
**AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA
ASSOCIADA EM ISOLADOS CLÍNICOS
DE *Klebsiella* SPP, *Escherichia coli*, *Enterobacter* SPP
EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE GOIÂNIA, GO-BRASIL**

Cláudia Castelo Branco Artiaga Kobayashi ^{1e2}, Geraldo Sadoyama ¹ e José Daniel Gonçalves Vieira ¹

RESUMO

A determinação do nível de resistência em patógenos bacterianos associada a várias classes de drogas tem grande importância, especialmente para auxiliar nos protocolos terapêuticos. Entre janeiro de 2006 e dezembro de 2008, foi realizada uma análise retrospectiva de dados de suscetibilidade *in vitro* para uma ampla variedade de antimicrobianos com o fim de quantificar a resistência associada a um antimicrobiano na presença e ausência de resistência a outros em isolados de *Escherichia coli* (n = 515), *Klebsiella* spp (n = 653) e *Enterobacter* spp (n = 507). Entre os isolados de *Klebsiella* spp e *E. coli*, produtores de ESBL (54,7% - 357/653 e 15,3% - 79/515, respectivamente), foram observadas significantes taxas de resistência associada aos antimicrobianos não relacionados – aminoglicosídeos, ciprofloxacina e sulfametoxazol-trimetoprim. A resistência de *Enterobacter* spp à cefepima foi associada com um marcante aumento na resistência a todos os outros agentes testados (superior a 80%), exceto à ampicilina-sulbactam (58,7%). Estes dados claramente indicam que a resistência associada não é limitada a uma combinação de uma droga em particular, mas é um evento geral que demonstra a necessidade de maior cautela com relação à terapia empírica, uma vez que é um problema clínico relevante com relação às opções terapêuticas que são afetadas pela presença de resistência associada a drogas não relacionadas.

DESCRITORES: *Klebsiella* spp. *Escherichia coli*. *Enterobacter* spp. Resistência antimicrobiana associada.

INTRODUÇÃO

A resistência aos antimicrobianos tem aumentado drasticamente nos últimos anos (15). Seu principal impacto clínico está relacionado a falha no tratamento empírico, o que reflete no aumento da mortalidade, especialmente em

-
- 1 Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.
 - 2 Hospital de Urgências de Goiânia, Goiás, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. José Daniel Gonçalves Vieira, Laboratório de Bacteriologia Médica, Sala 418, IPTSP/UFG, Rua 235 s/n, Setor Universitário, CEP 74605-050, Goiânia, Brasil.

Recebido para publicação em: 8/4/2009. Revisto em: 14/7/2009. Aceito em: 10/8/2009.

infecções graves (11). O elevado nível de patógenos resistentes entre pacientes hospitalizados está intimamente associado à utilização excessiva de antimicrobianos (2). A contínua pressão seletiva exercida por antimicrobianos, particularmente compostos β -lactâmicos, é fator de risco para a seleção de cepas resistentes, incluindo enterobactérias produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL) (5,25). Logo, tem grande importância a escolha do tratamento empírico, levando-se em consideração não só o reconhecimento dos prováveis patógenos, mas, sobretudo, dos resultados do perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos. Este trabalho teve como objetivo, portanto, verificar a associação da resistência de isolados da família *Enterobacteriaceae* com diferentes agentes antimicrobianos utilizados no hospital. Isso servirá de auxílio nos protocolos terapêuticos empíricos, principalmente em situações nas quais haja elevados níveis de resistência associada e, conseqüentemente, menor chance de uma terapia empírica efetiva.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva de dados relacionados a testes de suscetibilidade antimicrobiana dos isolados de *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp e *Escherichia coli*, no período compreendido entre janeiro de 2006 e dezembro de 2008.

Amostras clínicas provenientes do mesmo paciente (mesma espécie e perfil de suscetibilidade) foram excluídas da investigação. Este estudo foi conduzido em um hospital público de Goiânia, referência em urgência e emergência. Este hospital possui as seguintes características: 215 leitos, sendo 26 de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), 32 de Clínica Médica, 34 de Clínica Cirúrgica, 60 de Traumatologia, 16 de Enfermaria Masculina, 8 de Enfermaria Feminina, 07 de Enfermaria Pediátrica, 6 de Unidade de Emergência, 14 de Unidade de Cuidados Intermediários de Clínica e 12 de Unidade de Cuidados Intermediários de Trauma, com atendimento de população tanto adulta como pediátrica.

A identificação inicial destes microrganismos foi realizada com a utilização de métodos morfológicos e bioquímicos convencionais, de acordo com o Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde (20). Todos os testes de suscetibilidade foram realizados pelo método de disco-difusão, segundo normas padronizadas pelo documento M2-A8, suplementado pelo M100-S17 do National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)/ Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) (6, 26). As cepas de *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp que apresentaram zonas de diâmetro ≤ 22 mm (ceftazidima), e/ou ≤ 25 mm (ceftriaxona) e/ou ≤ 27 mm (cefotaxima e aztreonam) foram encaminhadas ao teste confirmatório. O teste para detecção de ESBL foi realizado segundo o método de Jarlier et al. (14), conhecido como teste de aproximação dos discos. Consistiu na utilização de disco de amoxicilina-ácido clavulânico no centro e, lateralmente a este, discos de cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima e aztreonam

a uma distância de 20mm, centro a centro, em relação à amoxicilina-ácido clavulânico após inoculação da suspensão dos microrganismos ajustada na escala 0,5 de McFarland em uma placa de ágar Mueller Hinton. A presença de ESBL foi indicada pela detecção do aumento ou distorção da zona de diâmetro ao redor do oximino-beta-lactâmico (*ghost zone* ou zona fantasma), após um período de 18 a 24 horas de incubação em temperatura de 35°C.

Todos os isolados foram categorizados para suscetibilidade aos seguintes agentes antimicrobianos sugeridos pelo documento mencionado: cefotaxima – CTX (30 µg), ceftriaxona – CRO (30 µg), ceftazidima – CAZ (30 µg), cefepima – CPM (30 µg), aztreonam – ATM (30 µg), imipenem – IMP (10 µg), meropenem – MER (10 µg), ampicilina-sulbactam – ASB (10/10 µg), norfloxacin – NOR (10 µg), ciprofloxacina – CIP (5 µg), levofloxacina – LVX (5 µg), sulfametoxazol-trimetoprim – SUT (23,75/1,25 µg), gentamicina – GEN (10 µg) e amicacina – AMI (30 µg). O controle de qualidade foi realizado por meio de testes com cepas padrão de *K. pneumoniae* ATCC 700603 e *E. coli* ATCC 25922.

Para cada espécie, a resistência antimicrobiana a uma droga foi calculada na presença e ausência de resistência a outra droga analisada. A análise da resistência associada foi feita com a ajuda de tabelas de contingência do tipo 2x2, sendo a resistência a um determinado antimicrobiano comparada com a resistência ou sensibilidade aos outros antimicrobianos. Para o cálculo da taxa de resistência, o número de isolados intermediários e resistentes foi dividido pelo total de isolados (17). Resistência cruzada foi definida como a resistência aumentada a dois ou mais antimicrobianos dentro da mesma classe em razão de um mecanismo comum; considerou-se associada a resistência aumentada a duas ou mais drogas de distintas classes, devida a mecanismos diferentes (16).

