

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE
ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE BETALACTAMASE DE ESPECTRO
ESTENDIDO (ESBL) ISOLADAS EM HEMOCULTURAS DE PACIENTES NA
CIDADE DE PARNAÍBA, PIAUÍ**

**EVALUATION OF THE RESISTANCE PROFILE TO ANTIMICROBIAL OF
ENTEROBACTERIACEAE PRODUCING EXTENDED SPECTRUM BETA-
LACTAMASE (ESBL) ISOLATED FROM BLOOD CULTURE OF PACIENTS IN THE
CITY OF PARNAÍBA, PIAUÍ**

Miguel Araújo Rios Neto¹; Margarete Teresa Gottardo de Almeida²

¹ Biomédico, Pós-Graduando “Lato-Sensu” em Microbiologia Clínica – Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto – SP.

² Bióloga, Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), Professora Adjunto da FAMERP, docente e orientadora do Programa de Pós Graduação da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, docente e coordenadora do curso de Microbiologia Clínica da Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto – SP.

RESUMO

As enterobactérias são comumente isoladas em amostras na rotina laboratorial por causarem diversas infecções, as quais podem ser tratadas com antibióticos da classe dos betalactâmicos. O uso empírico e indiscriminado desta classe de medicamento fez com que as enterobactérias desenvolvessem resistência por meio da produção da enzima betalactamase. Desta forma, o presente estudo visou detectar a prevalência de enterobactérias produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL) isoladas em amostras de hemocultura, além de avaliar seu perfil de resistência frente aos antimicrobianos. Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo transversal, onde foram analisados resultados de exames de hemocultura, assim como os resultados dos antibiogramas de bactérias isoladas no sangue de pacientes em um laboratório particular da cidade de Parnaíba, Piauí, no período de janeiro de 2014 a agosto de 2018. Os dados obtidos foram analisados estatisticamente através do software SPSS 16.0. Foram analisados os exames de hemocultura que apresentaram crescimento bacteriano, totalizando 227 resultados. Foram detectadas 144 (63,4%) enterobactérias dos isolados, sendo *Klebsiella sp.* a espécie mais prevalente com 79 (54,9%) amostras. Dentre as 144 enterobactérias, 35 (24,3%) apresentaram produção de ESBL, sendo que 30 (85,7%) destas correspondiam à espécie *Klebsiella sp.* e 3 (8,6%) eram *Enterobacter sp.* Foram observadas altas taxas de sensibilidade frente aos antibióticos da classe dos carbapenêmicos. Por outro lado, foram observados altos índices de resistência para as classes de betalactâmicos,

monobactâmicos, cefalosporinas, fluoroquinolonas, sulfonamidas e aminoglicosídeos. Desta forma, estudos como este mostram-se relevantes, uma vez que direcionam a antibioticoterapia, traçando perfis de sensibilidade e detectando possíveis resistências bacterianas.

Palavras-chave: Hemocultura, ESBL, Resistência Bacteriana.

ABSTRACT

Enterobacteria are commonly submitted to routine series of laboratory tests for different types of infections, but can also be treated with beta-lactam antibiotics. The empirical and indiscriminate use of this class of drugs caused the metabolism to be developed through the production of the enzyme beta-lactamase. In this way, the present study aimed to detect the prevalence of ESBL-producing enterobacteria isolated from blood culture samples, as well as evaluating their antimicrobial resistance profile. This is a retrospective cross-sectional epidemiological study, where the results of blood culture examinations were analyzed, as well as the results of antibiograms of bacteria isolated from the blood of patients in a private laboratory in the city of Parnaíba, Piauí, from January 2014 to August 2018. The data obtained were statistically analyzed using SPSS 16.0 software. Blood culture exams that presented bacterial growth were analyzed, totaling 227 results. Among the 144 enterobacteria, 35 (24.3%) presented ESBL production, and 30 (85.7%) of these were *Klebsiella* sp. and 3 (8.6%) were *Enterobacter* sp. High sensitivity to antibiotics of the carbapenem class has been observed. On the other hand, high levels of resistance were observed for the classes of beta-lactams, monobactams, cephalosporins, fluoroquinolones, sulfonamides and aminoglycosides. In this way, studies such as this show to be relevant, since they direct antibiotic therapy, tracing sensitivity profiles and detecting possible bacterial resistance.

