Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial
ISSN: 1676-2444
jbpml@sbpc.org.br,adagmar.andriolo@gmail.com
Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

da Silva, Ketrin Cristina; Lincopan, Nilton
Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio
Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, vol. 48, núm. 2, abril, 2012, pp. 91-99
Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
Rio de Janeiro, Brasil

Disponível em: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=393541965004

Como citar este artigo
Número completo
Mais artigos
Home da revista no Redalyc

Sistema de Informação Científica
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe , Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio

Primeira submissão em 18/04/11
Última submissão em 13/01/12
Aceito para publicação em 14/02/12
Publicado em 20/04/12

Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases in Brazil: clinical impact and implications for agribusiness

Ketrin Cristina da Silva[1]; Nilton Lincopan[2]

unitermos

ESBL

Agronegócio

Enterobacteriaceae

Resistência bacteriana

Infecção hospitalar

resumo

A emergência e a disseminação de bactérias produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL) têm sido retratadas como grande problema de saúde pública, especialmente no que diz respeito a patógenos associados às infecções relacionadas com a assistência à saúde (IRAS). No Brasil, a maior preocupação inclui as altas taxas de resistência a *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, embora as ESBL estejam amplamente disseminadas entre os membros da família *Enterobacteriaceae* e sejam descritas como enzimas do tipo TEM, SHV, CTX-M, VEB, BES e GES em diferentes estados. Contudo, as enzimas dos grupos CTX-M-2, CTX-M-8 e CTX-M-9 são as mais prevalentes em território brasileiro. Além do ambiente hospitalar, as ESBL de origem comunitária e ambiental têm sido retratadas. A CTX-M-2 também tem sido identificada em *Salmonella*, oriunda do ciclo de produção animal, o que é alarmante para o Brasil diante da importância que a exportação de carnes assume para o agronegócio. Dessa forma, faz-se necessária a regulamentação do uso de antimicrobianos em todos os setores, a fim de evitar a disseminação de bactérias resistentes e resguardar a qualidade e a inocuidade dos alimentos. Portanto, o presente estudo visa retratar o panorama geral da epidemiologia das ESBL no Brasil, enfatizando o impacto clínico, ambiental e econômico.

abstract

The emergence and dissemination of extended-spectrum beta-lactamase bacteria (ESBL) have been reported as a major public health issue, mainly with regard to nosocomial infections. In Brazil, ESBL are widely disseminated among the Enterobacteriaceae *family and enzymes TEM, SHV, CTX-M, VEB, BES and GES have been reported in several states. However, the major concern is the high rates of resistant* Klebsiella pneumoniae *and* Escherichia coli *strains. Currently, ESBL belonging to CTX-M-2, CTX-M-8 and CTX-M-9 subtypes are the most prevalent in Brazil. Apart from nosocomial infections, ESBL bacteria from outpatient and environmental samples have been identified. CTX-M-2 has been identified in* Salmonella *samples from animal production, which may have dire consequences for agribusiness, particularly meat export in Brazil. Thus, the regulation of antimicrobial agents is vital in order to avoid the dissemination of multidrug-resistant bacteria and to assure the quality and innocuousness of food products. Therefore, this review aims to report the epidemiology of ESBL in Brazil, focusing on their clinical, environmental and economic impact.*

key words

ESBL

Agribusiness

Bacterial resistance

Enterobacteriaceae

Nosocomial infection

1. Mestra em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP); doutoranda em Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP.
2. Pós-doutor em Ciências pelo Instituto de Química da USP; professor do Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Introdução

A emergência e a disseminação de betalactamases de espectro estendido (ESBL) entre os membros da família *Enterobacteriaceae* têm sido descritas mundialmente como ponto de urgência clínica devido à grande incidência desses isolados em infecções relacionadas com a assistência à saúde (IRAS).

A esse respeito, as ESBL são definidas como enzimas capazes de hidrolisar cefalosporinas de terceira e quarta gerações e aztreonam e são inativadas por inibidores específicos, isto é, clavulanato, sulbactam e tazobactam. Até o momento, mais de 430 ESBL foram caracterizadas, havendo descrição de muitas delas no Brasil.

Frequentemente, as ESBL são codificadas por genes presentes em elementos genéticos móveis, como plasmídeos, transposons e integrons, os quais também carregam genes de resistência a outras classes de antibióticos, de modo que o isolamento de cepas produtoras de ESBL multirresistentes é a principal causa de falha terapêutica, levando ao aumento considerável de morbidade por infecções bacterianas. Por outro lado, o uso de antimicrobianos na produção animal tem favorecido a seleção de enterobactérias produtoras de ESBL com potencial para disseminação na comunidade por meio de contato direto e consumo de alimentos contaminados, podendo ainda se estabelecer nos ecossistemas.

Assim, este trabalho apresenta dados sobre a epidemiologia das ESBL descritas no Brasil, as possíveis vias de disseminação de cepas resistentes e suas implicações na saúde pública e no agronegócio.

Betalactamases

A produção de betalactamases constitui o principal mecanismo associado à resistência aos antibióticos betalactâmicos, como penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenens (**Figura 1**). Essas enzimas são diversas em estrutura e preferência de substrato e, diante da multiplicidade de betalactamases descritas, há dois esquemas de classificação.

A enzima associa-se não covalentemente ao anel betalactâmico. O anel é, então, atacado pela hidroxila livre do lado do sítio ativo do resíduo de serina, resultando na formação de um grupo acil-éster. A hidrólise finalmente libera a enzima ativa e o antibiótico hidrolisado inativo, formando água e ácido peniciloico.

