

Disseminação de *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de espectro alargado em crianças

Sílvia Branco Lima¹, Helena Neto Ferreira²

RESUMO

As *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de espectro alargado (extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* - EESBL) têm sido consideradas importantes agentes patogénicos hospitalares. Nos últimos tempos, a sua disseminação na comunidade, é uma realidade que pode condicionar a terapêutica empírica. A colonização fecal de pessoas saudáveis com EESBL é uma realidade que pode comprometer o controlo de infeção nos cuidados de saúde hospitalares e na prestação de cuidados continuados. O rastreio de portadores de EESBL na admissão hospitalar, em determinados grupos de risco, como sejam os idosos institucionalizados, apresenta relevância na prevenção de surtos nas unidades hospitalares. Genes responsáveis pela codificação de mecanismos de resistência a outros grupos de antibióticos, são também disseminados paralelamente, daí a multirresistência apresentada por estes isolados. Os animais domésticos e selvagens poderão contribuir para esta disseminação. Outra contribuição para a dispersão poderá ser também a dos produtos alimentares.

A colonização fecal de crianças com *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de espectro alargado é uma realidade já relatada em Portugal, que poderá ser considerada na admissão pediátrica hospitalar, particularmente nas unidades mais sensíveis como sejam as de cuidados intensivos e neonatologia e também deverá ser considerada no tratamento das infeções por este tipo de isolados. Esta realidade deve ser tomada em conta na prática clínica na comunidade, pois condiciona a adequação dos tratamentos empíricos, nomeadamente nas infeções do trato urinário, devido à limitação terapêutica que condiciona. Este é um novo desafio de saúde pública para os médicos, laboratórios de microbiologia, hospitais e serviços de saúde em geral.

Palavras-chave: Beta-lactamases de espectro alargado, disseminação de isolados bacterianos multirresistentes, resistência aos antibióticos.

INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antibióticos é uma realidade preocupante nos últimos tempos, particularmente em relação a determinados agentes patogénicos, como são as *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de espectro alargado. A realidade da disseminação desta ameaça de Saúde Pública tem vindo a merecer a atenção da comunidade científica internacional de forma a conhecer a sua dispersão.

OBJETIVO

Foi objetivo deste trabalho a recolha da informação internacional publicada recentemente que possa contribuir para a exploração das várias contribuições para a disseminação comunitária deste tipo de isolados na população pediátrica, provocando infeção ou colonização.

DESENVOLVIMENTO

As beta-lactamases de espectro alargado (ESBLs) são definidas como beta-lactamases capazes de hidrolisar os oximino-beta-lactâmicos (cefalosporinas de terceira e quarta gerações e o aztreonam) e são inibidas pelo ácido clavulânico. As ESBLs são normalmente codificadas por genes presentes em elementos genéticos móveis. Atualmente existe um número elevado de ESBLs diferentes como se pode verificar pelas publicações e pela lista de novas enzimas disponibilizada pelo grupo de Jacoby e Bush em Lahey Clinic⁽¹⁾. A classificação das beta-lactamases obedece a esquemas que têm vindo a ser alvo de revisão, mantendo contudo a nomenclatura inicialmente proposta pelos autores aquando da sua descrição, o que por vezes torna a abordagem complexa. As ESBL clássicas são derivadas das famílias de beta-lactamases do tipo TEM (TEM-1 é a beta-lactamase de espectro reduzido mais disseminada, tendo por mutação no gene que a codifica originado enzimas com capacidade de inativar oximino-beta-lactâmicos criando o conjunto de beta-lactamases de espectro alargado da família TEM) e SHV (a beta-lactamase de espectro reduzido do tipo SHV-1 é particularmente comum em *Klebsiella pneumoniae* e modificações no gene que a codifica levaram a ESBLs derivadas de SHV-1, originando as ESBLs da família SHV) nos últimos tempos temos assistido a uma disseminação de isolados produtores de ESBLs da família CTX-M (este nome deve-se ao fato de as primeiras descritas apresentarem maior capacidade de hidrolisar a cefotaxima), também na comunidade. Estas ESBLs da família CTX-M foram inicialmente encontradas em *Klebsiella pneumoniae*,

Nascer e Crescer 2013; 22(2): 87-91

¹ S. Imunologia, Departamento de Patologia, CH Porto, 4099-001 Porto, Portugal

² S. Microbiologia, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, 4050-313 Porto, Portugal. hferr@ff.up.pt

mas actualmente são também frequentemente encontradas em *Escherichia coli*^(2,3).