Keywords: Blood Culture, ESBL, Bacterial Resistance.

1. INTRODUÇÃO

Algumas bactérias da família *Enterobacteriaceae* são comumente encontradas em amostras na rotina laboratorial por causarem com frequência infecções variadas em humanos. De forma geral, as infecções causadas por essas bactérias podem ser tratadas com antibióticos da classe dos betalactâmicos, por apresentarem eficácia significativa e baixa toxicidade ao organismo. Entretanto, o uso indevido e indiscriminado desta classe de medicamento fez com que algumas enterobactérias desenvolvessem resistência microbiana por meio da produção da enzima betalactamase e consequente perda de utilidade terapêutica. Uma vez produzida pela bactéria, a betalactamase tem a capacidade de hidrolisar a estrutura do anel betalactâmico, tornando os fármacos ineficazes (KONG et al., 2010; MARTINS; PICOLI, 2011).

As betalactamases são enzimas produzidas por certas espécies de bactérias que tem a capacidade de conferir resistência a alguns antimicrobianos por facultar a quebra do anel

betalactâmico dos mesmos. O desenvolvimento de betalactamases de espectro estendido (ESBL) por bactérias comuns em comunidade representa um empecilho atual no que diz respeito à terapia com antibióticos betalactâmicos (SEKAR; SHANTHI, 2009).

As espécies pertencentes às enterobactérias desenvolveram, a partir de mutações em genes plasmidiais, as enzimas ESBL (MARTINS; PICOLI, 2011). Estas possuem atividade hidrolítica contra penicilinas, cefalosporinas de amplo espectro e monobactâmicos, sendo bloqueadas por compostos conhecidos como inibidores de betalactamases. A localização plasmidial desse gene de resistência facilita a sua disseminação entre as bactérias gram negativas, principalmente as enterobactérias, pelo processo de conjugação. Os plasmídeos que possuem genes de resistência a uma droga, em sua maioria, conferem resistência a outras classes antimicrobianas como as quinolonas e os aminoglicosídeos e por isso, cepas produtoras de ESBL tendem a ser multirresistentes (LAGO et al., 2010).

Esse tipo de resistência microbiana resulta na ineficiência do tratamento que frequentemente leva a complicações, aumentando tanto as taxas de mortalidade como a disseminação de micro-organismos multirresistentes, principalmente em ambiente hospitalar (KONG et al., 2010; MARTINS; PICOLI, 2011)

O aumento dos casos de resistência bacteriana torna-se ainda mais alarmante pois cada vez mais um maior número de bactérias vem desenvolvendo a produção de ESBL, que conferem sobrevivência a uma faixa de antibióticos betalactâmicos de maior espectro. O diagnóstico adequado dessas infecções é considerado um obstáculo, devido ao fato de existir uma variedade de fenótipos da enzima ESBL que conferem afinidade da enzima a uma ou outra droga alvo. Adicionalmente, as bactérias produtoras de ESBL podem apresentar susceptibilidade à determinada classe de betalactâmico em específico (MARTINS; PICOLI, 2011).

Desta forma, se faz necessário o conhecimento do perfil dos micro-organismos envolvidos nas infecções, assim como o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos dos mesmos, por meio da realização de estudos e pesquisas epidemiológicas para a identificação do uso indiscriminado de antimicrobianos e desenvolvimento de medidas que visem a conscientização da população e o controle da disseminação da resistência microbiana (LAGO et al., 2010; TAVARES; SÁ, 2014).

Nos últimos anos, houve um aumento significativo do aparecimento de bactérias resistentes nos casos de infecção sanguínea na comunidade, o que torna o presente estudo

fundamental na busca pelo conhecimento desses micro-organismos e direcionamento do tratamento (LAGO et al., 2010).

Desta forma, o presente estudo visou detectar a prevalência de enterobactérias produtoras de ESBL isoladas em amostras de hemocultura na cidade de Parnaíba, no período de janeiro de 2014 a agosto de 2018, além de avaliar seu perfil de resistência frente aos antimicrobianos.