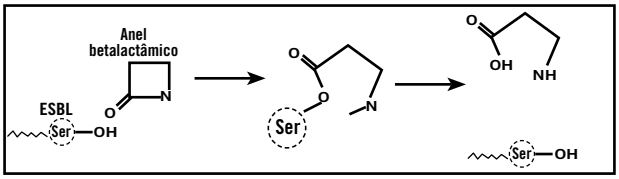

Figura 1 – *Mecanismo de hidrólise de antibiótico betalactâmico por ESBL Adaptado de Livermore (1995)*[46].
ESBL: betalactamases de espectro estendido; Ser: serina.

O esquema proposto por Bush-Jacoby-Medeiros baseia-se na preferência de substrato da enzima e na inativação diante de inibidores específicos[12, 14]. Nessa classificação, as ESBL pertencem ao grupo 2be (enzimas do tipo TEM, SHV e CTX-M) ou ao grupo 2d (ESBL do tipo OXA). O esquema de classificação de Ambler considera a similaridade entre as cadeias de aminoácidos das enzimas, e elas foram agrupadas nos tipos A, B, C e D, de modo que as enzimas do tipo ESBL pertencem à classe A de Ambler, exceto as da família OXA, que pertencem à classe D[74]. Atualmente, são descritas 203 enzimas do tipo OXA, das quais algumas são classificadas como ESBL OXA-11, OXA-14, OXA-15, OXA-16, OXA-17, OXA-19, OXA-28, OXA-32, OXA-34, OXA-35, OXA-36, OXA-53, OXA-141, OXA-142, OXA-145, OXA-147 e OXA-161[13]. De qualquer forma, enzimas pertencentes às classes A e D são reconhecidas por possuírem resíduo de serina em seu sítio ativo.

Outro grupo de enzimas com sítio ativo de serina e capacidade de hidrolisar cefalosporinas são as betalactamases cromossômicas (AmpC); são resistentes aos inibidores clavulanato, sulbactam e tazobactam e, portanto, não se classificam como ESBL. Essas enzimas podem ser cromossomais ou plasmidiais e pertencem ao grupo 1 na classificação de Bush-Jacoby-Medeiros e ao grupo C na classificação de Ambler[42].

Um dos métodos para identificação fenotípica de ESBL é a utilização de fitas comerciais de E-test ESBL (Biomérieux, Marcy l'Etoile, France), em que há queda de pelo menos três vezes na concentração inibitória mínima (MIC) do antibiótico, quando este é associado a um inibidor que indica a produção de ESBL[21, 40]. Outro método é o teste de aproximação de discos (DDST), em que os discos de cefalosporinas são colocados a 30 mm de distância do disco com inibidor (clavulanato, tazobactam e sulbactam), havendo sinergismo entre os substratos e o inibidor; a produção de ESBL é confirmada[75]. A zona de sinergismo é comumente denominada zona fantasma (**Figura 2**). Geralmente, utilizam-se várias cefalosporinas no teste, incluindo cefotaxima, ceftazidima, cefoxitina e cefepima. Quando há resistência à cefoxitina e ao inibidor e sensibilidade à cefepima, infere-se a produção de AmpC. Nesse caso, é preciso um pouco de

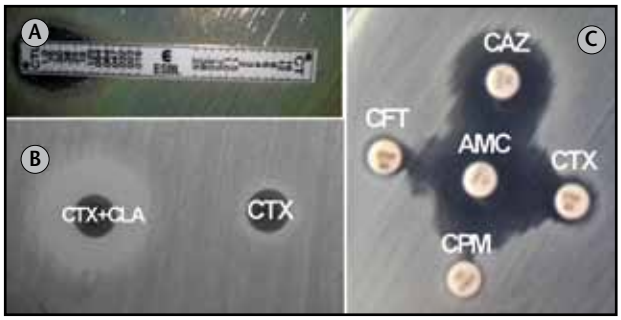

Figura 2 – *Testes fenotípicos para identificação de ESBL*

(A) ESBL E-test; (B) teste do disco combinado; (C) teste da aproximação de discos. ESBL: betalactamases de espectro estendido; CTX: cefotaxima; CLA: ácido clavulânico; CAZ: ceftazidima; CFT: ceftiofur; AMC: amoxilina + ácido clavulânico; CPM: cefepima.

cautela, uma vez que a resistência à cefoxitina pode ser mediada por outros mecanismos, como bombas de efluxo, perda da expressão de porinas e produção de determinadas carbapenemases[42]. O teste do disco combinado também é uma alternativa para a triagem de ESBL. Nesse teste, quando há diferença de 5 mm do diâmetro do halo de inibição entre o disco de cefalosporina e seu respectivo disco combinado com inibidor, infere-se a produção de ESBL[15].

Histórico

A primeira betalactamase codificada por elemento genético móvel foi identificada na *Escherichia coli*, isolada de um paciente chamado Temoniera, nome que designou a enzima TEM-1[26]. A localização em plasmídeos e transposons de TEM-1 possibilitou sua disseminação por transferência horizontal, além de outras espécies de *Enterobacteriaceae* em *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza* e *Neisseria gonorrhoeae*[65, 75]. Da mesma maneira, SHV-1 tornou-se mundialmente disseminada.

Devido à prevalência e à disseminação das betalactamases, as cefalosporinas de terceira geração foram introduzidas na prática médica na década de 1980, tendo estrutura molecular resistente à ação das enzimas descritas até então. Porém, a pressão seletiva exercida pelo uso intensivo dessas novas drogas ocasionou a emergência de cefalosporinases com espectro de atividade estendido, de modo que, em 1983, foi feita a primeira descrição de uma ESBL, denominada SHV-2, por diferir-se de apenas um aminoácido da enzima SHV-1[44]. Na América Latina, a primeira descrição de ESBL foi feita no Chile, sendo reportada a presença de SHV-5 em *K. pneumoniae*[39].