Na África Ocidental foi investigada a disseminação de produtores de ESBLs nos indivíduos que vivem em locais remotos que, até agora, pareciam ter sido poupados. No Senegal, procurou-se a aldeia mais remota e isolada para avaliar os portadores fecais de *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBLs, nas crianças em que a probabilidade de terem tomado antibióticos fosse nula. Kagnoube, uma aldeia no Senegal Oriental, foi o local escolhido pelos investigadores porque era a mais inacessível durante a estação das chuvas. Tinha 60 habitantes vivendo nas suas cabanas tradicionais e partilhando a água do poço por não haver nenhum rio perto. O centro de saúde mais próximo estava a 100 km de distância. Os habitantes tomavam, ocasionalmente, apenas drogas alopáticas. Neste estudo avaliou-se a colonização fecal de vinte crianças saudáveis, onze raparigas e nove rapazes com idades de um a onze anos, com *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL. Duas das vinte crianças eram portadoras fecais de um clone de *Escherichia coli* multirresistente produtora de CTX-M-15, demonstrando a disseminação de beta-lactamases de espectro alargado, mesmo em comunidades isoladas, em que as bactérias comensais apresentam este mecanismo de resistência, mesmo na ausência de pressão seletiva⁽⁴⁾.

Uma pesquisa realizada em 2005, a crianças saudáveis na Bolívia e Peru revelou um aumento significativo das portadoras fecais de estirpes de *Escherichia coli* resistentes a cefalosporinas de espectro alargado comparado com um estudo de 2002. Este trabalho demonstra que este aumento está relacionado, principalmente, com a disseminação de determinantes de ESBL do tipo CTX-M entre as estirpes comensais de *Escherichia coli*. Dos 50 isolados produtores de ESBL em 2005, 44 tinham ESBLs da família CTX-M e seis tinham ESBLs da família SHV (SHV-2 ou SHV-12). Foi detetada uma nova variante de CTX-M-2 denominada CTX-M-56. Os resultados deste estudo mostraram que os determinantes de ESBL em geral e em particular os determinantes da família CTX-M se disseminaram rapidamente entre estirpes de *Escherichia coli* comensais em crianças saudáveis, em ambientes de poucos recursos. Na área do estudo, incluindo ambientes urbanos na Bolívia e Peru, a prevalência de crianças saudáveis portadoras de estirpes de *Escherichia coli* produtores de ESBL na sua microbiota comensal, sofreu um aumento dramático (17 vezes) ao longo de um período de três anos e a maior contribuição foi de determinantes do tipo CTX-M. Este fenómeno é motivo de preocupação, uma vez que os comensais podem ser um reservatório de genes de resistência, enquanto a colonização intestinal por isolados produtores de ESBL pode ser uma fonte de entrada de produtores de ESBL em ambiente hospitalar. Embora os dados de consumo de antibióticos não estejam disponíveis, é natural assumir que os portadores de ESBL comensais, crianças saudáveis de idade pré-escolar, refletem na maioria dos casos a exposição à contaminação no ambiente familiar, em vez de um aumento da exposição direta às cefalosporinas de espectro alargado ou outros agentes conhecidos como selecionadores de produtores de ESBL. Em comparação com o levantamento inicial realizado em 2002, membros da família CTX-M-1 (CTX-

-M-15) também apareceram na Bolívia, enquanto membros da família CTX-M-9 (CTX-M-14 e CTX-M-24) apareceram no Perú. ESBLs do tipo SHV apareceram nos dois países. Foi a primeira deteção de um gene em três isolados peruanos com CTX-M-15, resistente também às fluoroquinolonas, em bactérias comensais de humanos saudáveis e também o primeiro relato da presença deste determinante de resistência na América Latina^(5,6).