A resistência associada foi quantificada calculando-se o RR (risco relativo) de acordo com Wimmerstedt e Kahlmeter (35), com diferenças significantes quando $p < 0,05$. Para o teste χ^2 ou Exato de Fisher, foi utilizado o *software* EpiInfo v. 2000, CDC (8).

RESULTADOS

Do total de 1.675 bactérias isoladas, foram analisadas 653 *Klebsiella* spp, 515 *Escherichia coli* e 507 *Enterobacter* spp. Estes microrganismos eram provenientes principalmente dos espécimes clínicos: secreção, incluindo feridas de sítio cirúrgico (641); urina (705); ponta de cateter (73); sangue (61); líquidos corporais (101); fragmentos ósseos (27); secreções do trato respiratório (43); tecido (20) e corpo estranho - próteses, válvulas e parafusos (4).

Dos isolados de *Escherichia coli*, mais de 20% mostraram-se resistentes a cefalosporinas de terceira geração, aztreonam, β -lactâmico associado ao inibidor de β -lactamase (ampicilina + sulbactam) e ciprofloxacina; a resistência a sulfametoxazol-trimetoprim foi a mais comum (39%) (Figura 1). A resistência desta

espécie a um determinado agente mostrou-se mais associada à resistência aumentada a drogas relacionadas, como as do grupo dos β -lactâmicos, das quinolonas e dos aminoglicosídeos. No entanto, foi bastante evidente entre antimicrobianos totalmente não relacionados entre si. Na Tabela 1, estão demonstrados a taxa e o risco relativo de resistência com os perfis de resistência cruzada e associada dos isolados de *Escherichia coli*, tanto sensíveis como resistentes a outros agentes antimicrobianos. A resistência à cefepima ocorreu em 100% dos isolados resistentes à ceftriaxona com um elevado risco relativo (132,7), mas somente em 0,7% das cepas sensíveis. Por outro lado, a resistência à ciprofloxacina foi de 66,7% em isolados resistentes à gentamicina, e de 14,7% em sensíveis. Similarmente, foi verificada uma resistência pronunciada a sulfametoxazol-trimetoprim (maior que 50%) em isolados resistentes a cada droga testada, com uma maior taxa em isolados resistentes à ciprofloxacina (70,1%).

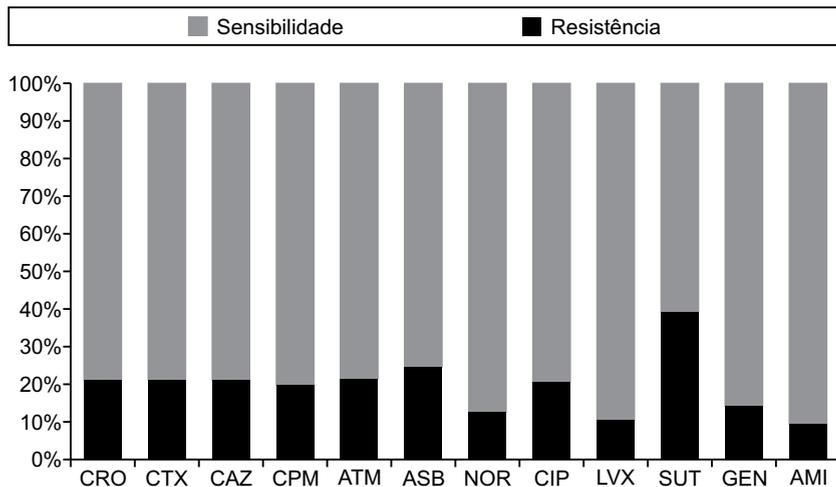


Figura 1. Perfil de suscetibilidade antimicrobiana dos isolados de *Escherichia coli*

Entre os isolados de *Klebsiella* spp, elevado nível de resistência individual foi observado em relação à maioria dos β -lactâmicos, à ciprofloxacina, ao sulfametoxazol-trimetoprim e aos aminoglicosídeos. No entanto, a resistência foi mais acentuada às cefalosporinas e monobactâmicos, variando de 73,0% a 75,5% (Figura 2). As taxas de resistência a estas drogas se revelaram semelhantes quando foram analisados os isolados de *Enterobacter* spp, nos quais também a resistência foi mais comum às cefalosporinas e ao monobactâmico (56,0% a 70,2%), com uma taxa relativamente menor à cefepima (56%) (Figura 3).

Tabela 1. Resistência cruzada e associada em isolados de *Escherichia coli*.

Resistência antimicrobiana na ausência e presença de outras drogas e risco relativo de resistência.