Em 1990, Bauerfeind reportou na Alemanha a produção de uma cefalosporinase não pertencente às famílias TEM ou SHV, denominada de CTX-M-1[5], idêntica à enzima MEN-1, identificada na França[6, 8]. No mesmo período, vários relatos da enzima CTX-M-2 ocorreram na Argentina[4, 73, 74]. Posteriormente, o sequenciamento do gene codificador da enzima FEC-1 (número de acesso no Genbank AB098539), descrita no Japão em 1986, demonstrou sua similaridade com outras enzimas do tipo CTX-M[51]; foi esta a primeira descrição de enzima do tipo CTX-M[74]. Desde então, as enzimas da família CTX-M disseminaram-se de forma acelerada nos cinco continentes. Dados presentes na literatura sugerem que elas se tornaram mais prevalentes que as enzimas do tipo TEM e SHV. No Brasil, a primeira enzima do tipo CTX-M foi identificada na década de 1990[10].

Outras famílias de ESBL têm sido identificadas em menor número: PER, GES, VEB, BES, TLA, SFO e IBC[13, 75].

ESBL no Brasil

As ESBL tornaram-se o principal problema de saúde pública no que diz respeito às infecções nosocomiais e comunitárias por membros da família *Enterobacteriaceae*[30], destacando-se a rápida disseminação dessas enzimas e o surgimento constante de novas variantes. No Brasil, a produção de ESBL em *Enterobacteriaceae* também é alarmante, uma vez que variantes do tipo TEM, SHV, CTX-M, OXA, BES, GES e VEB têm sido descritas (**Figura 3**). Infelizmente, não existem programas de vigilância de abrangência nacional referentes à resistência bacteriana e a seus mecanismos, tornando-se difícil estimar a proporção de produtores de ESBL na federação.

Por outro lado, as enzimas pertencentes à família CTX-M são predominantes na América do Sul, assim como na Espanha

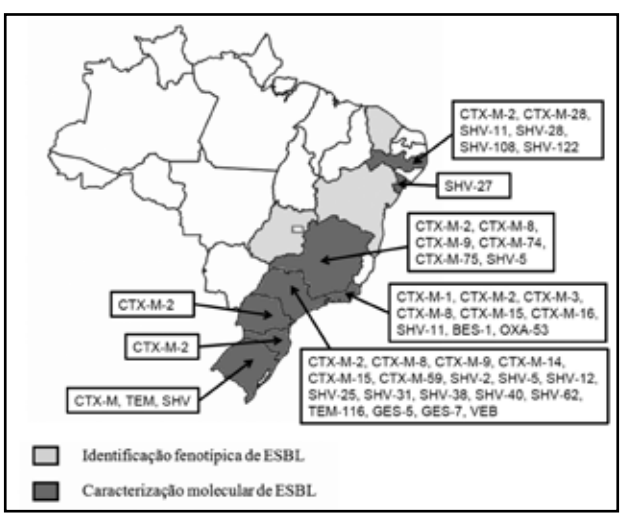

Figura 3 – *Distribuição de ESBL em* Enterobacteriaceae *no Brasil*[9-11, 18, 24, 28, 29, 31, 35, 36, 47, 52-55, 58, 61, 63, 66, 76-79, 82, 86]

ESBL: betalactamases de espectro estendido.

e no Leste Europeu[52, 74, 88]. Portanto, segundo o número crescente de descrições dessas enzimas no Brasil, infere-se que variantes do tipo CTX-M também sejam predominantes no país em comparação às enzimas do tipo TEM e SHV, prevalentes na América do Norte e no Oeste Europeu, respectivamente[52]. Ainda de acordo com a família CTX-M, as betalactamases mais frequentemente isoladas em território brasileiro incluem os grupos CTX-M-2, CTX-M-8 e CTX-M-9[1, 10, 20, 31, 35, 52, 62, 68].

Em relação à família *Enterobacteriaceae*, o isolamento de ESBL é descrito em diversos patógenos de origem hospitalar e comunitária, inserindo *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis* e *Serratia marcescensi*[9, 16, 18, 20, 24, 52, 59, 85]. Contudo, o ponto de urgência clínica tem sido a alta prevalência de ESBL em *Klebsiella spp.* e *Escherichia coli*, os principais enteropatógenos associados às IRAS. Além disso, a promiscuidade de plasmídeos carregando genes bla_{ESBL} é retratada na identificação de isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa,* carregando enzimas do tipo CTX-M-2 em integron de classe 1[68].

ESBL de origem hospitalar

As primeiras descrições dos determinantes genéticos de ESBL no Brasil caracterizaram a presença de genes do tipo bla_{CTX-M} em *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.* e *E. coli*[10, 11]. Posteriormente, genes do tipo bla_{CTX-M} disseminaram-se para outras espécies de bactérias Gram-negativas, como *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*[35, 45, 52, 68].

Hoje, estima-se que aproximadamente 50% dos isolados de *Klebsiella spp.* sejam produtores de ESBL, resultando em falha terapêutica e surtos por cepas resistentes no ambiente hospitalar, o que tem alto impacto na saúde pública diante das características de patogenicidade e endemicidade da bactéria[43, 49, 88]. Desse modo, diferentes clones de *Klebsiella spp.* produtores de CTX-M têm sido relatados na literatura, especialmente em unidades de tratamento intensivo, assim como cepas de *Escherichia coli* extraintestinal[16, 35, 83, 86]. Logo, altas taxas de mortalidade são associadas a infecções por *K. pneumoniae* produtora de ESBL[48, 49, 82], tendo como evento favorável a colonização para o estabelecimento da infecção[16].

Variantes das ESBL do tipo GES são relatadas, principalmente, em isolados de *P. aeruginosa* recuperados de pacientes internados em hospitais[17, 64]. Entretanto, as variantes GES-5 e GES-7 já foram identificadas em cepas de *K. pneumoniae* no estado de São Paulo[29, 67]. O fato de genes do tipo bla_{GES} estarem presentes em integrons pode ter contribuído para a aquisição desses determinantes por bactérias Gram-negativas, o que é digno de preocupação diante das características de algumas variantes do tipo GES, que são eficientes em hidrolisar antibióticos carbapenêmicos[72].

