoso central

DESC. = Desconhecido

Fonte: Autor, 2014

### 3.1 - Teste “screen” para detectar ESBL

Empregamos o método da aproximação de disco (SOUZA JR, M.A.; FERREIRA, E.S.; CONCEIÇÃO, G.C., 2004) no qual utilizamos uma placa (150 mm) de ágar Muller-Hinton, inoculamos a cepa a ser testada suspensa na escala 0,5 de Mac Farland ( $10^8$  UFC/ml) (DALMARCO et al., 2006). Após, adicionamos no centro do disco de amoxicilina/ácido clavulânico e ao redor os antimicrobianos (ceftriaxona, ceftazidime, cefotaxima e aztreonam) (HONORIO et al., 2001) na distância de 20 a 30mm de centro a centro, levando em consideração o disco central. Incubou-se por 18 horas a 35°C e após foi realizada a leitura dos halos (DALMARCO et al., 2006). Consideramos positiva a produção de ESBL quando observado um aumento do halo de inibição

em alguma das cefalosporinas ou aztreonam ou aparecimento de uma terceira zona (“ghost-zone”), entre o disco de amoxicilina/ácido clavulânico e o disco de uma das drogas  $\beta$ -lactâmicas (SILVA e SALVINO, 2000).

### RESULTADOS

Dentre as 48 amostras analisadas, 40 (83.33%) foram identificadas como ESBL, sendo 26 (86.67%) de *K.pneumoniae* e 14 (55.56%) de *K. ozaenae* (tabela 1). Os sítios com maior taxa de isolamento de ESBL foram o SNC e SC (100% cada), seguidos do TR (85.71%), CS (83.33%), Outros (80%) e TU (62.5%). Não houve diferença significativa na análise estatística pelo teste de Qui-quadrado entre as espécies e sítios ( $p > 0,05$ ). Nenhuma amostra de *K. pneumoniae* foi suspeita de ser *K.pneumoniae* produtora de

carbapenemase (kpC) por apresentarem previamente sensibilidade ao imipenem e meropenem.

**Tabela 1-Distribuição das taxas de ESBL positiva e negativa entre as duas espécies de *Klebsiella* analisadas segundo o sítio de isolamento.**

Sítios	<i>K.pneumoniae</i>		<i>K. ozaenae</i>	
	ESBL		ESBL	
	+	φ	+	φ
TU	11 (91.67)	1 (8.33)	4 (66.67)	2 (33.33)
CS	4 (80)	1 (20)	1 (100)	0
SC	2(100)	0	1 (100)	0
TR	7 (100)	0	5 (71.43)	2 (28.57)
PELE	0	1 (100)	0	0
OUTROS	2 (66.67)	1 (33.33)	2 (100)	0
SNC	0	0	1 (100)	0
<b>TOTAL</b>	<b>26 (86.67)</b>	<b>4 (13.33)</b>	<b>14 (77.78)</b>	<b>4 (22.22)</b>

TU= Trato urinário CS= Corrente sanguínea S= Sítio cirúrgico TR= Trato respiratório  
 SNC= Sistema nervoso central  
 Fonte: Autor, 2014

## 5. DISCUSSÃO

Dentre as 48 amostras analisadas, 40 (83.33%) foram identificadas como ESBL, sendo 26 (86.67%) de *K.pneumoniae* e 14 (55.56%), de *K. ozaenae*. Os dados obtidos nesse estudo revelam uma prevalência, de micro-organismos produtores de ESBL, elevada quando comparados à literatura de estudos realizados em outros países. Sendo o triplo dos índices da Coréia (28.4%) (ROH et al., 2008), o dobro da América Latina (44.9%), o triplo da Grécia (27.4%), 5 vezes superiores aos de Portugal (15.5%), e muito elevados em relação a Holanda, Alemanha e Itália (2, 2.6 e 6.3%, respectivamente) (LUZZARO et al., 2006).

