

## *Escherichia coli* e *Klebsiella spp.* ESBL em Hospital Universitário, na cidade de Manaus - AM

*Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* ESBL at University Hospital, in Manaus

*Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* ESBL en Hospital Universitario, en Manaus

<https://doi.org/10.17058/reci.v9i2.12152>

Recebido em: 29/05/2018

Aceito em: 05/11/2018

Disponível online: 27/05/2019

**Autor Correspondente:**

Alena Mileo Monteiro Diniz  
alenamileo@bol.com.br

Rua Apurinã, Centro, Manaus - AM, 69020-544

Alena Mileo Monteiro Diniz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9877-7445>  
Rose Mary Correa Santos<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3532-2862>

<sup>1</sup> Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus, AM, Brasil.

### RESUMO

**Justificativa e Objetivos:** Bactérias produtoras de betalactamase de espectro ampliado (ESBL) são crescentes, sobretudo, pelo uso rotineiro de antibióticos. Causam principalmente, infecções urinárias e de feridas operatórias e, caracterizam-se pela resistência às cefalosporinas de terceira geração, aztreonam e associação de cefalosporinas com ácido clavulânico. Este estudo teve como objetivo conhecer a frequência de *Escherichia coli* ESBL e *Klebsiella spp.* ESBL através da análise fenotípica. **Métodos:** Teste de sensibilidade in vitro por aproximação de discos (CLSI), de bactérias isoladas de meios biológicos dos pacientes atendidos no HUGV entre 2017 e 2018. **Resultados:** 34,66% eram *Escherichia coli* ESBL e 46,80% *Klebsiella spp.* ESBL, totalizando 39,34% de amostras ESBL. Dos meios biológicos predominaram ESBL na: urina (56,25%) e feridas cirúrgicas (22,91%). Clínicas com maior ocorrência de ESBL: médica e cirúrgica. **Conclusão:** Os índices de ESBL no HUGV estão próximos ou até mais altos do que em algumas regiões do país. Consoante a literatura revisada, predomina a *Escherichia coli* nos isolados e há mais *Klebsiella spp.* ESBL do que *Escherichia coli* ESBL.

**Descritores:** Fenótipo. *Escherichia coli*. *Klebsiella*. ESBL. Infecção Hospitalar.

### ABSTRACT

**Background and Objectives:** Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing bacteria are increasingly present, above all, by the routine use of antibiotics. They mainly cause urinary and operative wound infections and are characterized by resistance to third-generation cephalosporins, aztreonam and the association of cephalosporins with clavulanic acid. This study has objective to know the frequency of ESBL *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.*, through phenotype. **Methods:** In vitro sensitivity test by disk approximation (CLSI) of the bacteria isolated from biological materials of patients attended in HUGV between 2017 and 2018 and analysis in Microsoft Office Excel software, v. 2016, for calculation of frequencies. **Results:** 34.66% were *Escherichia coli* ESBL and 46.80% *Klebsiella spp.* ESBL totaling 39.34% ESBL samples. Of the biological media ESBL were predominant in: urine (56.25%) and surgical wounds (22.91%). Clinics with greater occurrence of ESBL: medical and surgical. **Conclusion:** The ESBL indices in the HUGV are close or even higher than in some regions of the country. According to the revised literature, *Escherichia coli* predominates in isolated and there is more *Klebsiella spp.* ESBL than *Escherichia coli* ESBL.

**Keywords:** Phenotype. *Escherichia coli*. *Klebsiella*. ESBL. Hospital Infectio.

Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, 2019 Abr-Jun;9(2):129-133. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: DINIZ, Alena Mileo Monteiro; SANTOS, Rose Mary Correa Santos. Ocorrência de *Escherichia coli* e *Klebsiella spp.* produtoras de ESBL em Hospital Universitário, na cidade de Manaus - AM. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 9, n. 2, maio 2019. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/12152>>. Acesso em: 20 jun. 2019. doi: <https://doi.org/10.17058/reci.v9i2.12152>.