Antimicrobianos/ Susceptibilidade	CRO		CTX		CAZ		CPM		ATM		ASB		NOR		CIP		LVX		SUT		GEN		AMI				
	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%		
R=109 ¹	100,0	NA	100,0	NA	99,1	NA	97,1	NA	98,1	96,6	85,2	2,8	50,0	2,0	41,7	2,3	34,9	2,2	55,0	1,2	45,5	6,4	49,5	7,7	32,7	19,7	
S=405 ²	0	0	0	0	0	0	0	0	1,0	30,3	25,0	18,1	2,3	15,9	2,2	45,5	1,2	45,5	1,2	45,5	1,2	45,5	6,4	49,5	7,7	32,7	19,7
R=109	100,0	NA	100,0	NA	99,1	NA	97,1	NA	98,1	96,9	85,2	2,8	50,0	2	41,7	2,3	34,9	2,2	55,0	1,2	45,5	6,4	49,5	7,7	32,7	19,7	
S=406	0	0	0	0	0	0	0	0	1,0	30,6	25,5	18,4	2,3	15,9	2,2	45,5	1,2	45,5	1,2	45,5	1,2	45,5	6,4	49,5	7,7	32,7	19,7
R=101	100,0	397	100,0	398	100,0	NA	97,1	377,6	0,8	129	86,4	2,8	50,0	1,9	40,4	2,1	33,9	2,1	55,2	1,2	45,7	6,4	50,5	7,8	33,3	19,8	
S=398	0,2	0,002	0,002	0	0,3	0	0,3	0	0,8	31,2	26,1	26,1	2,6	18,0	2,2	16,7	2,0	33,3	2,0	55,3	1,2	45,5	6,7	48,4	7,2	32,3	16,7
R=101	100,0	132,7	100,0	133	99,0	129	100,0	NA	98,0	76,8	83,6	31,5	2,6	48,0	2,2	18,0	2,2	33,3	2,0	55,3	1,2	45,5	6,7	48,4	7,2	32,3	16,7
S=399	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8	0	0	0	1,3	31,5	25,2	25,2	2,6	18,0	2,2	16,7	2,0	33,3	2,0	55,3	1,2	45,5	6,7	48,4	7,2	32,3	16,7
R=108	96,3	188,7	96,3	189,2	97,2	NA	95,1	185	0	NA	81,7	2,6	50,0	2,0	40,4	2,2	33,9	2,0	56,3	1,3	44,6	6,4	49,5	8,7	32,3	19,0	
S=393	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0,5	0	0,5	0	31,9	2,6	24,6	2,0	18,1	2,2	16,5	2,0	56,3	1,3	44,6	6,4	49,5	8,7	32,3	19,0	
R=126	41,6	8,2	41,3	8,1	41,1	8,7	37,2	7,2	39,5	6,1	100,0	NA	43,7	1,6	16,8	1,8	22,1	1,4	69,6	2	35,5	7,0	32,5	4,6	20,5	10,9	
S=177	5,1	5,1	5,1	4,7	4,7	0	5,2	5,2	6,4	0	0	NA	26,5	1,6	16,8	1,8	15,9	1,4	35,5	2	35,5	7,0	32,5	4,6	20,5	10,9	
R=64	42,8	2,1	42,2	2,1	42,2	2,1	40,7	2,0	43,3	2,2	60,9	1,4	100,0	NA	94,3	110	87,1	55,7	67,3	1,8	36,8	8,0	47,3	5,9	23,7	4,0	
S=135	20,0	2,0	20,0	2,0	20,4	2,1	20,0	2,0	20,0	2,2	41,9	0	0	NA	0,8	0,8	1,6	1,6	55,7	1,6	36,8	8,0	47,3	5,9	23,7	4,0	
R=105	38,5	2,4	38,1	2,3	36,5	2,2	35,7	2,2	38,0	2,3	56,4	1,5	98,0	38,9	0	NA	97,8	NA	70,1	1,8	39,6	7,2	47,4	6,6	25,0	6,2	
S=343	16,2	16,2	16,2	23,5	23,5	2,2	16,1	2,2	16,6	2,3	37,1	2,5	2,5	0	0	NA	0	0	39,6	1,8	39,6	7,2	47,4	6,6	25,0	6,2	
R=53	41,5	2,1	41,5	2,1	39,6	2	37,7	1,9	39,6	2	56,2	1,3	96,4	16,1	100,0	176	100,0	NA	63,8	1,5	41,4	8,5	47,0	5,5	24,0	5,4	
S=205	20,0	2,0	20,0	2,0	20,0	2	19,5	2,0	20,2	2	44,8	1,3	6,0	0,6	0,6	0	0	0	41,4	1,5	41,4	8,5	47,0	5,5	24,0	5,4	
R=201	24,5	1,3	24,4	1,3	24,4	1,3	23,7	1,4	25,2	1,4	59,7	2,3	45,8	2,4	34,1	2,7	28,0	2,1	100,0	NA	100,0	21,6	8,5	2,0	12,5	2,2	
S=221	18,1	1,3	18,1	1,3	18,0	1,3	17,3	1,4	17,4	1,4	57,3	2,3	19,3	2,4	12,6	13,5	13,5	2,1	0	NA	100,0	21,6	8,5	2,0	12,5	2,2	
R=73	68,5	5,4	68,5	5,2	68,5	5,3	65,7	5,1	71,0	5,4	78,0	2,2	74,3	3,4	66,7	4,5	58,5	4,5	65,1	1,4	45,0	100,0	NA	NA	54,3	19,6	
S=387	12,7	5,4	13,2	12,8	12,8	5,3	12,8	5,1	13,1	5,4	35,1	2,2	22,0	3,4	14,7	14,7	12,9	4,5	45,0	1,4	45,0	100,0	NA	NA	54,3	19,6	
R=40	85,0	5,2	85,0	5,2	85,0	5,2	82,0	5,2	84,6	5,1	88,9	2,4	66,7	2,3	64,9	3,4	57,1	3,5	66,7	1,4	46,3	97,4	11,9	100,0	NA	0	
S=426	16,5	16,4	16,4	16,3	16,3	5,2	15,9	5,2	16,6	5,1	37,2	2,4	28,7	2,3	18,9	3,4	16,3	3,5	46,3	1,4	46,3	97,4	11,9	100,0	NA	0	

CRO: ceftriaxona, CTX: cefotaxima, CAZ: ceftazidima, CPM: cefepima, ATM: aztreonam, ASB: ampicilina-sulbactam, NOR: norfloxacina, CIP: ciprofloxacina, LVX: levofloxacina, SUT: sulfametoxazol-trimetoprim, GEN: gentamicina, AMI: ampicilina, RR: Número de isolados resistentes; %S: Número de isolados sensíveis, NA: não aplicável

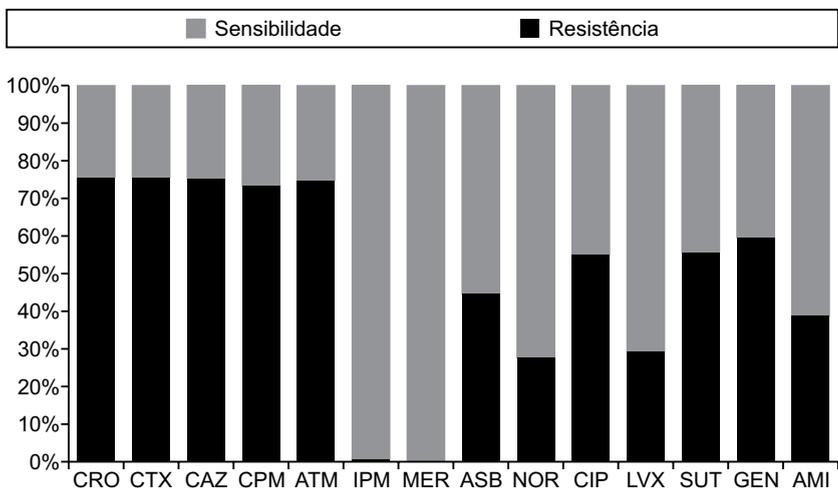


Figura 2. Perfil de suscetibilidade antimicrobiana dos isolados de *Klebsiella* spp

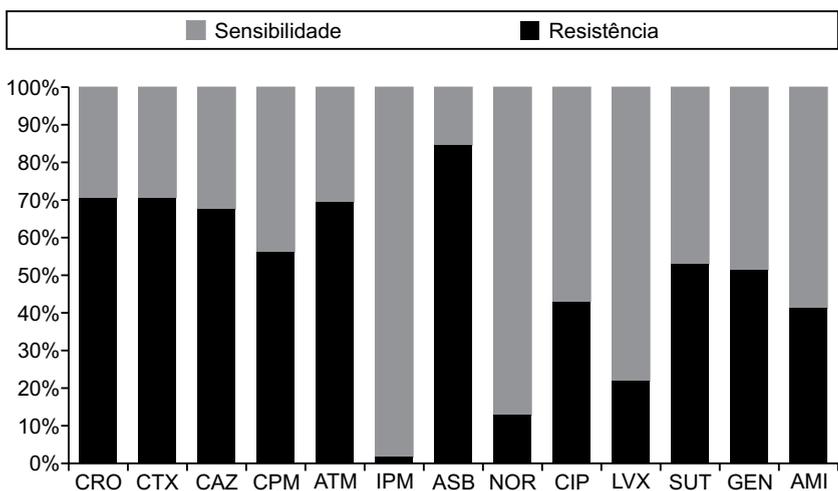


Figura 3. Perfil de suscetibilidade antimicrobiana dos isolados de *Enterobacter* spp

Verificou-se que a resistência dos isolados de *Klebsiella* spp e *Enterobacter* spp às cefalosporinas de terceira geração foi mais associada à resistência aumentada aos antimicrobianos da mesma classe, entretanto foi evidente em relação a outros grupos, como quinolonas, sulfametoxazol-trimetoprim e aminoglicosídeos (gentamicina e amicacina). As tabelas 2 e 3 mostram a resistência associada entre os isolados de ambos os gêneros bacterianos ante as drogas analisadas e o risco relativo de resistência.