A prevalência de cepas produtoras de ESBL em alguns hospitais brasileiros varia em torno de 39% (BLATT, 2000; MENEZES et al.,

2003). Sendo assim, notamos uma taxa elevada no resultado obtido por esse estudo (83.33%), provavelmente pelo fato do hospital analisado ser um hospital escola onde muitos profissionais e acadêmicos entram em contato direto com o paciente e prescrevem diferentes medicamentos, facilitando, portanto o padrão de resistência bacteriana a certos antimicrobianos. Em outros estudos com hospitais universitários ou mesmo em localizações de baixa renda encontramos resultados próximos aos nossos. Em um hospital em Fortaleza encontramos taxas de cepas produtoras de ESBL em torno de 81.24% (MENEZES et al., 2003), no Rio Grande do Sul taxas de 71.1% (OLIVEIRA et al., 2009) e em um hospital universitário em São Paulo, 53.8% (PEREIRA et al., 2003). O combate a estes micro-organismos em

hospitais pode ser realizado através do conhecimento da microbiota local e a valorização das comissões de controle de infecção hospitalar (SALLES & SALLES, 2000). A detecção precoce destas bactérias multirresistentes é de suma importância para se instaurar o tratamento adequado e as medidas de isolamento dos pacientes, necessários para se evitar a disseminação destes patógenos (MENEZES et al., 2003). Por topografia, o SNC e SC (100% cada) foram os de maiores prevalência, seguidos do TR (85.71%), CS (83.33%), outros sítios (80%) e TU (62.5%). Esses resultados diferem com a literatura onde a *K.pneumoniae* foi a causa de 9.7% das infecções de corrente sanguínea, 11% das do trato respiratório inferior, 7% das de pele e mucosas, feridas, e também por 11.7% das ocorridas nas UTIs. Destas, mais de 50% eram produtoras de betalactamase (SADER et al., 2001). Todo hospital deve conhecer a sua prevalência (BRADFORD, 2001). Em geral, essas bactérias surgem em unidades de terapia intensiva, seja neonatal, adulta ou pediátrica, devido à alta frequência de uso de medicamentos de amplo espectro nesses locais, concomitante ao estado grave desses doentes que em contato com os demais pode levar a infecção cruzada com frequência razoável nessas unidades, além do fato de poderem adoecer por estes agentes em razão do uso muito frequente de cateteres e sondas de cavidades e tecidos naturalmente estéreis (BLATT, 2000; AMARANTE, 2002).

## 6. CONCLUSÃO

A prevalência e padrão de resistência antimicrobiana de *Klebsiella* spp. produtora de ESBL neste trabalho, chega próximo a valores de hospitais universitários ou daqueles em locais de baixa renda. Sendo assim é muito importante a detecção de bactérias produtoras de ESBL para só então instaurar o isolamento do paciente e o tratamento eficaz preciso e potente que possibilite a erradicação e evite a disseminação desses patógenos. O uso abusivo de medicamentos de amplo espectro, o contato inadequado com os pacientes sem uso das técnicas de assepsia, assim como a manipulação inadvertida desses pacientes ao se colocar cateteres e sondas de cavidades e tecidos que até então não estavam contaminados, são fontes de disseminação e devem ser evitadas através de treinamento desde o período acadêmico, sendo crucial a conscientização de acadêmicos e profissionais da saúde em nosso meio.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARANTE, J.M.B. Prevalência de ESBL pode chegar até 100% das bactérias isoladas em hospitais. Fato Hospitalar, ano III, 7:4-6, 2002.

BISSON, G.; FISHMAN, N.O.; PATEL, J.B. et al. Extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: Infect Control Hosp Epidemiol, 23: 254-60, 2002.

BLATT, J.M. Mecanismo de resistência e Detecção das Betalactamases de espectro Ampliado. *NewsLab* 40:86-96, 2000.

BRADFORD P.A.; URBAN C.; JAISWAL, A. et al. SHV-7, a novel cefotaxima hydrolyzing b-lactamase, identified in *Escherichia coli* isolates from hospitalized nursing home patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 39: 899–905, 1995.

BRADFORD P.A. Extended-spectrum b-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*; 14: 933–51, 2001.

CORMICAN, M.; MORRIS, D.; CORBETT—FEENEY, G. et al. Extended spectrum b-lactamase production and fluoroquinolone resistance in pathogens associated with community acquired urinary tract infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 32: 317–9, 1998.

DALMARCO, E.M.; BLATT, S.L.; CORDOVA, C.M.M. Identificação Laboratorial de  $\beta$ -Lactamase de Espectro Estendido (ESBLs) – Revisão, *RBAC*, v. 38(3): 171-177, 2006.