## RESUMEN

**Justificación y objetivos:** Las bacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (ESBL) están cada vez más presentes, sobre todo, por el uso rutinario de antibióticos, causan principalmente infecciones urinarias y de heridas operativas y se caracterizan por la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, aztreonam y asociación de cefalosporinas. Este estudio tiene como objetivo determinar la prevalencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella sp.* ESBL, a través de análisis fenotípico. **Métodos:** Prueba de sensibilidad in vitro por aproximación de discos (CLSI) de bacterias aisladas de medios biológicos de los pacientes atendidos en el HUGV entre 2017 y 2018, y análisis en el software Microsoft Office Excel, v. 2016, para cálculos de frecuencia. **Resultados:** 34,66% eran *Escherichia coli* ESBL y 46,80% *Klebsiella spp.* ESBL, totalizando 39,34% de muestras ESBL. De los medios biológicos predominaron ESBL en: orina (56,25%) y heridas quirúrgicas (22,91%). Clínicas con mayor ocurrencia de ESBL: médica y quirúrgica. **Conclusión:** Los índices de ESBL en HUGV son cercanos o incluso más altos que en algunas regiones del país. Según la literatura revisada, *Escherichia coli* predomina en los aislados y hay más *Klebsiella spp.* ESBL que *Escherichia coli* ESBL.

**Palabras clave:** Fenotipo. *Escherichia coli*. *Klebsiella*. ESBL. Infección Hospitalaria.

## INTRODUÇÃO

A emergência de bactérias resistentes é um problema maior nos dias atuais e, apoia-se no uso rotineiro de antibióticos de forma irracional, incluindo, tempo prolongado e escolhas inadequadas. Quando se fala em resistência bacteriana destacam-se as enterobactérias, em especial o gênero *Escherichia* e *Klebsiella*.<sup>1-3</sup>

*Escherichia coli*, é uma bactéria gram-negativa da família *Enterobacteriales*, causadora de infecções graves que vão desde infecções acometendo o trato urinário, ferida operatórias, corrente sanguínea, até sepse. Destaca-se por sua capacidade de aderência aos tecidos humanos favorecendo a multiplicação e infecção.<sup>4</sup> Desde 2000, a taxa de detecção de *Escherichia coli* ESBL tipo CTX-M na comunidade tem sido alta, o que possivelmente contribui para a detecção hospitalar. Além disso, a disseminação de ESBL na comunidade está associada à emergência de clones de *Escherichia coli* ST-131 que carregam genes de resistência à outras classes de antibióticos (como quinolonas), limitando mais ainda as opções terapêuticas.<sup>5</sup>

*Klebsiella pneumoniae*, um bacilo gram-negativo, da família *Enterobacteriales*, é encontrada na água, solo, plantas e esgoto. É responsável por surtos em ambiente hospitalar, além de infecções urinárias, pneumonias, infecções de partes moles e sepse. Uso exacerbado de antibióticos vem causando resistência à diferentes classes, sendo o surgimento de ESBL e KPC (*Klebsiella* resistente a carbapenemase) um problema crescente.<sup>6</sup>

Beta-lactamases de espectro ampliado (*Spectrum Extend Betalactamase*- ESBL) são enzimas que medeiam resistência às cefalosporinas de espectro estendido de terceira geração (Ceftazidima, Cefotaxima e Ceftriaxona) e monobactam (Aztreonam), sem afetar as cefamicinas (Cefoxitina e Cefotetan) ou os carbapenêmicos (Meropenem ou Imipenem), de acordo com o *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI), 2018.<sup>7</sup>

Análise fenotípica bacteriana consiste em testes de sensibilidade (triagem e confirmatórios) a antimicrobianos pré-definidos.<sup>8</sup>