A ocorrência e a diversidade de ESBLs foram investigadas em isolados de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* resistentes aos antibióticos em fezes humanas em Hong Kong. Oito isolados de 46, de *Escherichia coli* resistentes aos antibióticos (seis de crianças e dois de adultos) e quatro isolados de oito *Klebsiella pneumoniae* (todos de adultos) tinham ESBL. O estudo mostra a existência de portadores fecais de organismos produtores de determinantes CTX-M e evidencia o papel dos comensais como um reservatório para a sua disseminação. Também documenta a ocorrência de determinantes de CTX-M entre comensais resistentes aos antibióticos, em crianças e adultos não hospitalizados. Relativamente às crianças jovens, as análises das fezes identificaram 23,3% das amostras contendo *Escherichia coli* resistentes às fluoroquinolonas, sendo uma proporção significativa destes isolados (13,6%) produtores de ESBL. Uma vez que as fluoroquinolonas não são usadas em crianças jovens, a fonte de resistência às fluoroquinolonas e isolados positivos de CTX-M poderá estar associada à co-resistência relacionada com a aquisição de integrões que acumulem cassetes de genes responsáveis pela codificação de mecanismos de resistência a várias famílias de antibióticos. A aquisição pela cadeia alimentar e a partir dos portadores adultos, são alguns meios de transmissão possíveis. Estes resultados realçam a endemicidade dos alelos do grupo CTX-M-9 em Hong Kong. Em estudos anteriores, alelos do mesmo grupo foram predominantes entre isolados de portadores nas amostras clínicas e em animais de produção alimentar. Apesar do número limitado de isolados comensais testados, é interessante constatar que o alelo mais frequente foi o CTX-M-14, o qual foi semelhante à situação dos isolados clínicos produtores de ESBL. Uma vez que os voluntários adultos eram amigos e conhecidos, a possibilidade de transmissão pessoa-a-pessoa de bactérias comensais ou de determinantes de resistência, não deve ser excluída. São necessários estudos epidemiológicos detalhados para abordar a transmissão de CTX-M em diferentes ambientes escolares, sociais e também a contribuição por alimentos contaminados com isolados deste tipo ou de outros capazes de transmitir os genes de resistência às bactérias comensais⁽⁷⁾.

Num estudo realizado em 90 fórmulas alimentares infantis à base de leite, de uma cozinha de leites de um hospital universitário no Rio de Janeiro, durante um período de quatro meses, em 1999, foram detetados coliformes (crescimento a 35°C e 45°C) na maioria das fórmulas e as taxas de contaminação foram relacionadas com o manuseamento inadequado e foi isolada uma estirpe de *Klebsiella pneumoniae* produtora de beta-lactamase de espectro alargado⁽⁸⁾.

A incidência de pacientes pediátricos com *Escherichia coli* produtoras de ESBL aumentou desde 2000 no Hospital Robert

Debré de Paris. Os isolados foram responsáveis por cistites ou pielonefrites e raramente por infeções materno-fetais ou meningites neonatais. Estas estirpes eram sensíveis à colistina, aos carbapenemos e à fosfomicina ⁽²⁾.

Em duas cidades distantes do Brasil, entre 2003 e 2004, em dez isolados de amostras clínicas e de aves domésticas foram identificadas *Salmonella* entérica serovar *Typhimurium* produtora de ESBL CTX-M-2. Dois isolados eram de pacientes pediátricos e oito de aves domésticas ou do seu ambiente. Todos os isolados eram resistentes a antibióticos não beta-lactâmicos incluindo a tetraciclina e o trimetoprim-sulfametoxazol. O gene CTX-M-2 estava localizado num plasmídeo transferível que também transportava outros determinantes de resistência em alguns isolados. Os isolados das amostras clínicas e os das aves de capoeira demonstraram semelhança genética entre 89% e 100% ⁽⁹⁾.