Tabela 2. Resistência cruzada e associada em isolados de *Klebsiella* spp.

Antimicrobianos/ Susceptibilidade	Resistência antimicrobiana na ausência e presença de outras drogas e risco relativo de resistência.																												
	CRO		CTX		CAZ		CPM		ATM		IPM		MER		ASB		NOR		CIP		LVX		SUT		GEN		AMI		
	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%
R 493 ^a	100	NA	99,8	157,7	99,4	157	98,6	99,2	154,7	0,8	NA	0,2	NA	95,5	5,8	20	4,1	11,3	6,9	72,3	4,7	78,6	5,2	86,1	5,5	15,7	53,7	19,1	
S 158 ^b	0	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	16,3	0	0	0	0	0	15,4	0	15	0	5,5	0	2,8	0	0	
R 493	99,8	157,7	100	99,4	99,4	159	98,6	99,4	NA	0,8	NA	0,2	NA	95,1	5,5	20	4,1	11,2	7	72,8	5,2	78,8	5,3	86,4	4,7	18,3	53,7	19,3	
S 160	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,8	NA	0,2	NA	17,2	0	0	0	0	0	13,9	0	14,7	0	4,7	0	3,4	0	0	
R 489	99,8	53,2	99,8	53,9	100	NA	98,9	99,6	159,3	0,8	NA	0,2	NA	95,4	5,3	20	4,1	12,4	6,3	72,2	4,4	78,4	4,7	86,0	4,7	12,9	53,4	15,5	
S 162	1,9	1,9	1,9	1,2	100	NA	0	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	17,8	0	0	0	0	0	16,2	0	16,8	0	6,7	0	3,4	0	0	
R 477	100	23,1	100	23,4	100	32,8	100	100	40,7	0,8	NA	0,2	NA	96,0	5,0	21,6	3,8	12,8	6,1	73,0	4,4	78,1	4,1	86,7	4,1	12,1	53,8	16,0	
S 164	4,3	4,2	4,2	3,0	100	99,8	99,2	80,3	80,3	2,4	0,6	0,2	NA	19,0	0	0	0	0	0	4,4	0	19,2	0	7,1	0	3,3	0	0	
R 485	99,8	39,7	100	53,7	100	80,3	99,2	100	NA	0,6	NA	0,2	NA	95,4	5,1	20,4	4,0	11,6	6,8	72,8	4,9	78,4	4,7	86,6	4,4	14,4	53,6	15,5	
S 161	2,5	1,9	1,9	1,2	100	1,3	100	0	0	0,6	NA	0,2	NA	18,6	0	0	0	0	0	14,8	0	16,8	0	6	0	3,4	0	0	
R 4	100	1,3	100	1,3	100	1,3	100	1,3	75,2	1,3	0	NA	2,5	0	0	0	0	0	1,4	0	100	1,6	100	1,6	100	1,5	50	1,2	1,2
S 647	75,6	75,4	75,4	75,2	100	74,5	100	75,2	75,2	1,3	0	NA	7,5	1,3	0	0	0	0	61,8	1,7	57,8	1,7	63,8	1,6	65,6	1,5	41,5	0	0
R 1	100	1,3	100	1,3	100	1,3	100	1,3	75,3	1,3	0,5	216,7	100	100	1,3	0	0	0	0	100	1,7	100	1,6	100	1,6	100	1,5	100	2,4
S 650	75,8	75,5	75,5	74,6	100	74,6	100	75,3	75,3	1,3	0,5	216,7	100	100	1,3	0	0	0	0	58,2	1,7	64	1,6	65,8	1,5	41,5	0	0	
R 290	94,5	94,1	94,1	6,5	93,8	6,9	93,4	93,4	6,9	1,4	0,3	NA	0,3	100	NA	0	0	0	78,2	7,8	70,4	5,7	78,6	3,7	81,7	10,3	52,9	7,8	
S 96	13,7	14,6	14,6	13,5	100	13,5	100	13,5	13,5	0	0	NA	0	0	0	0	0	0	10	12,2	12,2	21,4	21,4	7,9	10,3	6,7	0	0	
R 181	94,5	1,9	94,5	1,9	94,5	1,9	93,7	94,4	1,9	1,6	NA	0,6	NA	97,3	1,6	0	0	0	21,7	0	100	83,8	91,8	52,4	3,6	20,5	2,5	2,5	
S 78	48,7	48,7	48,7	48,7	100	47,4	100	48,7	48,7	0	0	NA	5,9	2	0	0	0	0	4,6	0	0	35,5	2,4	25,7	3,6	20,5	0	0	
R 360	95,5	2,2	95,5	2,3	42,3	41,1	94,6	95,2	2,3	1,1	NA	0,3	NA	95,9	2,3	0	0	0	98,2	0	98,2	84,3	89,7	56,6	3,3	17,9	3,1	3,1	
S 220	42,9	42,3	42,3	42,3	100	41,1	100	41,1	41,1	2,3	0	NA	0	42,1	2,3	0	0	0	0	58,2	0	31,8	2,6	27,4	3,3	17,9	3,1	3,1	
R 190	93,7	1,8	94,2	1,9	93,1	1,8	92,6	93,6	1,9	2,1	NA	0,5	NA	94,7	1,9	0	0	0	2,6	0	100	80	89,5	55,1	3	2,1	2,6		
S 135	50,7	49,6	49,6	50,4	100	48,1	100	48,1	48,9	0	0	NA	0	50	0	0	0	0	0	38,7	0	33,9	2,4	30,2	3	21,1	0	0	
R 361	94,7	2,0	94,7	2,1	93,9	2,0	92,7	93,8	2,0	1,1	NA	0,3	NA	92	2,0	0	0	0	23,3	2,9	76,8	2,6	100	87	2,7	17,4	3,2	3,2	
S 202	46,3	45,5	45,5	46,0	45,8	45,8	45,8	45,8	45,8	2,0	0	NA	4,5	2,0	37,5	2,3	27,6	2,9	29,6	0	0	0	0	32,3	2,7	17,4	0	0	
R 387	97,9	3,2	98,2	3,3	97,4	3,2	97,1	97,5	3,3	1,0	NA	0,2	NA	96,8	2,6	20	4,4	83,8	4,6	81,9	4,6	81,9	3,3	100	NA	60,0	8,9	8,9	
S 201	30,6	29,8	29,8	30,3	30,3	28,5	30,3	28,5	29,1	3,3	0	NA	0	37,2	2,6	0	0	0	18,2	17,4	0	24,4	3,3	0	6,8	0	0		
R 252	98,4	1,6	98,4	1,6	98	1,6	98	98	1,6	0,8	1,4	0,4	NA	96,0	1,6	58	1,5	84	1,8	78,5	1,8	84,7	1,8	94,4	2,1	100	NA	NA	
S 354	60,8	60,4	60,4	60,4	60,4	59,1	60,1	60,1	60,1	0,6	0,6	0	0	61,0	1,6	58	1,5	46,7	1,8	44,4	1,8	48,2	1,8	44,7	2,1	100	0	0	

CRO: ceftriaxona, CTX: cefotaxima, CAZ: ceftazidima, CPM: cefepima, ATM: aztreonam, IMP: imipenem, MER: meropenem, ASB: ampicilina-sulbactam, NOR: norfloxacina, CIP: ciprofloxacina, LVX: levofloxacina, SUT: sulfametoxazol-trimetoprim, GEN: gentamicina, AMI: amicacina, 'R': Número de isolados resistentes, 'S': Número de isolados sensíveis, NA: não aplicável

Tabela 3. Resistência cruzada e associada em isolados de *Enterobacter* spp.