Um teste confirmatório é aquele que testa, além da cefotaxima e ceftazidima, isoladamente (teste de triagem) uma combinação destes antibióticos com ácido clavulânico, quer seja, por disco difusão ou por microdi-

lução (MIC). MIC com diminuição acima de três diluições para cefotaxima ou ceftazidima em combinação com ácido clavulânico, caracteriza um ESBL. No disco difusão, aumento maior ou igual a 5 mm no diâmetro da zona do antimicrobiano combinado com ácido clavulânico caracteriza ESBL.<sup>7,9</sup>

Deste conceito, entende-se que *Escherichia coli* ESBL e *Klebsiella spp.* ESBL são bactérias resistentes às cefalosporinas de terceira e quarta geração, aztreonam e associação com clavulanato.<sup>10</sup>

Conceitualmente, análise genotípica, compreende a identificação dos genes de resistência ao antimicrobiano. Para enterobactérias (*Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*) a produção da betalactamase tem origem em um gene plasmidial.<sup>11-13</sup> Das diversas ESBL descritas, as tipo TEM, SHV e CTX-M são as mais disseminadas mundialmente.<sup>14</sup> Estima-se que mais de 1,5 bilhões de pessoas sejam colonizadas por ESBL, com casos descritos nas Américas, Europa, Oceania e Ásia.<sup>13</sup>

Dentre as *Escherichia coli*, mais de 90% são do tipo TEM-1. Hoje, são conhecidos mais de cem tipos de TEM (TEM-1, TEM-2 e TEM-3).<sup>13</sup> O primeiro gene de resistência descrito para *Klebsiella pneumoniae*, foi o SHV-1.<sup>12</sup> Uma nova classe de ESBL são as do gene *bla*, com maior resistência a cefotaxime.<sup>13</sup>

Casos crescentes de ESBL são descritos mundialmente, variando entre países.<sup>15</sup> Nos EUA, *Escherichia coli* ESBL subiu de 7,8% para 18,3% entre 2010 e 2014. No Japão, taxas de *Escherichia coli* ESBL estão em torno de 30% e *Klebsiella pneumoniae* ESBL em 10%. Na Austrália e na Nova Zelândia, em torno de 10 a 15%.<sup>13</sup> Na América Latina, desde a década de 80, há registros de *Klebsiella pneumoniae* tipo SHV-2 e SHV-5 (Chile e Argentina). Em 2008, pesquisas apontam aumento na prevalência de *Escherichia coli* e *Klebsiella spp.* ESBL na América Latina, respectivamente de 26% e 35%.<sup>12</sup>

A Organização Mundial de Saúde, em 2014, estimou para as Américas prevalência entre 48% a 68% de *Escherichia coli* ESBL resistentes às cefalosporinas de terceira geração.<sup>15</sup> Estudos nacionais indicam frequência de 21% de *Klebsiella pneumoniae* ESBL e 15% de *Escherichia coli* ESBL, enquanto estudos internacionais chegam a mostrar 40% de *Klebsiella pneumoniae* ESBL.<sup>15</sup> No Brasil,

hemoculturas colhidas entre 2004-2006, mostram 55,6% de *Klebsiella pneumoniae* resistente às cefalosporinas de terceira geração.<sup>16</sup>

Este estudo teve como objetivo conhecer a frequência de *Escherichia coli* ESBL e *Klebsiella spp* ESBL utilizando-se da análise fenotípica.

## MÉTODOS

O estudo é descritivo, transversal. Os testes fenotípicos foram realizados no laboratório de Microbiologia, do Hospital Universitário Getúlio Vargas. Um hospital federal, administrado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, referência terciária, que não atende urgências e com especialidades clínicas e cirúrgicas, localizado na cidade de Manaus. As amostras foram coletadas como parte do diagnóstico clínico dos pacientes atendidos de abril de 2017 a março de 2018, e consistiam de isolados de *Escherichia coli* e *Klebsiella spp*. Elas foram catalogadas em um banco de dados do Microsoft Office Excel, v. 2016, para determinação da frequência das variáveis analisadas (bactéria ESBL mais comum, material biológico com maior índice de ESBL, procedência dos meios biológicos com ESBL).