Recentemente, *Escherichia coli* produtora de CTX-M-15 tem se disseminado mundialmente e se tornado endêmica na Europa, identificando-se o clone MLST ST131, altamente virulento, produtor da enzima[22, 23]. No Brasil, a CTX-M-15 tem sido identificada em *K. pneumoniae* e *Escherichia coli*[18, 83], pertencendo a última espécie ao grupo filogenético B2, considerado o mais virulento segundo o esquema proposto por Clermont *et al.*[19].

O constante isolamento de cepas produtoras de ESBL e o risco de falha terapêutica pela administração de cefalosporinas têm direcionado ao maior uso de antibióticos carbapenêmicos[68]. Consequentemente, carbapenemases do tipo KPC-2, SPM-1, OXA-23, IMP-1 e OXA-143 têm se disseminado no país, especialmente em patógenos associados às IRAS[2, 7, 32, 37, 45, 50, 62].

ESBL de origem comunitária

A alta taxa de resistência em bactérias de importância clínica, a emergência e a disseminação de *K. pneumoniae* produtora de KPC-2 fizeram que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no ano de 2010, proibisse a venda de antimicrobianos sem prescrição médica, com o intuito de diminuir o uso inadequado desses medicamentos pela população brasileira. No entanto, a emergência de ESBL em infecções comunitárias e, mais recentemente, em produtos de origem animal, animais selvagens e de companhia e meio ambiente têm demonstrado a complexidade envolvendo a disseminação de ESBL em *Enterobacteriaceae*[27, 31, 38, 53, 54, 60, 79, 81, 83].

O primeiro caso de produção de CTX-M-2 reportado no Brasil ocorreu no ano 2000 em cepas de *Proteus mirabilis* isoladas em laboratórios de hospitais brasileiros[10] e, em 2007, foi reportada pela primeira vez *Escherichia coli* de origem comunitária produtora da mesma betalactamase[55]. Além disso, estirpes de *Enterobacteriaceae* carregando genes do tipo bla_{ESBL} foram identificadas em infecções de origem comunitária em pacientes diabéticos, assim como *Klebsiella pneumoniae* produtora de SHV isoladas da microbiota de indivíduos hígidos[57, 87].

ESBL na cadeia de produção de alimentos

O uso intensivo de antimicrobianos na produção animal, de forma profilática e terapêutica, ou mesmo como promotores de crescimento (aditivo de ração), é descrito como uma das principais causas de aquisição de resistência em enteropatógenos[66, 84]. Recentemente, a produção de CTX-M-2 por cepas de *Salmonella enterica* recuperadas de produtos de origem aviária (frango e ovos) e fontes relacionadas (granjas produtoras de frango e peru) tem sido reportada em diferentes estados brasileiros, inclusive Paraná e Santa Catarina, os maiores produtores de carne de frango do país[31, 79]. Por outro lado, *Salmonella spp.* isolada de abatedouros de aves, resistente à cefotaxima , é descrita no Brasil desde 2003, sugerindo a aquisição de ESBL em salmonelas de origem animal antes desses relatos recentes[25].

Segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde, ocorreram 1.275 surtos por *Salmonella spp.* no período de 1999 a 2008, correspondendo a 429% do total de surtos de doenças transmitidas por alimentos no país[56]. Assim, a presença de patógenos produtores de ESBL em alimentos de origem animal é alarmante, devido: (I) ao risco de infecções com alternativas terapêuticas limitadas; (II) ao fato de o intestino dos seres humanos e dos animais de produção servirem de reservatório para genes de resistência; (III) devido à possibilidade de transferência horizontal dos mecanismos de resistência à microbiota residente e a outros patógenos[66, 84, 89]. Sob esse aspecto, a *Salmonella spp.* assume importância, visto que portadores assintomáticos continuam eliminando a bactéria por longos períodos.

ESBL de origem ambiental

O despejo de efluentes nos recursos aquáticos também tem contribuído para a disseminação dos mecanismos de resistência, e vários países descrevem a presença de bactérias resistentes em rios e efluentes[27, 32-34]. No estado do Rio de Janeiro, fenótipos de *Klebsiella spp.* produtores de ESBL foram recuperados de efluentes de hospital[71]. Não fermentadores resistentes a betalactâmicos também têm sido isolados em fontes aquáticas em outros estados. Fontes *et al.* relataram *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente recuperada de amostras de água do Rio Tietê produtora de SPM-1[33], demonstrando o risco do estabelecimento de patógenos resistentes no meio ambiente.

Indubitavelmente, a mobilização dos genes de resistência por meio de elementos genéticos móveis, isto é, plasmídeos, transposons e integrons, está intimamente relacionada com a ampla disseminação das betalactamases[90]. A íntima relação entre genes cromossomais do gênero *Kluyvera* e enzimas plasmidiais do tipo CTX-M demonstra a interação entre diferentes microrganismos nos ecossistemas[41, 70], facilitando a troca de elementos genéticos entre as diversas espécies bacterianas que, posteriormente, poderão colonizar diferentes hospedeiros e ecossistemas e se disseminar por diferentes vias (**Figura 4**).