2. MATERIAIS E MÉTODO

Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo transversal, onde foram analisados resultados de exames de hemocultura, assim como os resultados dos antibiogramas de bactérias isoladas no sangue de pacientes em um laboratório particular da cidade de Parnaíba, Piauí. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Piauí, Campus Ministro Reis Veloso (CAAE: 66139617.4.0000.5669).

Após a análise do banco de dados de um laboratório particular, foram obtidas informações referentes aos exames de hemocultura e antibiograma como idade e sexo do paciente, micro-organismo isolado, resultado do teste de susceptibilidade aos antimicrobianos e resultado do teste de disco aproximação para detecção fenotípica de ESBL. Foram incluídos resultados positivos de hemoculturas realizadas no período de janeiro de 2014 a agosto de 2018. O laboratório particular que aceitou participar do presente estudo assinou o termo de anuência, permitindo a obtenção e análise de dados dos resultados dos exames. A identidade dos pacientes foi preservada durante todo o período de realização do estudo.

Os dados obtidos relativos à idade, sexo, micro-organismos isolados, perfil de susceptibilidade e produção de ESBL foram analisados estatisticamente através do software SPSS 16.0.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados os exames de hemocultura que apresentaram crescimento bacteriano em um laboratório clínico particular da cidade de Parnaíba, Piauí, totalizando 227 resultados. A idade dos pacientes os quais realizaram este exame variou de < 1 ano de idade a 97 anos (média de idade \pm 21,08 anos). Em relação ao sexo, 119 (52,4%) eram pacientes do sexo masculino e 108 (47,6%) eram do sexo feminino.

A família *Enterobacteriaceae* foi detectada em 144 (63,4%) das culturas, sendo *Klebsiella sp.* a espécie mais prevalente e identificada em 79 (54,9%) amostras. *Escherichia coli* foi detectada em 25 (17,4%) hemoculturas, seguida por *Enterobacter sp.*, observada em 14 amostras (9,7%). Nas 83 (36,6%) hemoculturas restantes foram identificadas outras espécies bacterianas (Tabela 1).

A produção de ESBL foi detectada em 35 (24,3%) das enterobactérias isoladas, sendo que 30 (85,7%) destas correspondiam a espécie *Klebsiella sp.* e 3 (8,6%) eram *Enterobacter sp.* A idade dos pacientes que apresentaram enterobactéria ESBL positiva variou de < 1 ano de idade a 83 anos (média de idade \pm 11,23 anos). A Tabela 2 compara o perfil de susceptibilidade e resistência aos antimicrobianos das bactérias ESBL positivas e negativas. Para as bactérias ESBL positivas foi observada sensibilidade frente aos antibióticos da classe dos carbapenêmicos, sendo esta de 91,4% (n=32) para o imipenem e 97,1% (n=34) para meropenem. A sensibilidade detectada para a fluoroquinolona, ciprofloxacina, foi de 68,6% (n=24).

As bactérias ESBL positivas apresentaram resistência para os betalactâmicos, sendo 74,3% (n=26) para a amoxicilina e no caso dos monobactâmicos como o aztreonam, 82,9% (n=29) das amostras apresentaram resistência. Ainda foi observada resistência bacteriana para os antimicrobianos das classes das cefalosporinas de primeira, terceira e quarta geração, sendo detectada em 80,0% (n=28) das amostras para a ceftazidima, em 94,3% (n=33) das amostras para a ceftriaxona, em 94,1% (n=34) para a cefotaxima e em 65,7% (n=23) para cefepime. Para as sulfonamidas (sulfametoxazol/trimetoprim), a taxa de resistência detectada foi de 74,3% (n=26) (Tabela 2).

Na avaliação, para o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos das enterobactérias não produtoras de ESBL foram observados altos índices de sensibilidade frente aos antibióticos da classe dos carbapenêmicos, sendo de 87,2% (n=95) para o meropenem e 86,2% (n=94) para imipenem. Em relação ao grupo dos aminoglicosídeos, a susceptibilidade encontrada foi de 74,3% (n=81) para ampicacina. O perfil para as cefalosporinas de primeira, terceira e quarta geração das enterobactérias ESBL negativas foi maior para a ceftazidima (64,2%; n=70) e 61,5% (n=67) para cefepime do que aquele detectado para as amostras ESBL positivas (2,9%; n=1 e 14,3%; n=5, respectivamente). A sensibilidade detectada para as fluoroquinolonas como a ciprofloxacina foi de 76,1% (n=83).