As análises microbiológicas faziam parte da rotina do serviço e incluíam testes de triagem e confirmatório, pela técnica de difusão em placas, na qual um inóculo bacteriano padronizado em 0,5 da escala de McFarland é colocado em um meio de Ágar Muller Hinton com espessura de 4 mm e sobre o qual são inoculados os discos de antibióticos, a seguir incubados por 18 a 20 horas, a 35° C. Os discos testados são uma combinação de cefotaxima e ceftazidima com ácido clavulânico. Diante de um aumento maior que 5 mm ou o aparecimento da zona fantasma "Ghost Zone" (distorção do halo ao redor dos discos betalactâmicos), definiu-se a presença de bactéria produtora de ESBL.<sup>9,15</sup>

## Aspectos éticos

Baseado no que determina a Resolução 466/2012 e a Resolução 510/2016 do Plenário do Conselho Nacional de Saúde, esta última, em seu Parágrafo Único, que discorre sobre as situações que não serão registradas, nem avaliadas pelo sistema CEP/CONEP, item V - pesquisa com bancos de dados, cujas informações são agregadas, sem possibilidade de identificação individual; e considerando que, se trata da análise de dados secundários, oriundos do Laboratório de Análises Microbiológicas do Hospital Universitário Getúlio Vargas; entende-se que a pesquisa fica dispensada da apreciação ética pelo sistema CEP/CONEP.

## RESULTADOS

Foram obtidas 138 amostras biológicas de pacientes internados, com crescimento de *Escherichia coli* e *Klebsiella spp*. Após exclusão de 16 amostras repetidas e com o mesmo agente isolado, resultaram 122 amostras para interpretação da resistência. Destas, 75 tiveram

crescimento de *Escherichia coli*, 47 de *Klebsiella spp* sendo 38 *Klebsiella pneumoniae*, 5 *Klebsiella ozaenae*, 4 *Klebsiella oxytoca*.

Dentre os 122 isolados de *Escherichia coli* e *Klebsiella spp*, 48 (39,34%) eram ESBL. Dos meios biológicos com predomínio de ESBL, a urina foi o mais frequente, com 27 (56,25%) amostras. Em seguida vieram: ferida operatória com 11 (22,91%) amostras contendo ESBL e sangue com 7 (14,58%) amostras contendo ESBL.

Das 75 amostras de *Escherichia coli*, 26 (34,66%) eram ESBL, enquanto que nas 47 amostras de *Klebsiella spp*, 22 (46,80%) eram ESBL. Das 22 amostras de *Klebsiella spp* ESBL, a maior espécie dentre *Klebsiella* ESBL foi *Klebsiella pneumoniae* constituída de 18 (81,81%) isolados.

De 17 amostras de feridas operatórias, 11 (64,7%) tiveram crescimento de ESBL (sendo: 6 *Escherichia coli*, 4 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Klebsiella ozaenae*). As feridas com maiores índices de ESBL procederam da: cirurgia geral (9), neurocirurgia (1), ortopedia (1). Os dados obtidos constam na tabela 1.

**Tabela 1.** Distribuição dos meios biológicos e clínicas de procedência das ESBL.

	<i>Escherichia Coli</i> ESBL N(%)	<i>Klebsiella spp.</i> ESBL N (%)
<b>Meios Biológicos</b>		
Urina	17 (65,3)	10 (45,5)
Ferida operatória	6 (23,1)	5 (22,7)
Sangue	3 (11,6)	4 (18,2)
Outros	Sem meio isolado com <i>E.coli</i> ESBL	3 (13,6)
<b>Clínicas</b>		
Cirúrgica	10 (38,4)	7 (31,8)
Médica	8 (30,8)	9 (41)
UTI	6 (23,1)	3 (13,6)
Neurocirurgia	2 (7,7)	2 (9,1)
Ortopedia	Não foi encontrada <i>E.coli</i> ESBL	1 (4,5)