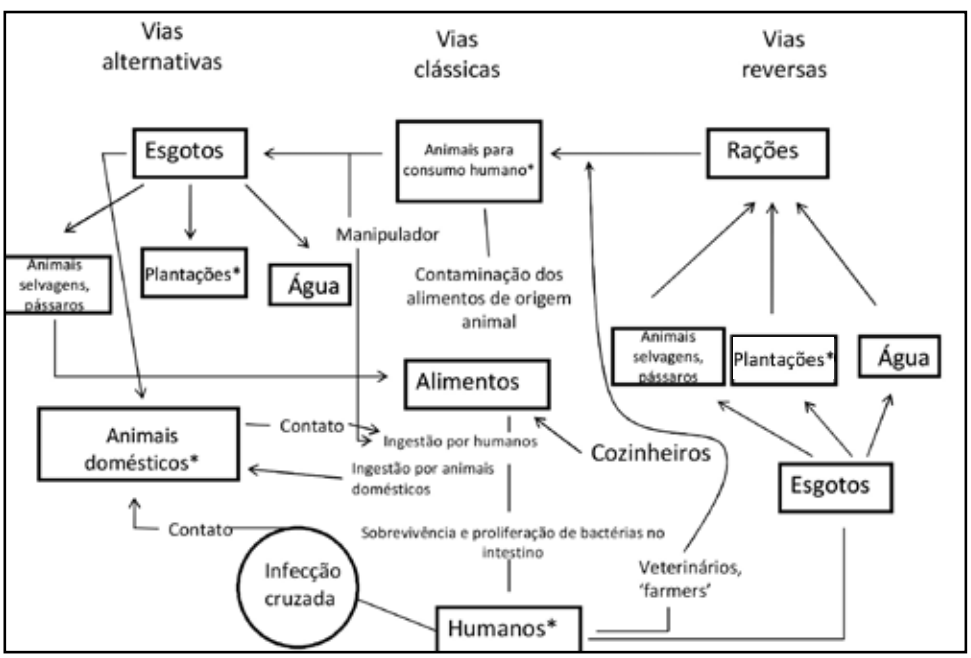

Figura 4 – *Algumas vias de transmissão de patogénos ou microbiota entre animais, ecossistemas e seres humanos*

Adaptado de Phillips et al. *(2004)*[66]
** Administração de antimicrobianos.*

ESBL: implicações para o agronegócio brasileiro

Além de todas as implicações sanitárias e na saúde pública da disseminação de cepas multirresistentes e estirpes produtoras de enzimas do tipo ESBL, devem-se considerar os prejuízos econômicos acarretados pelo isolamento de bactérias resistentes oriundas da cadeia de produção animal.

O Brasil é o terceiro maior produtor e o primeiro exportador mundial de carne de frango, com mercados importadores em ascensão. As exportações de carne de aves totalizaram 3.981 milhões de toneladas, correspondendo a uma receita de 7.244 bilhões de dólares em 2010[3]. O isolamento de amostras resistentes nos produtos de origem avícola pode prejudicar as exportações brasileiras com os importadores exigentes. De fato, em 2007, um estudo realizado no Reino Unido revelou a produção de CTX-M-2 por cepas de *Escherichia coli* isoladas de frangos importados do Brasil[89]. Mais recentemente, a presença de CTX-M-2 também foi confirmada em cepas de *Salmonella enterica* recuperadas da cadeia avícola[78].

Finalmente, sob a perspectiva de que a incidência de amostras oriundas do ciclo de produção animal resistentes a antibióticos tem aumentado ao longo dos anos, faz-se necessária a regulamentação do uso de antimicrobianos no agronegócio em âmbito nacional, além de medidas que possam diminuir a disseminação de enteropatógenos em alimentos de origem animal, como o melhoramento nas técnicas de abate, resguardando a segurança e a inocuidade dos alimentos e consolidando o agronegócio brasileiro no cenário internacional.

Conclusão

As ESBL são descritas como o ponto de urgência clínica entre os membros da família *Enterobacteriaceae* e estão amplamente disseminadas no território brasileiro, retratando-se diversas enzimas em diferentes patógenos. Vários estados ainda não notificaram a presença de ESBL, uma vez que o país não dispõe de programa nacional de vigilância da resistência microbiana. No entanto, o relato de ESBL em *Klebsiella spp.* e *Escherichia coli* no ambiente hospitalar têm sido frequente, especialmente enzimas pertencentes ao grupo CTX-M-2.

O surgimento de novas variantes e a prevalência de ESBL em isolados de origem comunitária, ambiental e em alimentos de origem animal têm demonstrado a complexidade em estabelecer a origem da resistência. Com relação aos animais de produção e produtos derivados, o isolamento de ESBL é preocupante, tanto pelas implicações na saúde pública como pelo fator econômico, uma vez que o Brasil é o maior exportador mundial de carne de frango. O isolamento de enteropatógenos resistentes na agropecuária pode prejudicar o agronegócio brasileiro com mercados importadores exigentes. Dessa maneira, são necessários estudos mais abrangentes com relação à resistência no Brasil, além de medidas que estabeleçam o uso adequado de antibióticos na clínica médica e no agronegócio, a fim de diminuir os impactos na saúde pública e consolidar o mercado brasileiro no cenário internacional.

Referências

1. ANDRADE, L. N. *et al*. Determinants of β-lactam resistance in meningitis-causing *Enterobacteriaceae* in Brazil. *Can J Microbiol*, v. 56, n. 5, p. 399-407, 2010.
2. ANTONIO, C. S. *et al.* High prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the $bla_{OXA-143}$ gene in Brazilian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 55, n. 3, p. 1322-3, 2011.
3. ABEF. *Associação Brasileira dos Exportadores de Frango*. São Paulo. Disponível em: <http://www.abef.com.br/noticias_portal/exibenoticia.php?notcodigo=2389>. Acesso em: 20 jun. 2010.
4. BAUERFEIND, A. J. M. *et al*. A new plasmidic cefotaximase from patients infected with S*almonella* typhimurium. *Infection*, v. 20, p. 158-63, 1992.
5. BAUERNFEIND, A. J. M. *et al*. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection*, v. 18, p. 294-8, 1990.
6. BAUERNFEIND, A. J. M. Sequences of β-lactamase genes encoding CTX-M-1 (MEN-1) and CTX-M-2 and relationship of their amino acid sequences with those of other beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 40, n. 2, p. 509-13, 1996.
7. BEIRÃO, E. M. *et al*. Clinical and microbiological characterization of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in Brazil. *Braz J Infect Dis*, v. 15, n. 1, p. 69-73, 2011.
8. BERNARD, H. *et al*. A novel plasmid-mediated extended-spectrum β-lactamase not derived from TEM- or SHV-type enzymes. *J Antimicrob Chemother*, v. 29, p. 590-2, 1992.
9. BONNET, R. *et al*. A novel class A extended-spectrum β–lactamase (BES-1) in *Serratia marcescens* isolated in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 44, n. 11, p. 3061-8, 2000.