Um trabalho realizado na Turquia em 2009 investigou a taxa de resistência *in vitro* para vários antibióticos em 179 isolados de *Salmonella* spp dos serogrupos D (109), B (52), C1 (10) e C2 (8) isoladas em crianças. A produção de ESBLs foi estudada em isolados resistentes à ampicilina. A produção de beta-lactamases foi detetada em 42 isolados e dois isolados de *Salmonella paratyphi* B produziam ESBLs. Um isolado com ESBL SHV-2 e TEM-1 e o outro com ESBLs SHV-2a, SHV-5a (SHV-9) e TEM-1. Este foi o primeiro relato de SHV-2a e SHV-5a (SHV-9) ⁽¹⁰⁾.

Um estudo retrospectivo de um período de cinco anos, em dois Hospitais de Taiwan, analisou crianças com refluxo vesico-ureteral. Os pacientes receberam tratamento profilático com o cotrimoxazol, a cefalexina, o cefaclor ou uma profilaxia com uma sequência de diferentes antibióticos. A infeção por *Escherichia coli* foi muito menos frequente nas crianças que fizeram antibiótico profilático, comparado com os seus episódios iniciais de infeção do trato urinário, nos dois hospitais. Este estudo põe em evidência que o cotrimoxazol é apropriado para a profilaxia enquanto as cefalosporinas poderão não o ser. As crianças que receberam cefalosporinas de 1ª ou 2ª geração como antibioterapia profilática tiveram uma maior tendência para ficarem infetadas com organismos produtores de ESBL ou com um uropatógeno resistente, que não a *Escherichia coli*. Embora a prevalência da resistência endémica esteja aumentada entre a flora de gram negativo, o cotrimoxazol é ainda o agente preferido para a profilaxia para refluxos vesico-ureterais ⁽¹¹⁾.

Um estudo grego em população pediátrica, demonstrou que a infeção urinária por isolados produtores de ESBL pode estar associada a uma terapêutica empírica inadequada ⁽¹²⁾.

Infeções pediátricas com bactérias produtoras de ESBLs têm sido pouco descritas. Procurou-se determinar a proporção de isolados produtores de ESBLs e a incidência de infeção ou colonização com estes organismos num hospital pediátrico terciário, em Salt Lake City, durante cinco anos e adicionalmente avaliou-se as características das crianças infetadas. Identificaram-se todas as *Escherichia coli* ou *Klebsiella* spp de doentes com menos de 18 anos, entre Janeiro de 2003 e Dezembro de 2007. Das 2967 culturas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Klebsiella oxytoca*, foram isolados em 16 crianças, 26 produtores de ESBLs. A maioria das crianças infetadas ou colonizadas

por organismos produtores de ESBL eram doentes crónicos, frequentemente hospitalizados, ou com uma história de infeção recorrente. Contudo, quatro crianças infetadas tinham menos de cinco meses de idade e foram avaliadas num ambiente de ambulatório não tendo sido considerados os lactentes, anteriormente, como uma população de risco ⁽¹³⁾.

Nas enfermarias pediátricas num hospital em Istambul foi detetada uma alta taxa (48,6%) de colonização fecal por *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBLs (ESBL-KP). Foram implementadas medidas reforçadas do controlo de infeção e instituíram um programa prospetivo de vigilância com um estudo de caso-controlo para determinar os fatores de risco de colonização intestinal por ESBL-KP, demonstrando que quarenta (18,5%) de 216 pacientes ficaram colonizados. Os fatores de risco mais frequentes para a colonização foram a ventilação mecânica e uma hospitalização superior a 14 dias. A genotipagem dos isolados indicava provável transmissão paciente-a-paciente contudo, não foi possível determinar a via dessa propagação. As medidas reforçadas do controlo de infeção, a administração de antimicrobianos e o rastreio de portadores rectais, foram associados à diminuição substancial de colonização por ESBL-KP nas unidades pediátricas ⁽¹⁴⁾.