## DISCUSSÃO

Nesta análise de pacientes internados no HUGV/ Amazonas, 61,47% dos isolados foram *Escherichia coli*. Os dois gêneros analisados, com resistência ESBL (*Escherichia coli* ESBL e *Klebsiella spp.* ESBL), corresponderam juntos a 39,34%. Isoladamente, *Escherichia coli* ESBL representou no HUGV 34,66% e *Klebsiella spp* ESBL, 46,80%, sendo entre esta, a mais comum, *Klebsiella pneumoniae* (81,81% das *Klebsiella spp*). Em comparação, estudos nacionais indicaram frequência de 15% de *Escherichia coli* ESBL e 21% de *Klebsiella pneumoniae* ESBL; enquanto estudos internacionais encontraram 40% de *Klebsiella pneumoniae* ESBL.<sup>16</sup>

Um estudo com metodologia semelhante, realizado no Hospital do Rio Grande do Sul, encontrou 24,8% de ESBL.<sup>17</sup> O Hospital Universitário de São Paulo, encontrou

48,7% de ESBL.<sup>18</sup> No tocante aos dados estaduais, o Centro de Referência em Hematologia do Amazonas, em 2007/2008 detectou em diferentes materiais biológicos, 12 ESBL entre 17 gram-negativos, dos quais, metade foi *Escherichia coli* ESBL, portadoras dos genes *bla* (TEM, OXA, CTX-M, SHV).<sup>19</sup>

Uma das hipóteses para achados elevados de ESBL no HUGV é o fato deste ser complexidade terciária, recebendo pacientes de outras instituições, alguns, com procedimentos prévios e/ou experimentados em antibióticos, selecionando assim, bactérias mais resistentes para compor a microbiota institucional.

ESBL causam principalmente infecções urinárias, sendo mais prevalente *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. No Nepal, bem como em outras regiões do mundo, tem-se observado esta casuística. Lá, um estudo com 1986 espécies causadoras de ITU, encontrou 83,9% de *Escherichia coli* e 10,3% de *Klebsiella pneumoniae*; das quais, 18,4% das *Klebsiella*, eram produtoras de ESBL.<sup>20</sup>

Dos meios biológicos avaliados, a urina foi o que mais isolou ESBL. De 75 urinas com crescimento de *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp no período avaliado, 22,66% continham *Escherichia coli* ESBL e 13,33% *Klebsiella* spp ESBL, reforçando achados literários da maior frequência destas duas espécies causadoras de infecções do trato urinário.

*Escherichia coli* ESBL foi mais encontrada na urina (65,38%), enquanto que *Klebsiella* spp ESBL foi isolada em urinas (45,45%) e feridas operatórias (22,72%). Quando se avalia fatores envolvidos nos achados de ESBL em uroculturas, há fortes associações com: pacientes diabéticos, infecções de trato urinário recorrentes, pacientes os quais, três meses antes usaram antibióticos e, pacientes com hospitalizações prévias nos últimos seis meses.<sup>21</sup>

Quanto à procedência das amostras de *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp ESBL observou-se 17 isolados na clínica cirúrgica e 17 na médica, as unidades com maior número de leitos, nas quais os pacientes ficam mais tempo internados, são submetidos à sondagens vesicais de demora e; no caso específico da clínica cirúrgica, devido às infecções de ferida operatória.

Em pacientes cirúrgicos, observa-se aumento nas infecções por microrganismos resistentes. Algumas características destes pacientes comumente são: sexo masculino, maiores de 65 anos, co-morbidades, submetidos à cirurgia e procedimentos invasivos, que passaram por unidade de terapia intensiva (UTI), e de longa permanência hospitalar.<sup>22</sup> Alguns destes fatores são rotineiros no HUGV, o que pode refletir, nos altos índices de ESBL na instituição.