Os maiores índices de resistência antimicrobiana das enterobactérias ESBL negativas foram as sulfonamidas (sulfametoxazol/trimetoprim) com 56,9% (n=62), a gentamicina 46,8% (n=51), a cefotaxima 42,2% (n=46) e a ceftriaxona 39,4% (n=43) (Tabela 2).

Um total de 659 amostras de enterobactérias isoladas de diferentes espécimes foram avaliados por Abreu et al (2011) na cidade de São Luís, Nordeste do Brasil, dos quais 125 (19%) eram produtores de ESBL, sendo *K. pneumoniae* a espécie mais prevalente, detectada em 50,4% (n=63) dos isolados.

Em outro estudo, Seki et al (2013) detectaram a prevalência de bactérias produtoras de ESBL em 93 (40,2%) de 231 isolados de enterobactérias provenientes de amostras de sangue, recuperados de pacientes internados da clínica geral em enfermarias e unidades de terapia intensiva no Rio de Janeiro, sendo a *K. pneumoniae* a espécie mais prevalente.

No presente estudo, a prevalência de enterobactérias produtoras de ESBL foi 24,3% (n=35). *Klebsiella* sp. foi a principal espécie produtora de betalactamase, correspondendo a 85,7% (n = 30). Corrobora-se com os dados apresentados por Tuon et al (2011), na cidade de Curitiba, Brasil, cujo estudo demonstrou uma prevalência de 60,6% (n=63) de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL em pacientes adultos com bacteremia.

A detecção de enterobactérias ESBL positivas em hemoculturas está relacionada a maiores taxas de mortalidade e estudos mostram que essas bactérias são a principal causa de septicemia em hospitais brasileiros (SHAIKH et al., 2015). Como a *K. pneumoniae* é uma das principais causas de infecções nosocomiais, as altas taxas de produção de ESBL entre esses grupos de micro-organismos é de grande preocupação. O perfil das espécies produtoras de betalactamase pode diferir tanto geograficamente como também o tipo de paciente infectado (GARCIA et al., 2016; DAT et al., 2017).

Augusti e colaboradores (2007) avaliaram 145 hemoculturas de pacientes do Hospital São Lucas, localizado na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. A prevalência de enterobactérias produtoras de ESBL foi de 51 (35,2%) dos isolados, apresentando taxas elevadas de sensibilidade a imipenem (100%). Corroboram-se os dados com o presente estudo, uma vez que a taxa de sensibilidade dos carbapenêmicos para as enterobactérias ESBL positivas foram de 32 (91,4%) para imipenem e 34 (97,1) para meropenem.

Os carbapenêmicos demonstraram maior eficácia contra os isolados produtores de ESBL, considerando-se mais efetivo para o tratamento devido à indução de uma bacteriólise rápida, baixos níveis de liberação de endotoxinas e estabilidade à hidrólise por ESBL. (SAHLY et al., 2004; ZAOUTIS et al., 2005).

Neste estudo, as taxas de resistência para gentamicina atingiram 91,4% para enterobactérias produtoras de ESBL, enquanto para as não produtoras de ESBL, a resistência detectada foi de 46,8%. Estes resultados merecem atenção, uma vez que o alto nível de resistência a múltiplos antimicrobianos limita opções de tratamento para infecções da corrente sanguínea.

No estudo de Tragante e colaboradores (2008), onde foram analisadas cepas de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL isoladas de hemoculturas de recém-nascidos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, apresentaram 85,7% de resistência à gentamicina, 28,6% à cefotaxima e ceftazidima e 13,4% à amicacina. Tal padrão de resistência dos produtores de ESBL também foi observado por outros pesquisadores (JAIN; MONDAL, 2007). No presente estudo, corroboram-se os dados referentes à resistência a gentamicina, porém foram analisadas taxas superiores de resistência para cefotaxima, ceftazidima e amicacina (Tabela 2).