Antimicrobianos/ Susceptibilidade	Resistência antimicrobiana na ausência e presença de outras drogas e risco relativo de resistência.																												
	CRO		CTX		CAZ		CPM		ATM		IPM		ASB		NOR		CIP		LVX		SUT		GEN		AMI				
	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%		
R 356 ¹	100	NA	100	151	0	95,8	NA	0,7	130	4,0	97,2	23,9	0,7	2,9	98,5	1,0	14,3	5,1	69,4	12,1	54,6	11,5	82,3	5,1	4,6	82,7	64,4	16,7	
S 151 ²	0	NA	0,7	151	0	95,8	NA	0,7	130	4,0	97,2	23,9	0,7	2,9	98,5	1,0	14,3	5,1	69,4	12,1	54,6	11,5	82,3	5,1	4,6	82,7	64,4	16,7	
R 356	99,7	NA	100	NA	0	95,5	NA	0,7	129	4,1	96,9	23,7	0,7	2,9	98,5	1,0	14,3	5,1	69,1	11,9	54,1	11,2	82	5,0	4,6	82,4	64,4	16,6	
S 150	0	NA	0	NA	0	95,5	NA	0,7	129	4,1	96,9	23,7	0,7	2,9	98,5	1,0	14,3	5,1	69,1	11,9	54,1	11,2	82	5,0	4,6	82,4	64,4	16,6	
R 340	100	11,0	100	10,3	0	95,8	NA	4,4	19,8	9,2	99,1	10,7	1,2	1,4	98,6	1,0	2,5	2,9	10,5	6,6	55,4	6,5	83,1	4,3	10,7	82,8	7,7	6,5	9,9
S 165	9,1	11,0	9,7	10,3	0	95,8	NA	4,4	19,8	9,2	99,1	10,7	1,2	1,4	98,6	1,0	2,5	2,9	10,5	6,6	55,4	6,5	83,1	4,3	10,7	82,8	7,7	6,5	9,9
R 284	99,6	4,5	99,6	4,5	20,1	97,5	4,8	0	20,1	9,3	99,3	4,4	0,5	4,7	98,8	1,0	18,2	4,6	77,6	8,8	59,3	7,1	87,5	4	10,9	82	10,9	6,6	6,6
S 191	22,0	4,5	22,1	4,5	20,1	97,5	4,8	0	20,1	9,3	99,3	4,4	0,5	4,7	98,8	1,0	18,2	4,6	77,6	8,8	59,3	7,1	87,5	4	10,9	82	10,9	6,6	6,6
R 350	98,3	14,9	98,3	13,6	2	47,8	1,4	64	0	100	87,0	NA	0	3,0	99,2	1,0	18,2	4,0	69,9	11,9	54,9	8,7	81,2	4,5	7,7	81,6	63,9	11,7	
S 152	6,6	14,9	7,2	13,6	2	47,8	1,4	64	0	100	87,0	NA	0	3,0	99,2	1,0	18,2	4,0	69,9	11,9	54,9	8,7	81,2	4,5	7,7	81,6	63,9	11,7	
R 8	87,5	1,2	87,5	1,2	0,7	1,1	59,6	1,5	69,7	1,3	0	NA	0	NA	99,5	1,0	61,3	NA	50,6	1,7	75	1,8	75	1,2	59,2	1,5	57,1	1,2	46,8
S 497	70,2	1,2	70,4	1,2	0,7	1,1	59,6	1,5	69,7	1,3	0	NA	0	NA	99,5	1,0	61,3	NA	50,6	1,7	75	1,8	75	1,2	59,2	1,5	57,1	1,2	46,8
R 425	69,1	NA	69,3	NA	0	66,4	NA	0	66,4	NA	68,5	NA	0	1,9	NA	0	0	61,0	50,1	NA	41,4	NA	61,8	NA	0	58,8	NA	44,5	NA
S 2	0	NA	0	NA	0	66,4	NA	0	66,4	NA	68,5	NA	0	1,9	NA	0	0	61,0	50,1	NA	41,4	NA	61,8	NA	0	58,8	NA	44,5	NA
R 65	95,4	1,7	95,3	1,7	55	90,7	1,6	28,9	3,1	56,1	93,8	1,7	0	NA	100	NA	0	NA	96,3	28,9	92,3	NA	98	2,4	92,8	2,8	90,9	3,4	27
S 41	56,1	1,7	56,1	1,7	55	90,7	1,6	28,9	3,1	56,1	93,8	1,7	0	NA	100	NA	0	NA	96,3	28,9	92,3	NA	98	2,4	92,8	2,8	90,9	3,4	27
R 216	96,7	2,2	96,7	2,1	42,2	2,2	28	3,3	44,6	2,2	96,7	2,2	0,5	6,6	98,9	1,0	6,4	15,2	100	NA	78,6	NA	90,7	2,5	36,2	2,5	36,2	14,9	5,2
S 207	44,4	2,2	44,9	2,1	42,2	2,2	28	3,3	44,6	2,2	96,7	2,2	0,5	6,6	98,9	1,0	6,4	15,2	100	NA	78,6	NA	90,7	2,5	36,2	2,5	36,2	14,9	5,2
R 109	97,2	1,6	97,2	1,6	56,1	1,7	47,6	1,9	59,3	1,6	96,3	1,6	5,5	4,1	98,5	1,0	10,5	9,5	100	4,4	100	NA	94	1,9	92,6	2,0	78,3	2,8	
S 148	59,4	1,6	60,1	1,6	56,1	1,7	47,6	1,9	59,3	1,6	96,3	1,6	5,5	4,1	98,5	1,0	10,5	9,5	100	4,4	100	NA	94	1,9	92,6	2,0	78,3	2,8	
R 267	92,5	2,7	92,5	2,7	31,6	2,9	20,5	4,2	36,1	2,5	91,7	2,5	2,2	1,8	98,6	1,0	80,3	14,5	72,3	5,5	59,0	7,3	100	NA	86,2	5,1	13,8	4,8	
S 156	33,9	2,7	34,6	2,7	31,6	2,9	20,5	4,2	36,1	2,5	91,7	2,5	2,2	1,8	98,6	1,0	80,3	14,5	72,3	5,5	59,0	7,3	100	NA	86,2	5,1	13,8	4,8	
R 260	97,7	3,3	97,7	3,2	28,9	3,2	15,0	6,2	32	3,0	96,1	3,0	0,6	4,7	98,7	1,0	15,4	5,4	79,9	9,0	60,6	6,2	89,6	4,1	100	NA	78,3	32,3	
S 177	29,9	3,3	30,5	3,2	28,9	3,2	15,0	6,2	32	3,0	96,1	3,0	0,6	4,7	98,7	1,0	15,4	5,4	79,9	9,0	60,6	6,2	89,6	4,1	100	NA	78,3	32,3	
R 208	97,6	2,1	97,6	2,1	45,6	2,1	32,3	2,9	48,3	2,0	96,6	2,0	1,9	1,5	99,0	1,0	83,3	84,7	4,0	68,0	3,7	89,1	2,2	97,9	3,9	100	NA	NA	
S 237	47,2	2,1	47,4	2,1	45,6	2,1	32,3	2,9	48,3	2,0	96,6	2,0	1,9	1,5	99,0	1,0	83,3	84,7	4,0	68,0	3,7	89,1	2,2	97,9	3,9	100	NA	NA	