10. BONNET, R. *et al*. A novel CTX-M β–lactamase (CTX-M-8) in cefotaxime-resistant *Enterobacteriaceae* isolated in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 44, n. 7, p. 1936-42, 2000.

11. BONNET, R. *et al.* Novel cefotaximase (CTX-M-16) with increased catalytic efficiency due to substitution Asp-240 Gly. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 45, n. 8, p. 2269-75, 2001.

12. BUSH, K. *et al.* A functional classification scheme for β–lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 39, n. 6, p. 1211-33, 1995.

13. BUSH, K.; JACOBY, G. β-*lactamases classification and amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant enzymes.* Disponível em: <http://www.lahey.org/studies/>. Acesso em: 3 abr. 2011.

14. BUSH, K.; JACOBY, G. A. Update functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 54, n. 3, p. 969-76, 2010.

15. CARTER, M. W. *et al*. Detection of extended-spectrum β–lactamases in *Klebsiellae* with the oxoid combination disk method. *J Clin Microbiol*, v. 38, n. 11, p. 4228-32, 2000.

16. CASSETARI, V. C. *et al.* Risk factors for colonisation of newborn infantis during an outbreak of extended-spectrum β–lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in an intermediate-risk neonatal unit. *J Hosp Infec*, v. 71, n. 4, p. 340-7, 2009.

17. CASTANHEIRA, M. *et al.* Emergence of the extended-spectrum beta-lactamase GES-1 in a *Pseudomonas aeruginosa* strain from Brazil: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 48, n. 6, p. 2344-5, 2004.

18. CERGOLE-NOVELLA, M. C. *et al*. First description of $bla_{CTX\text{-}M\text{-}14}$ and $bla_{CTX\text{-}M\text{-}15}$-producing *Escherichia coli* isolates in Brazil. *Microb Drug Resist*, v. 16, n. 3, p. 177-84, 2010.

19. CLERMONT, O. *et al*. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl Environ Microbiol*, v. 66, n. 10, p. 4555-8, 2000.

20. CLIMACO, E. C. *et al*. CTX-M-producing *Klebsiella spp.* in a Brazilian hospital: what has changed in 6 years? *Diagn Microbiol Infect Dis*, v. 68, n. 2, p. 186-9, 2010.

21. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI 2009). *Normas de desempenho para testes de sensibilidade a agentes antimicrobianos por diluição para crescimento de bactérias aeróbias.*15º suplemento informativo. CLSI documento M100-S19. v. 29, n. 3, 2009.

22. COELHO, A. *et al*. Spread of *Escherichia coli* O25b:H4-B2-ST131 producing CTX-M-15 and SHV-12 with high virulence gene content in Barcelona (Spain). *J Antimicrob Chemother*, v. 66, n. 3, p. 517-26, 2011.

23. COQUE, T. M. *et al.* Dissemination of clonally related *Escherichia coli* strains expressing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15. *Emerg Infect Dis*, v. 14, n. 2, p. 195-200, 2008.

24. CORKILL, J. E. *et al*. SHV-27, a novel cefotaxime-hydrolysing β–lactamase, identified in *Klebsiella pneumoniae* isolates from a Brazilian hospital. *J Antimicrob Chemother*, v. 47, p. 463-5, 2001.

25. CORTEZ, A. L. L. *et al.* Resistência antimicrobiana de cepas de *Salmonella spp.* isoladas de abatedouros de aves. *Arq Inst Biol*, v. 73, n. 2, p.157-63, 2006.

26. DATTA, N.; KONTOMICHALOU, P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in *Enterobacteriaceae*. *Nature*, v. 208, n. 5007, p. 239-41, 1965.

27. DHANJI, H. *et al*. Isolation of fluoroquinolone-resistant O25b:H4-ST131 *Escherichia coli* with CTX-M-14 extended-spectrum beta-lactamase from UK river water. *J Antimicrob Chemother*, v. 66, n. 3, p. 512-6, 2010.

28. DROPA, M. *Caracterização genotípica de cepas da família* Enterobacteriaceae *produtoras de* β-*lactamases de espectro estendido, isoladas de pacientes de um hospital da rede pública da cidade de São Paulo*. 2006. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

29. DROPA, M. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carrying the novel extended-spectrum beta-lactamase gene variants $bla_{SHV\text{-}40}$, $bla_{TEM\text{-}116}$ and the class 1 integron-associated $bla_{GES\text{-}7}$, Brazil. *Clinical Microbiology and Infection,* v. 16, n. 6, p. 630-2, 2010.

30. FALAGAS, M. E.; KARAGEORGOPOULOS, D. E. Extended-spectrum beta-lactamases-producing organisms. *J Hosp Infect*, v. 73, p. 345-54, 2009.

31. FERNANDES, S. A. *et al*. CTX-M-2- producing *Salmonella* typhymurium isolated from pediatric patients and poultry in Brazil. *Microb Drug Resist*, v. 15, n. 4, p. 317-21, 2009.

32. FERREIRA, A. E. *et al*. Presence of OXA-23-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in wastewater from hospitals in southern Brazil. *Microb Drug Resist*, v. 17, n. 2, p. 221-7, 2011.

33. FONTES, L. C. *et al*. Isolation of *Pseudomonas aeruginosa* co-producing metallo-β–lactamase SPM-1 and 16S rRNA methylase RmtD-1 in an urban river. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 55, n. 6, p.3063-4, 2011.