No HUGV, a ocorrência de ESBL em feridas operatórias foi de 64,70%. Um Hospital de Dhaka, em Bangladesh que avaliou ocorrência de ESBL em *swabs* pós-cirúrgicos evidenciou predomínio de gram-negativos (60,5%), com destaque para *Escherichia coli*, sendo 28,1% dos isolados ESBL pelo teste de sinergismo de duplo disco, e; sendo a *Klebsiella pneumoniae*, dentre a *Klebsiella* spp, a de maior índice de ESBL. No Japão, um estudo realizado de 2014 a 2015 encontrou em infecções de sítio cirúrgico, 23% de *Escherichia coli* ESBL, representando um aumento de 9,5% em relação a outro estudo comparativo realizado em 2010.<sup>24</sup>

E por que ESBL preocupa tanto? A evolução dos cuidados na assistência à saúde permite que pacientes resistam às doenças, tornando-os muitas vezes crônicos e colonizados por bactérias multirresistentes, requerendo uso de carbapenêmicos e aumentando custos com assistência. Além disso, o manejo destes pacientes é quase sempre difícil, dispendioso, prolongado, suscitando a questão da propagação da resistência microbiana em ambientes hospitalares.

Neste cenário, quase um em cinco dos pacientes em cuidados de longa permanência são colonizados por enterobactérias ESBL. E o que se observa é que alguns fatores estão implicados na colonização, entre os quais: uso recente de antibióticos (últimos seis meses), hospitalização prévia (últimos 2,5 anos), procedimentos invasivos, colonização prévia por ESBL, história de infecção de trato urinário e uso de cateter urinário.<sup>25</sup>

Do exposto, fica clara a necessidade de políticas de uso racional de antibióticos e da adoção das medidas de precaução de contato, sobretudo no HUGV, pois a microbiota da instituição com índice geral de ESBL de 39,34% reflete microbiota selecionada e mais resistente.

## CONFLITOS DE INTERESSE

As autoras declaram não haver conflitos de interesse.

## CONTRIBUIÇÃO DAS AUTORAS

As outras delinearam, analisaram e redigiram o artigo de revisão e aprovaram a versão final para a publicação, sendo responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantia de precisão e integridade.

## REFERÊNCIAS

1. Hawser SP, Badal RE, Bouchillon SK, et al. Susceptibility of gram-negative aerobic bacilli from intra-abdominal pathogens to antimicrobial agents collected in the United States during 2011. *J Infect* 2014;68(1):71-6. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.001
2. Zilberberg MD, Shorr AF. Secular trends in gram-negative resistance among urinary tract infection hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(9):940-6. doi: 10.1086/671740
3. Shahid M, Malik A, Akram M, et al. Prevalent phenotypes and antibiotic resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at an Indian tertiary care hospital: plasmid-mediated cefoxitin resistance. *Int J Infect Dis* 2008;12(3):256-64. doi: 10.1016/j.ijid.2007.08.008
4. Terlizzi, ME, Gribaudo G, Maffei ME. UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol* 2017; 8: 1566. doi: 10.3389/fmicb.2017.01566
5. Chong Y, Shimoda S, Shimono N. Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Genet Evol* 2018;61:185-188. doi: 10.1016/j.