CRO: ceftriaxona, CTX: cefotaxima, CAZ: ceftazidima, CPM: cefepima, ATM: aztreonam, IPM: imipenem, ASB: ampicilina-sulbactam, NOR: norfloxacina, CIP: ciprofloxacina, LVX: levofloxacina, SUT: sulfametoxazol-trimetoprim, GEN: gentamicina, AMI: amicacina, 'R': Número de isolados resistentes, 'S': Número de isolados sensíveis, 'NA': não aplicável

Isolados de *Klebsiella* spp apresentaram resistência à ceftriaxona em 100% dos isolados resistentes à cefepima, mas somente em 4,3% das cepas sensíveis. Por outro lado, a resistência a sulfametoxazol-trimetoprim variou de 78,4% a 78,8% em isolados resistentes a uma das cefalosporinas de terceira geração e de 14,7% a 16,8% em sensíveis. Estas cepas também apresentaram um elevado risco de resistência associada às cefalosporinas nos isolados resistentes aos aminoglicosídeos (12 a 19 vezes mais comum em isolados resistentes às cefalosporinas). Similarmente, em *Enterobacter* spp foi verificada uma associação de resistência alta entre as cefalosporinas de amplo espectro, no entanto relativamente mais baixa entre os isolados resistentes à cefepima quando comparada às demais drogas do grupo.

Entre as enterobactérias, com exceção de *E. coli*, foi verificada uma baixa taxa de resistência aos carbapenems, variando de 0,1% a 1,6%. No entanto, no presente estudo, em isolados de *Enterobacter* spp, essa resistência foi associada com a resistência aumentada às cefalosporinas de amplo espectro, particularmente à cefepima (RR: 4,7), ao monobactam (RR: 3,0), à gentamicina (RR: 4,7) e às quinolonas (risco variando de 4,1 a 6,6). Da mesma forma, em *Klebsiella* spp a resistência à imipenem foi mais comum em isolados resistentes às cefalosporinas e às quinolonas (taxa de 0,8% a 2,1%) e também a sulfametoxazol-trimetoprim (1,1%).

A associação de resistência a drogas não relacionadas também foi verificada em enterobactérias ESBL positivas. No presente trabalho, em 357 dos 653 isolados de *Klebsiella* spp produtores de ESBL (54,7%), as taxas de resistência associada aos compostos amicacina, gentamicina, ciprofloxacina e sulfametoxazol-trimetoprim foram, respectivamente, as seguintes: 47,5%, 86,2%, 73,3% e 73,5%. Quando se verifica a resistência associada entre 79 dos 515 isolados (15,3%) de *E. coli*, considerados produtores de β -lactamase de espectro estendido, as taxas de resistência associada aos antimicrobianos totalmente não relacionados entre si, incluindo aminoglicosídeos, ciprofloxacina e sulfametoxazol-trimetoprim, também foram elevadas (27% a 41%, 31% e 50%, respectivamente).

DISCUSSÃO

A resistência a uma determinada droga associada a um aumento da resistência a outros agentes antimicrobianos também foi verificada anteriormente (16, 35). A associação de resistência entre sulfametoxazol-trimetoprim e ciprofloxacina também foi demonstrada por Zhanel et al (37). Kahlmeter & Menday (16), ao detalharem o perfil de resistência de isolados comunitários de *E. coli* em um projeto de vigilância (ECO-SENS), verificaram um aumento da resistência a sulfametoxazol-trimetoprim, que sugeria que o elevado uso deste agente era fator para seleção dessa resistência. Além disso, estes pesquisadores detectaram que a resistência a fluoroquinolonas (ciprofloxacina) estava associada, principalmente, com a resistência aumentada a ampicilina (80,4%) e sulfametoxazol-trimetoprim (75%), sugerindo que o fenótipo de multirresistência que envolve fluoroquinolonas era selecionado pelo uso tanto

de quinolonas como de ampicilina, sulfametoxazol e sulfametoxazol-trimetoprim, drogas normalmente utilizadas no tratamento de infecções do trato urinário. Estes dados foram semelhantes aos encontrados no presente trabalho, no qual foram observadas taxas de resistência de 70,1%, 84,3%, 90,7% para sulfametoxazol-trimetoprim entre os isolados de *E. coli*, *Klebsiella* spp e *Enterobacter* spp resistentes à ciprofloxacina, respectivamente. Excetuando-se esse fenótipo com duas ou mais resistências, a resistência a sulfametoxazol-trimetoprim tem sido relatada por muitos autores como a mais comum (1, 28). Além disso, o uso deste antimicrobiano, recomendado empiricamente para infecções do trato urinário (13), tem sugerido que o emprego frequente dessa droga é provavelmente o fator responsável pelo surgimento de resistência antimicrobiana (19). Na instituição hospitalar analisada, tanto a resistência individual (respectivamente 39%, 55,3% e 52,7%) verificada entre as enterobactérias *E. coli*, *Klebsiella* e *Enterobacter* spp como a associada a sulfametoxazol-trimetoprim foi notavelmente elevada, o que indica a necessidade de maior prudência na escolha deste agente como terapia empírica.

Elevadas porcentagens de resistência à ceftriaxona (57% a 100%) em *Klebsiella* spp e *Enterobacter* spp foram verificadas por De Moraes et al. (7) em uma análise epidemiológica de casos de infecção hospitalar no Rio de Janeiro. A resistência às cefalosporinas de terceira geração é mediada por β -lactamases de amplo espectro, principalmente em *Klebsiella* spp e *Escherichia coli*, e por β -lactamases cromossômicas induzíveis amp C em espécies de *Enterobacter* spp (22, 33). Dessa forma, estudos têm demonstrado que o surgimento da resistência às cefalosporinas de amplo espectro está associado à exposição a esta classe de antimicrobiano durante a terapia, principalmente em unidades hospitalares em que o uso desta droga é frequente (4, 5). A resistência às cefalosporinas de terceira geração, aos aminoglicosídeos e à associação sulfametoxazol-trimetoprim relaciona-se com o elevado índice de multirresistência entre essas enterobactérias. O fato constitui uma preocupação clínica, uma vez que esses patógenos são muito frequentes e disseminados facilmente em várias unidades hospitalares, sendo os surtos relacionados à transmissão horizontal entre pacientes ou à seleção individual de cepas resistentes (7, 9). Além disso, a resistência às múltiplas drogas restringe as opções terapêuticas utilizadas no tratamento das infecções causadas por estes patógenos (23).

Neste estudo, observou-se tanto um nível mais baixo de resistência individual à cefepima (56%), quando comparado às cefalosporinas de terceira geração (67,1% e 70,2%) e ao monobactâmico (69%) em *Enterobacter* spp, quanto a estabilidade desta droga à hidrólise por β -lactamases cromossômicas induzíveis amp C (32). Apesar disso, a resistência deste patógeno à cefepima foi muito relevante, o que demonstra uma baixa atividade contra esta enterobactéria na instituição analisada. Além disso, a taxa de resistência associada a este β -lactâmico foi muito importante (superior a 80%) nos isolados resistentes aos demais agentes antimicrobianos, particularmente quinolonas, aminoglicosídeos e sulfametoxazol-trimetoprim, exceto a ampicilina-sulbactam (58,7%). Dessa forma, ficou demonstrado que a cefepima,

considerada uma das últimas opções entre os β -lactâmicos a serem utilizados como terapia empírica de infecções suspeitas de terem como causa este patógeno (31), assim como os demais β -lactâmicos, deveria ser evitada empiricamente na instituição estudada, especialmente em infecções mais graves.