34. FUENTEFRIA, D. B. *et al*. Antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from hospital wastewater and superficial water: are they genetically related? *J Environ Manage*, v. 92, n. 1, p. 250-5, 2010.

35. GARCIA, D. O. *et al.* Multiclonal outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β–lactamase CTX-M-2 and novel variant CTX-M-59 in a neonatal intensive care unit in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 52, n. 5, p. 1790-3, 2008.

36. GEOGRAFIA PARA TODOS. *Geografia para o Ensino Médio*. Disponível em: < http://www.geografiaparatodos.com.br/index.php?pag=mapasm>. Acesso em: 29 mar. 2011.

37. GROSSO, F. *et al*. OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii*: a new hotspot of diversity in Rio de Janeiro? *J Antimicrob Chemother*, v. 66, n. 1, p. 62-5, 2011.

38. GUENTHER, S. *et al*. CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* from wild birds in Germany. *Envir Microbiol Reports*, v. 2. n. 5, p. 641-5, 2010.

39. GUTMANN, L. *et al.* SHV-5, a novel SHV-type β-lactamase that hydrolyzes broad-spectrum cephalosporins and

monobactams. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 33, n. 6, p. 951-6, 1989.

40. HARADA, S. *et al.* Extended-spectrum β-lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy. *Korean J Lab Med*, v. 28, v. 6, p.401-12, 2008.
41. HUMENIUK, C. *et al.* β-lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 46, n. 9, p. 3045-9, 2002.
42. JACOBY, G. A. AmpC β-lactamases. *Clin Microbiol Rev*, v. 22, n. 1, p. 161-82, 2009.
43. KIFFER, C. *et al*. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003. *Braz J Infect Dis*, v. 9, n. 3, p. 216-24, 2005.
44. KNOTHE, H. *et al.* Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*, v. 11, n. 6, p. 315-7, 1983.
45. LINCOPAN, N *et al. Enterobacteria* producing extended-spectrum beta-lactamases and IMP-1 metallo-beta-lactamases isolated from Brazilian hospitals. *J Med Microbiol*, v. 55, n. 11, p. 1611-3, 2006.
46. LIVERMORE, D. M. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev*, v. 8, n. 4, p. 557-84, 1995.
47. LOPES, A. C. *bla*(CTX-M-2) and *bla* (CTX-M-28) extended-spectrum beta-lactamase genes and class 1 integrons in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 105, n. 2, p. 163-7, 2010.
48. MARRA, A. R. *et al.* Health and economic outcomes of the detection of *Klebsiella pneumoniae*-produced extended-spectrum β-lactamase (ESBL) in a hospital with high prevalence of this infection. *Int J Infect Dis*, v. 10, n. 1, p. 56-60, 2006.
49. MARRA, A. R. *et al.* Nosocomial bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: impact of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. *BMC Infect Dis*, v. 6, p. 24, 2006.
50. MARTINS, A. F. *et al*. Dissemination of *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM-1-like and IMP-1-like metallo-beta-lactamases in hospitals from southern Brazil. *Infection*, v. 35, n. 6, p. 457-60, 2007.
51. MATSUMOTO, Y. *et al.* Novel plasmid-mediated beta-lactamase from *Escherichia coli* that inactivates oxymino-cephalosporinas. *Antimicrob Agents and Chemoterapy,* v. 32, n. 8, p. 1243-2146, 1988.
52. MINARINI, L. A. R. *et al*. Clonal transmission of ESBL-producing *Klebsiella spp.* at a university hospital in Brazil. *Curr Microbiol*, v. 56, n. 6, p. 587-91, 2008.
53. MINARINI, L. A. R. *et al.* Multilocus sequence typing of uropathogenic ESBL-producing *Escherichia coli* isolated in a Brazilian community. *Curr Microbiol*, v. 55, p. 524-9, 2007.
54. MINARINI, L. A. R. *et al.* Predominance of CTX-M-type extended-spectrum β-lactamase genes among enterobacterial isolates from outpatients in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*, v. 65, n. 2, p. 202-6, 2009.
55. MINARINI, L. A. R. *et al.* Prevalence of community-occurring extended spectrum β–lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Brazil. *Curr Microbiol*, v. 54, n. 5, p. 335-41, 2007.
56. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Análise epidemiológica dos surtos de doenças transmissíveis por alimentos no Brasil.* Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal arquivos/pdf/DTA.pdf>. Acesso em: 28 fev. 2009.
57. MOTTA, R.N. *et al.* Plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamase-producing strains of *Enterobacteriaceae* isolated from diabetes foot infections in a Brazilian diabetic center. *Braz J Infect Dis*, v. 7, n. 2, p. 129-34, 2003.
58. MURLEY, M. R. *et al*. Characterization of a *Salmonella enteric* serovar Agona strain harbouring a class 1 integron containing novel OXA-type β–lactamase (bla_{OXA-53}) and 6'-N-aminoglycoside acetyltransferase genes [*aac*(6')-130]. *J Antimicrob Chemother*, v. 54, n. 2, p. 354-9, 2004.
59. NOGUEIRA, K. S. *et al.* Ocurrence of extended-spectrum beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* isolated from hospitalized patients in Curitiba, southern Brazil. *Braz J Infect Dis*, v. 10, n. 6, p. 390-5, 2006.
60. OKEEFE, A. *et al.* First Detection of CTX-M and SHV extended-spectrum β–lactamases in *Escherichia coli* urinary tract isolates from dogs and cats in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 54, n. 8, p. 3489-92, 2010.
61. OLIVEIRA, C. F. *et al*. Prevalência das famílias TEM, SHV, CTX-M de β–lactamases de espectro estendido em *Escherichia coli* e *Klebsiella spp.* no Hospital Universitário de Santa Maria, estado do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 42, n. 5, p. 556-60, 2009.
62. PEIRANO, G. *et al*. Carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *J Antimicrob Chemother*, v. 63, n. 2, p. 265-8, 2009.
63. PEIRANO, G. *et al.* Molecular characteristics of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* from Rio de Janeiro, Brazil. *Clin Microbiol Infect*, v. 17, n. 7, p. 1039-43, 2011.
64. PELLEGRINO, F. L. *et al. bla*GES carrying *Pseudomonas aeruginosa* from a public hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis*, v. 10, n. 4, p. 251-3, 2006.
65. PFEIFER, Y. *et al.* Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol*, v. 300, n. 6, p. 371-379, 2010.
66. PHILLIPS, I. *et al.* Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. *J Antimicrob Chemother,* v. 53, n. 1, p. 28-52, 2004.
67. PICÃO, R. C. *et al*. Detection of GES-5-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil. *J Antimicrob Chemother*, v. 65, n. 4, p. 796-807, 2010.
68. PICÃO, R. C. *et al*. Further identification of CTX-M-2 extended-spectrum β–lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 53, n. 5, p. 2225-6, 2009.
69. PITOUT, J. D. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs*, v. 70, n. 3, p. 313-33, 2010.