Alguns estudos demonstraram um aumento das taxas de resistência à ceftriaxona e uma crescente detecção de ESBL na América Latina. (GARCIA et al., 2016; VILLEGAS; BLANCO, 2011). Essa situação pode ser uma consequência de múltiplos fatores, como o uso indiscriminado de cefalosporinas para infecções comuns, assim como a limitação das medidas de controle à infecção para reduzir a transmissão de resistência aos micro-organismos. No presente estudo, a taxa de resistência à ceftriaxona das enterobactérias produtoras de ESBL foi de (94,3%), enquanto a resistência das enterobactérias não produtoras tiveram 39,4% dos isolados.

Tabela 1 – Prevalência dos micro-organismos isolados em hemoculturas (n=227).

Microrganismo isolado	Número de amostras	(%)
<i>Klebsiella sp.</i>	79	34,8
<i>Staphylococcus sp.</i>	68	30
<i>Escherichia coli</i>	25	11
<i>Enterobacter sp.</i>	14	6,2
<i>Serratia sp</i>	12	5,3
<i>Acinetobacter sp.</i>	8	3,5
<i>Hafnia alvei</i>	8	3,5
<i>Enterococcus sp.</i>	5	2,2
<i>Proteus mirabilis</i>	3	1,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0,9
<i>Citrobacter sp</i>	2	0,9
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	0,4
Total	227	100

Tabela 2 - Comparação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos das bactérias ESBL positivas (n=35) e das bactérias não produtoras de ESBL (n=109).

Antimicrobiano	Perfil de susceptibilidade microbiana							
	Sensível N(%)		Resistente N (%)		Intermediário N (%)		Não aplicável N (%)	
	ESBL+	Não-ESBL	ESBL+	Não-ESBL	ESBL+	Não-ESBL	ESBL+	Não-ESBL
Amoxicilina	-	40 (36,7)	26 (74,3)	34 (31,2)	-	5 (4,6)	9 (25,7)	30 (27,5)
Ampicilina	-	4 (3,7)	4 (11,4)	36 (33,0)	-	-	31 (88,6)	102 (93,6)
Aztreonam	1 (2,9)	61 (56,0)	29 (82,9)	42 (38,5)	4 (11,4)	-	1 (2,9)	6 (5,5)
Cefepime	5 (14,3)	67 (61,5)	23 (65,7)	33 (30,3)	6 (17,1)	3 (2,8)	1 (2,9)	6 (5,5)
Cefotaxima	-	55 (50,5)	34 (97,1)	46 (42,2)	-	1 (0,9)	1 (2,9)	7 (6,4)
Cefoxitina	1 (2,9)	4 (3,7)	1 (2,9)	3 (2,8)	-	-	33 (94,3)	102 (93,6)
Ceftazidima	1 (2,9)	70 (64,2)	28 (80,0)	32 (29,4)	6 (17,1)	3 (2,8)	-	4 (3,7)
Ceftriaxona	-	56 (51,4)	33 (94,3)	43 (39,4)	-	2 (1,8)	2 (5,7)	8 (7,3)
Imipenem	32 (91,4)	94 (86,2)	-	11 (10,1)	1 (2,9)	4 (3,7)	2 (5,7)	-
Meropenem	34 (97,1)	95 (87,2)	-	10 (9,2)	-	-	1 (2,9)	4 (3,7)
Ciprofloxacina	24 (68,6)	81 (74,3)	8 (22,9)	21 (19,3)	2 (5,7)	5 (4,6)	1 (2,9)	2 (1,8)
Levofloxacina	-	11 (10,1)	1 (2,9)	2 (1,8)	-	-	34 (97,1)	96 (88,1)
Amicacina	21 (60,0)	81 (74,3)	14 (40,0)	21 (19,3)	-	5 (4,6)	-	2 (1,8)
Gentamicina	3 (8,6)	55 (50,5)	32 (91,4)	51 (46,8)	-	3 (2,8)	-	-
Sulfametoxazol/trimetoprim	8 (22,9)	45 (41,3)	26 (74,3)	62 (56,9)	-	-	1 (2,9)	2 (1,8)

4. CONCLUSÃO

O uso empírico e indiscriminado de betalactâmicos fez com que as enterobactérias desenvolvessem resistência por meio da produção da enzima betalactamase, em específico, a betalactamase de espectro estendido (ESBL).