Com relação aos carbapenens, alta sensibilidade também foi verificada em isolados de hospitais europeus (99,5%) e americanos (99,6%) (27, 29). Apesar da boa atividade *in vitro* dos carbapenens, considerados uma das opções de tratamento de infecções nosocomiais causadas principalmente por cepas produtoras de ESBL (24), fica evidente a necessidade de maior precaução quanto à escolha dos carbapenens no ambiente hospitalar. Isso se deve ao fato de estes isolados carreadores de genes de resistência aos carbapenens, transferíveis por meio de plasmídeos (36), serem frequentemente resistentes às outras classes de antibióticos (3). Além disso, a substituição dos antibióticos de primeira linha por imipenem ou meropenem pode levar à emergência e à disseminação de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes a estas drogas (21), estabelecendo outro problema clínico.

A resistência a drogas não relacionadas (sulfonamidas, ciprofloxacina e aminoglicosídeos) tem sido significativamente associada às enterobactérias ESBL positivas (34). Isso se deve à codificação das ESBL, principalmente em plasmídeos, os quais também codificam para outros genes de resistência a antimicrobianos, conferindo-lhes maior capacidade e rapidez de disseminação em diferentes cepas de enterobactérias (10). Alta porcentagem de resistência associada a ciprofloxacina, a sulfametoxazol-trimetoprim e aminoglicosídeos foi observada entre enterobactérias produtoras de ESBL (25, 30, 34). Taxas elevadas de resistência de isolados de *Klebsiella* produtoras de ESBL (36%) associada com outras classes de antibióticos foram verificadas por Sader et al. (31) ao estudarem o perfil de sensibilidade das bactérias gram-negativas mais frequentemente isoladas do trato respiratório de pacientes com infecção hospitalar no Brasil. No entanto, as quinolonas e a amicacina apresentaram boa atividade *in vitro*, elas inibiram, respectivamente, acima de 90% e 82% dos isolados. Ao se verificar a resistência associada entre os isolados de *Klebsiella* spp e *E. coli* produtores de ESBL, as taxas de resistência associada aos antimicrobianos totalmente não relacionados entre si, incluindo aminoglicosídeos, ciprofloxacina e sulfametoxazol-trimetoprim, foram superiores aos estudos anteriores. Contudo, essas porcentagens de resistência aos agentes não β -lactâmicos para os isolados de *E. coli* com fenótipo ESBL foram inferiores aos relatados por Kiratisin et al. (18), os quais detectaram taxas de 66,3%, 72,7% e 78,1% para gentamicina, sulfametoxazol-trimetoprim e ciprofloxacina, respectivamente, exceto para amicacina (12,5%). Já com relação aos isolados de *Klebsiella pneumoniae*, produtores de ESBL, estes pesquisadores encontraram taxas de resistência semelhantes às obtidas neste estudo para sulfametoxazol-trimetoprim (72,1%) e ciprofloxacina (76,6%). A corresponsabilidade ou a resistência associada desses isolados a estes antimicrobianos não relacionados, frequentemente relacionada a elementos genéticos que abrigam genes que codificam para β -lactamase, pode desempenhar

papel importante para a manutenção e disseminação de enterobactérias produtoras de ESBL, limitando o sinergismo terapêutico entre essas classes de antibióticos (12, 25, 34). Esses dados salientam a importância de se utilizar com prudência essas classes de antimicrobianos de forma empírica, particularmente β -lactâmicos de amplo espectro, no estabelecimento hospitalar investigado, particularmente quando direcionado para o combate de infecções mais graves.

Em virtude da heterogeneidade das bactérias da família *Enterobacteriaceae*, este estudo confirma a necessidade de maior cautela com relação à terapia empírica, uma vez que suscita um problema clínico bastante relevante com relação às opções terapêuticas: a maioria das classes de antimicrobianos utilizados empiricamente tem sido afetada pela presença de resistência associada a drogas não relacionadas, possibilitando a disseminação e manutenção de cepas bacterianas resistentes. Esse fato decorre do uso de agentes, particularmente cefalosporinas de amplo espectro, além da utilização combinada de outros, incluindo quinolonas e aminoglicosídeos, os quais influenciam no aumento da pressão seletiva de isolados multirresistentes.

ABSTRACT

Determination of associated antimicrobial resistance in *Klebsiella* spp, *Escherichia coli*, and *Enterobacter* spp clinical isolates at a public hospital in Goiania city, Brazil.

The determination in the level of associated resistance in bacterial pathogens to several classes of drugs has great importance in therapeutic protocols. A retrospective analysis of the *in vitro* susceptibility for a range of antimicrobials was carried out to quantify the associated resistance to one antimicrobial in the presence and absence of resistance to each of the other ones. *Escherichia coli* (n = 515), *Klebsiella* spp (n = 653) and *Enterobacter* spp (n = 507) isolates, from January 2006 to December 2008, were used. Among ESBL-producing *Klebsiella* spp and *E. coli* isolates (54.7% - 357/653 and 15.3% - 79/515, respectively), significant rates of associated resistance to the unrelated antimicrobials: aminoglycosides, ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole were observed. The resistance in *Enterobacter* spp to cefepime was associated with a marked increase in resistance to all other agents tested (superior to 80 %), including quinolones, aminoglycosides and sulfamethoxazole-trimethoprim, with exception to ampicillin-sulbactam (58.7%). These results clearly indicate that associated resistance is not limited to particular drug combinations, but is a general event that demonstrates the necessity of greater caution regarding empirical therapy, because it's a relevant clinical problem regarding the therapeutic options that are affected by the presence of associated resistance to unrelated drugs.

KEY WORDS: *Klebsiella* spp. *Escherichia coli*. *Enterobacter* spp. Antimicrobial associated resistance.