DE CHAMPS, C.R.; BONNET, D.; SIROT, C.C. et al. Clinical relevance of *Proteus mirabilis* in hospital patients: a two-year

survey. *J. Antimicrob. Chemother.*, 45:537–539, 2000.

HONORIO, L.C.; SANTOS, I.B.; ASSIS, A.M.L. et al. Análise do perfil de resistência de enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro ampliado (ESBL) isoladas em João Pessoa, *Rev. Bras. Anal. Clin.*, 33(4):179-182, 2001.

JAIN, A.; MONDAL, R. Prevalence & antimicrobial resistance pattern of extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Klebsiella* spp. isolated from cases of neonatal septicaemia. *Indian J Med Res* 125:89-94, 2007.

KASSIS-CHIKHANI, N.; VIMONT, S.; ASSELAT, K. et al. CTX-M b-lactamase producing *Escherichia coli* in long-term care facilities, France. *Emerg Infect Dis*, 10: 1697–8, 2004.

LOCKHART, S.R.; ABRAMSON, M.A.; BEEKMANN, S.E. et al. Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli as causes of infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. *J. Clin. Microbiol.* 45:3352–3359, 2007.

LUZZARO, F.; MEZZATESTA, M.; MUGNAIOLI, C. et al. Trends in Production of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases among Enterobacteria of Medical Interest: Report of the Second Italian Nationwide Survey. *J. Clin. Microbiol.* 44(5):

1659–1664, 2006.

MENEZES, E.A. et al. Avaliação do ertapenem frente a bacilos gram negativos produtores de enzima beta lactamase de espectro expandido (ESBL). *Rev. Bras. Anal. Clin.*, 39(3): 189-191, 2007

MENEZES, E. A.; ALVES, E.G.B.; CUNHA, F.A. et al. Avaliação do ertapenem frente a bacilos gram negativos produtores de enzima beta lactamase de espectro expandido (ESBL). *Rev. Bras. Anal. Clin.*, 39(3): 189-191, 2007.

MENEZES, E.A. et al.. Frequência de cepas produtoras de enzima beta lactamase de espectro expandido(ESBL) e perfil de susceptibilidade de *Klebsiella pneumoniae* em hemoculturas no berçário de um hospital de Fortaleza. *Rev. Bras. Anal. Clin.*40(1):7-11, 2008.

NIJSSEN, A.S.; FLORIJN, M.J.M.; BONTEM, F.J. et al. Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European Enterobacteriaceae isolates. *Int. J. Antimicrob. Agents*; 24:585–591, 2004.

OLIVEIRA, C.F. et al.. Prevalência das famílias TEM, SHV e CTX-M de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido em *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp. no Hospital Universitário de Santa Maria, Estado do Rio

Grande do Sul. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 42(5):556-560, 2009.

PEREIRA, A.S. et al.. Avaliação da acurácia de testes laboratoriais para detecção de amostras de *Klebsiella pneumoniae* produtora de betalactamase de espectro estendido. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 39:301-308,2003.

ROH, K.H.; UH, Y.; KIM, J.S. et al. First Outbreak of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* producing both SHV-12-Type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and DHA-1-Type AmpC  $\beta$ Lactamase at a Korean Hospital. *Yonsei Med J*, 49(1):53 - 57, 2008.

SADER, H.S. et al.. Pathogen Frequency and Resistance Patterns in Brazilian hospitals: Summary of results from three years of de SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Braz. J. Infect. Dis.*, 5(4):200-214, 2001.

SALLES, J.M.C.; SALLES, M.J.C. Antimicrobianos - Quando indicar Como usar. Editora Universitária UFPA, Belém., p 23-25. 2000.

SAURINA, G.;QUALE, J. M.;MANIKAL, V. M. et al. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, N.Y.: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. *J. Antimicrob. Chemother.*; 45:895–898, 2000.

SOUZA, J.R.; M.A.; FERREIRA, E.S.;  
CONCEIÇÃO, G.C. Betalactamase de  
Espectro Ampliado (ESBL): um Importante  
Mecanismo de Resistência Bacteriana e sua  
Detecção no Laboratório Clínico, NewsLab,  
63:152-174, 2004.

TAVARES, W. Manual de Antibióticos,  
Quimioterápicos e Anti-infecciosos. Ed.  
Ateneu, 2002.