A família *Enterobacteriaceae* foi detectada em 63,4% das hemoculturas, sendo *Klebsiella* sp. a espécie mais prevalente e identificada em 79 (54,9%) amostras. Observa-se a produção de ESBL em 24,3% das enterobactérias isoladas, sendo que 85,7% destas correspondiam a espécie *Klebsiella* sp. Foram detectadas altas taxas de sensibilidade frente aos antibióticos da classe dos carbapenêmicos. Por outro lado, altos índices de resistência para as classes de betalactâmicos, monobactâmicos, cefalosporinas, fluoroquinolonas, sulfonamidas e aminoglicosídeos foram observados.

Assim, estudos como este mostram-se relevantes, uma vez que direcionam a antibioticoterapia, traçando perfis de sensibilidade e detectando possíveis resistências bacterianas.

REFERÊNCIAS

ABREU, Afonso Gomes et al. Nosocomial infection and characterization of extended-spectrum β -lactamases-producing Enterobacteriaceae in Northeast Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 4, p. 441-446, 2011.

AUGUSTI, Gustavo Rossini; SUPERTI, Silvana; ZAVASCKI, Alexandre Prehn. Prevalência de produção de beta-lactamases de espectro estendido em bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. **Scientia Medica**, v. 17, n. 4, p. 192-196, 2007.

DAT, Vu Quoc et al. Bacterial bloodstream infections in a tertiary infectious diseases hospital in Northern Vietnam: a etiology, drug resistance, and treatment outcome. **BMC infectious diseases**, v. 17, n. 1, p. 493, 2017.

GARCÍA, Coralith et al. Molecular characterization of extended-spectrum β -lactamase-producer *Klebsiella pneumoniae* isolates causing neonatal sepsis in Peru. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 94, n. 2, p. 285-288, 2016.

JAIN, Amita; MONDAL, Rajesh. Prevalence & antimicrobial resistance pattern of extended spectrum b-lactamase producing Klebsiella spp isolated from cases of neonatal septicaemia. **Indian Journal of Medical Research**, v. 125, n. 1, p. 89, 2007.

KONG, KOK-FAI; SCHNEPER, Lisa; MATHEE, Kalai. Beta-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. **Apmis**, v. 118, n. 1, p. 1-36, 2010.

LAGO, Aldalise; FUENTEFRIA, Sergio Roberto; FUENTEFRIA, Daiane Bopp. Enterobactérias produtoras de ESBL em passo fundo, estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 4, p. 430-4, 2010.

MARTINS, Alessander Costa; PICOLI, Simone Ulrich. Métodos alternativos para detecção de betalactamase de espectro estendido em Escherichia coli e Klebsiella pneumoniae. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 4, p. 421-426, 2011.

SAHLY, H. et al. Increased serum resistance in Klebsiella pneumoniae strains producing extended-spectrum β -lactamases. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 48, n. 9, p. 3477-3482, 2004.

SEKAR, U.; SHANTHI, M. The expanding family of beta-lactamases. **J Acad Clin Microbiol**, v. 11, n. 2, p. 72-86, 2009.

SEKI, Liliane Miyuki et al. Molecular epidemiology of CTX-M producing Enterobacteriaceae isolated from bloodstream infections in Rio de Janeiro, Brazil: emergence of CTX-M-15. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 6, p. 640-646, 2013..

SHAIKH, Sibghatulla et al. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. **Saudi journal of biological sciences**, v. 22, n. 1, p. 90-101, 2015.

TAVARES, Inês Vilas-Boas; SÁ, Armando Brito de. Perfil de prescrição de antimicrobianos para as infecções do tracto urinário nos cuidados de saúde primários. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 30, n. 2, p. 85-100, 2014.

TRAGANTE, Carla Regina et al. Prevalência de sepse por bactérias Gram negativas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 26, n. 1, p. 59-63, 2008.

TUON, Felipe Francisco et al. Klebsiella ESBL bacteremia-mortality and risk factors. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 6, p. 594-598, 2011.

VILLEGAS, Maria Virginia et al. Increasing prevalence of extended-spectrum-betalactamase among Gram-negative bacilli in Latin America: 2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 34-39, 2011.

ZAOUTIS, Theoklis E. et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species in children. **Pediatrics**, v. 115, n. 4, p. 942-949, 2005.