- meegid.2018.04.005
6. Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 1998;11(4):589-603. doi: 10.1128/CMR.11.4.589
  7. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed. CLSI Supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
  8. Vaz TMI, Fernandes AS, Frigatto EAM. Módulo 2: Gram-negativos Fermentadores, In: Machado, AMO, et al. Boas Práticas em Microbiologia Clínica. 1ª Edição. 2008. Organização Pan-Americana da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública – CGLAB/SVS/MS e Laboratório Central do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo.
  9. Gales AC, Frigatto EAM, Andrade SS. Módulo 5: Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos, In: Machado AMO, et al. Boas Práticas em Microbiologia Clínica. 1ª Edição. 2008. p.1-39. Organização Pan-Americana da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública–CGLAB/SVS/MS e Laboratório Central do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo.
  10. Drieux I, Brossier F, Sougakoff W, et al. Phenotypic detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide. Clinical Microbiology and Infection 2008;14(Suppl 1):90-103. doi: org/10.1111/j.1469-0691.2007.01846.x
  11. Curello J, MacDougall C. Beyond Susceptible and Resistant, Part II: Treatment of Infections Due to Gram-Negative Organisms Producing Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: JPPT 2014;19(3): 156-164. doi: 10.5863/1551-6776-19.3.156
  12. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. Curr Issues Mol Biol 2015;17:11-21. doi: 10.21775/cimb.017.011
  13. Doi Y, Ioyleya A, Bonomo RA. The ecology of extend-spectrum  $\beta$ -Lactamases (ESBL) in the developed world. J Travel Med 2017; 24(suppl-1):S44-S51. doi: 10.1093/jtm/taw102
  14. Zamparette CP. Determinação fenotípica e genotípica de beta-lactamases de espectro estendido em Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae e Enterobacter spp. de pacientes internados no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC) [dissertação]. Florianópolis (SC): Universidade Federal de Santa Catarina; 2014. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/123391>
  15. Nagai ACS, Pizzolitto EL, Bruno GSB, et al. ACT. Detecção de Klebsiella pneumoniae e E coli produtoras de enzimas de espectro ampliado (ESBL). Rev. Ciên. Farm. Básica Apl 2016; 37. Disponível em: <http://seer.fcfar.unesp.br/rcfba/index.php/rcfba/article/view/374>
  16. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva: World Health Organization; 2014. 257 p. Disponível em: <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>
  17. Lago, A et al. Enterobactérias produtoras de ESBL em Passo Fundo, estado do Rio Grande do Sul. Rev. Soc. Med. Trop 2010;43(4):430-434. doi: 10.1590/S0037-86822010000400019
  18. Braoios, A. Incidência de Klebsiella pneumoniae e Escherichia coli produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) em um hospital universitário. Colloquium Vitae. ISSN: 1984-6436;1(2):109-116. Recuperado de <http://journal.unoeste.br/index.php/cv/article/view/174>. doi: 10.5747/cv.2009.v01.n2.v016
  19. Ferreira CM, Ferreira WA, Almeida NCOS, et al. Extended-spectrum beta-lactamase producing bacteria isolated from hematologic patients in Manaus, State of Amazonas, Brazil. Brazilian Journal of Microbiology 2011;42(3):1076-1084. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3768795/>
  20. Chaudhary P, Bhandari D, Thapa K, et al. Prevalence of Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing Klebsiella Pneumoniae Isolated From Urinary Tract Infected Patients. J Nepal Health Res Counc 2016;14(33):111-115. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27885293>
  21. Al Yousef SA, Younis S, Farrag E, et al. Clinical and Laboratory Profile of Urinary Tract Infections Associated with Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Ann Clin Lab Sci 2016;46(4):393-400. Disponível em: <http://www.annclinlabsci.org/content/46/4/393.long>
  22. Rubio-Perez I, Martin-Perez E, Domingo-García D, et al. Specific Clinical Profile and Risk Factors for Mortality in General Surgery Patients with Infections by Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria. Surgical Infect 2017;18(5):625-633. doi: 10.1089/sur.2016.255
  23. Islam TA, Shamsuzzaman SM. Isolation of Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase Producing Gram Negative Bacilli from Wound Swab with Their Antimicrobial Susceptibility Pattern. Mymensingh Med J 2016;25(4):710-716. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27941735>
  24. Takesue Y, Kusachi S, Mikamo H et al. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from surgical site infections in Japan: Comparison of data from nationwide surveillance studies conducted in 2010 and 2014-2015. J Infect Chemother 2017;23(6):339-348. doi: 10.1016/j.jiac.2017.03.010
  25. Flokas ME, Alevizakos M, Shehadeh F, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae colonisation in long-term care facilities: a systematic review and meta-analysis. J Antim Agents 2017;50(5):649-656. doi: 10.1016/j.jantimicag.2017.08.003