70. POIREL, L. *et al*. Chromosome-encoded Ambler class A β–lactamase of *Kluyvera georgiana*, a probable progenitor of a subgroup of CTX-M extended-spectrum β–lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 46, n. 12, p. 4038-40, 2002.

71. PRADO, T. *et al.* Detection of extended-spectrum β–lactamase-producing *Klebsiella pneumonia* in effluents and sludge of a hospital sewage treatment plant. *Lett Appl Microbiol*, v. 46, n. 1, p. 136-41, 2007.

72. QUEENAN, A. M.; BUSH, K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*, v. 20, n. 3, 440-58, 2007.

73. QUINTEIROS, M. *et al*. Extended-spectrum beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* in Buenos Aires, Argentina, public hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 47, n. 9, p. 2864-7, 2003.

74. RADICE, M. *et al.* Early dissemination of CTX-M-derived enzymes in South America. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 46, n. 2, p. 602-4, 2002.

75. RAWAT, D.; NAIR, D. Extended-spectrum β–lactamases in Gram negative bacteria. *J Glob Infect Dis*, v. 2, n. 3, p. 263-74, 2010.

76. SADER, H. S. *et al*. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Braz J Infect Dis,* v. 5, n. 4, p. 200-14, 2003.

77. SANTOS, C. D. M. *Staphylococccus sp.* e enterobactérias isoladas de mastite recorrente em oito rebanhos da região de Uberlândia-MG: perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos. 2006. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlância, Uberlândia.

78. SANTOS, D. F. *et al*. Extended-spectrum β–lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* isolated in two hospitals in Goiânia-Brazil: detection, prevalence, antimicrobial susceptibility and molecular typing. *Braz J Microbiol*, v. 39, n. 4, p. 608-12, 2008.

79. SILVA, K. C. *et al*. Dissemination of CTX-M-2-type extended-spectrum β–lactamase-producing *Salmonella spp.* in poultry farms in Brazil. In: *50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50, Boston, EUA. *Anais:* divulgação digital, C2 687, Boston: ICAAC, 2010.

80. SILVA, N. *et al.* Risk factors for infection by extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Salvador, Brazil. *Braz J Infect Dis*, v. 10. n. 3, p. 191-3, 2006.

81. SU-YING, S. *et al.* High diversity of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in an urban river sediment habitat. *App Envir Microbiol*, v. 76, n. 17, p. 5972-6, 2010.

82. SUPERTI, S. V. *et al*. Risk factors for and mortality of extended-spectrum-β–lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. *Rev Inst Med Trop S. Paulo*, v. 51, n. 4, p. 211-6, 2009.

83. TOLLENTINO, F. M. *et al.* High prevalence of bla_{CTX-M} extended spectrum beta-lactamase genes in *Klebsiella pneumoniae* isolates from a tertiary care hospital: first report of bla_{SHV-12}, bla_{SHV-31}, bla_{SHV-38} and $bla_{CTX-M-15}$ in Brazil. *Microb Drug Resist*, v. 17, n. 1, p. 7-16, 2011.

84. THRELFALL, E. J. *et* al. The emergence and spread of antibiotic resistance in food-borne bacteria. *Int J Food Microbiol*, v. 62, v. 1-2, p. 1-5, 2000.

85. TUON, F. F. *et al.* Epidemiology of extended spectrum β–lactamase producing *Enterobacter bacteremia* in a Brazilian hospital. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 43, n. 4, p. 452-4, 2010.

86. VASQUES, M. R. G. β–lactamase producing enterobacteria isolated from surveillance swabs of patients in a cardiac intensive care unit in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz Infect Dis*, v. 15, n. 1, p. 28-33, 2011.

87. VERAS, D, L. *et al.* Prevalence of the bla_{SHV} gene in *Klebsiella pneumoniae* isolates obtained from hospital and community infections and from the microbiota of healthy individuals in Recife, Brazil. *Curr Microbiol*, v. 62, n. 5, p. 1610-6, 2011.

88. VILLEGAS, M. *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). *Braz J Infect Dis*, v. 15, n. 1, p. 34-9, 2011.

89. WARREN, R. E. *et al*. Chicken meat as a potencial source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum β–lactamases in the UK. *J Antimicrobial Chemother,* v. 61, n. 3, p. 504-8, 2008.

90. WELDHAGEN, G. F. Integrons and β–lactamases- a novel perspective on resistance. *Int J Antimicrob Agents*, v. 23, n. 6, p. 556-62, 2004.

Endereço para correspondência

Ketrin Cristina da Silva
Av. Professor Lineu Prestes, 1.374
Cidade Universitária
CEP: 05508-900 – São Paulo-SP