REFERÊNCIAS

1. Astal Z, Manama A, Sharif FA. Antibiotic resistance of bacteria associated with community-acquired urinary tract infections in the southern area of the Gaza Strip. *J Chemoth* 14: 259-264, 2002.
2. Bayram A, Balci I. Patterns of antimicrobial resistance in a surgical intensive care unit of a university hospital in Turkey. *BMC Infec Dis* 6: 1-6, 2006.
3. Bradford PA, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D, Rahal JJ, Brooks S, Cebular S, Quale J. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* spp possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 β -lactamases in New York City. *Clin Infect Dis* 39: 55-60, 2004.
4. Chaudhary U, Aggarwal R. Extended spectrum β -lactamases (ESBL) – an emerging threat to clinical therapeutics. *Indian J Med Microbiol* 22: 75-80, 2004.
5. Choi SH, Lee JE, Park SJ, Choi SH, Lee SO, Jeong JY, Kim MN, Woo JH, Kim YS. Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by *Enterobacteriaceae* producing AmpC β -lactamase: implications for antibiotic use. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 995-1000, 2008.
6. Clinical and Laboratory Standard Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*; Seventeenth Informational Supplement. CLSI document M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, 27, 2007.
7. De Moraes BA, Cravo CAN, Loureiro MM, Solari CA, Asensi MD. Epidemiological analysis of bacterial strains involved in hospital infection in an university hospital from Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 42: 201-207, 2000.
8. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Burton AH, Brendel KA, Smith DC. Epi Info™ 2000. *A word processing, database, and statistics program for public health on IBM-compatible microcomputers*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2000.
9. Freitas ALP, Machado DP, Soares FSC, Barth AL. Extended-spectrum β -lactamases in *Klebsiella* spp and *Escherichia coli* obtained in a Brazilian teaching hospital: Detection, Prevalence and Molecular Typing. *Braz J Microbiol* 34: 344-348, 2003.
10. Girlich D, Poirel L, Leelaporn A, Karim A, Tribuddharat C, Fennewald M, Nordman P. Molecular epidemiology of the integron-located VEB-1 extended-spectrum β -lactamase in nosocomial enterobacterial isolates in Bangkok, Thailand. *J Clin Microbiol* 39: 175-182, 2001.
11. Gómez J, Vázquez RH, Gómez JR. Significación clínica de las resistencias: una perspectiva histórica (1982-2007). *Rev Esp Quimioter* 21: 115-122, 2008.
12. Helfand MS, Bonomo RA. Current challenges in antimicrobial chemotherapy: the impact of extended-spectrum- β -lactamases and metallo- β -lactamases on the treatment of resistant gram-negative pathogens. *Curr Opin Pharmacol* 5: 452-458, 2005.
13. Herlberg IP, Schor N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário – ITU. *Rev Assoc Médica Brasil* 49: 109-116, 2003.
14. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 10: 867-878, 1988.
15. Jones RN. Can antimicrobial activity be sustained? An appraisal of orally administered drugs used for respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 27: 21-28, 1997.
16. Kahlmeter G, Menday P. Cross resistance and associated resistance in 2,478 *Escherichia coli* from the Pan-European ECO.SENS project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 52: 128-131, 2003.
17. Kim HB, Jang HC, Nam HJ, Lee YS, Kim BS, Park WB, Lee KD, Choi YJ, Park SW, Oh MD, Kim EC, Choe KW. In vitro activities of 28 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolated from tertiary-care hospitals in Korea: a nationwide survey. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 1124-1127, 2004.
18. Kiratisin P, Apisarnthanarak A, Laesripa C, Saifon P. Molecular characterization and epidemiology of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates causing health care-associated infection in Thailand, where the CTX-M family is endemic. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 2818-2824, 2008.
19. Koch CR, Ribeiro JC, Schnor OH, Zimmermann BS, Müller FM, D'Agostin J, Machado V, Zhang L. Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2000-2004. *Rev Soc Bras Med Trop* 41: 277-281, 2008.

20. Levy CE, Von Nowakowski A, Mendes CMF, Oplustil C, Zoccoli CM, Marffei CM, Mamizuka EM, Cavassin ED, Rossi F, Mimica I, Petridis H, Mimica LMJ Melhem MSC, Lopes MCG, Martino MDV, Lincopan N, Silva RAMS. Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde. In: Módulo V. *Deteção e identificação das bactérias de importância médica*. Editora Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Brasil. 1. ed., 2004.
21. Martínez P, Mercado M, Máttar S. Determinación de β -lactamasas de espectro extendido en gérmenes nosocomiales del Hospital San Jerónimo, Montería. *Colom Med* 34: 130-139, 2003.
22. Martinez-Martinez L, Hernandez-Alles S, Alberti S, Tomas TMK, Benedi VJ, Jacoby GA. In vitro Selection of Porin-Deficient Mutants of *Klebsiella pneumoniae* with Increased Resistance to Cefoxitin and Expanded-Spectrum Cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 342-348, 1996.
23. Menezes EA, Alencar AM, Cunha FA, Ângelo MRF, Salviano MNC, Oliveira IRN. Frequência de cepas produtoras de enzima beta-lactamase de espectro expandido (ESBL) e perfil de suscetibilidade de *Klebsiella pneumoniae* em hemoculturas no berçário de um hospital de Fortaleza. *Rev Bras Anal Clin* 40: 7-11, 2008.
24. Menezes EA, Nascimento KM, Soares KP, Amorim LN, Neto JGL, Cunha FA. Avaliação da atividade *in vitro* do meropenem contra cepas de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de beta-lactamasas de espectro expandido isoladas na Cidade de Fortaleza, Ceará. *Rev Soc Bras Med Trop* 40: 349-350, 2007.
25. Morosini MI, Garcia-Castillo M, Coque TM, Valverde A, Novais A, Loza E, Baquero F, Cantón R. Antibiotic coresistance in extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and in vitro activity of tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 2695-2699, 2006.
26. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*; Approved Standard – Eighth Edition. NCCLS document M2-A8. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pennsylvania 23, 2003.
27. Nijssen S, Florijn A, Bonten MJM, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5,000 European *Enterobacteriaceae* isolates. *Int J Antimicrob Agents* 24: 585-591, 2004.
28. Poletto KQ, Reis C, Campos ACC. Perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos em bactérias isoladas de mulheres com infecção urinária (Goiânia-Go). *Rev Patol Trop* 33: 277-289, 2004.
29. Quale JM, Landman D, Bradford PA, Visalli M, Ravishankar J, Flores C, Mayorga D, Vangala K, Adedeji A. Molecular epidemiology of a citywide outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 35: 834-841, 2002.
30. Ramos PJM, Marin PAE, Bustos GA, Velilla SM. Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), en el Hospital San Jerónimo de Montería. *MedUNAB* 8: 15-22, 2005.
31. Sader HS, Mendes RE, Gales AC, Jones RN, Pfäller MA, Zoccoli C, Sampaio J. Perfil de sensibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas do trato respiratório baixo de pacientes com pneumonia internados hospitalares brasileiros: resultados do Programa SENTRY, 1997 e 1998. *J Pneumol* 27: 59-67, 2001.
32. Sader HS, Mimica I, Rossi F, Zoccolli C, Montelli AC, Sampaio JL, Segura AJ, Magalhães M, Nowakowski A, Mendes CM. Evaluation of the *in vitro* activity of cefepime compared to other broad-spectrum cephalosporins against clinical isolates from 18 Brazilian hospitals by using the E test. *Diagn Microbiol Infect Dis* 28: 87-92, 1997.
33. Sanders WE, Sanders CC. *Enterobacter* spp: pathogens poised to flourish at the turn of the century. *Clin Microbiol Rev* 10: 220-241, 1997.
34. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Carmeli Y. High levels of antimicrobial coresistance among extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 2137-2139, 2005.
35. Wimmerstedt A, Kahlmeter G. Associated antimicrobial resistance in *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Clin Microbiol Infect* 14: 315-321, 2008.
36. Yigit H, Queenan AM, Rasheed JK, Biddle JW, Domenech-Sanchez A, Alberti S, Bush K, Tenover FC. Carbapenem-resistant strain of harboring carbapenem-hydrolysing β -lactamase KPC-2. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 3881-3889, 2003.
37. Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GKM, Carrie A, Mazzulli T, Low DE, The Canadian Urinary Isolate Study Group, Hoban DJ. A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin, and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1089-1092, 2000.