Num hospital do Egipto onde *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL era uma importante causa de infeções nosocomiais na unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN), foi efetuado um estudo com o objetivo de determinar a incidência da *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL na UCIN. A frequência da aquisição de genes SHV-1 e SHV-2 nos isolados, os fatores de risco associados e os resultados clínicos dos bebés infetados. Em todos os recém-nascidos admitidos na UCIN obtiveram-se amostras de sangue, de urina, de líquido cefalorraquidiano, de zaragatoas de feridas e da garganta e amostras de aspirados de tubos endotraqueais de pacientes em que nunca houve suspeita de sepsis. Foram obtidas 980 culturas de 380 recém-nascidos e 372 amostras colhidas do ambiente. Em vinte e sete culturas (7%) isolou-se *Klebsiella pneumoniae*, sendo 18 (67%) produtoras de ESBL. Os 18 isolados (100%) tinham SHV-2. Os fatores de risco para a *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL foram a ventilação mecânica, o peso inferior a 1500g, a hospitalização superior a 15 dias, a nutrição parenteral total e o uso prévio de oximino-beta-lactâmicos. As culturas ambientais (n=372) tinham *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL em nove isolados: quatro de tubos de sucção, dois de incubadoras e três das mãos dos prestadores de cuidados de saúde. *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL estava associada ao aumento da mortalidade e a uma hospitalização mais prolongada ⁽¹⁵⁾.

Um estudo indiano determinou a prevalência de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL nos cuidados intensivos neonatais (UCIN) para identificar os fatores de risco associados à aquisição destes organismos. Foi avaliado o estado clínico dos 253 recém-nascidos admitidos, tendo 238 ficado num sistema de vigilância ativa. *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL foi responsável por sete infeções e 51 colonizações, enquanto a *Escherichia coli* produtora de ESBL foi responsável por nove infeções e 88 colonizações. Os isolamentos dos dois

organismos verificaram-se em trinta recém-nascidos. O prolongamento da estadia na UCIN foi considerado um fator de risco importante para a instalação da infeção por estes isolados ⁽¹⁶⁾.

A presença de EESBLs na flora fecal na população pediátrica, é uma realidade já detetada no nosso País, a qual pode dificultar o tratamento adequado das infeções nesta população sensível, podendo vir a justificar o seu rastreio na admissão em hospitais pediátricos, particularmente nas unidades em que há um maior risco para instalação de surtos de infeções que possam comprometer a vida, como sejam as Unidades de Cuidados Intensivos e Neonatologia ⁽¹⁷⁾. A cadeia alimentar e os animais de companhia poderão contribuir para a disseminação destas estirpes, bem como pela influência de grupos mais suscetíveis a colonização com estes agentes, nomeadamente os idosos sujeitos a internamentos hospitalares frequentes por agudizações de patologias crónicas ou de instituições em que se verifique convivência apertada das duas faixas etárias, ou cuidadores comuns ^(17, 18, 20).

A descrição de animais de companhia infetados ou colonizados com EESBLs, alerta para o risco de colonização humana via convivência próxima com estes animais, constituindo um outro ponto de disseminação particularmente relevante nas crianças devido à proximidade com os seus animais de estimação ⁽¹⁸⁾.

Os alimentos de produção animal são os principais reservatórios de patogénicos zoonóticos e o aumento da ocorrência de produtores de ESBLs nos animais para produção de carne e leite, tem-se destacado e discutido devido à circulação destes fatores de resistência entre os patogénicos humanos, podendo contribuir para a colonização fecal humana através da cadeia alimentar ^(19,20).

CONCLUSÕES

A disseminação comunitária de *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de espectro alargado tem sido descrita a nível internacional e nacional, condicionando a terapêutica das infeções da comunidade, sendo idêntica à observada anteriormente em ambiente hospitalar.

A colonização fecal de crianças com *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de espectro alargado já é relatada em Portugal com o conseqüente impacto em termos de:

- inadequação de terapêutica empírica das infeções, particularmente as urinárias, por estes agentes patogénicos multirresistentes, na comunidade;
- dificuldade nas opções terapêuticas em pediatria, nas infeções graves.

A colonização fecal infantil, por estes agentes, constitui um risco para a contração de infeção, podendo ser relevante na instalação de surtos infecciosos em unidades hospitalares pediátricas.

Na infância as influências cada vez mais relevantes são as dos alimentos e dos animais de companhia, contribuindo para a disseminação de EESBLs.

A epidemiologia da resistência aos antibióticos é uma realidade dinâmica, constituindo as *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de espectro alargado um desafio que implica

uma atenção redobrada na prestação de cuidados de saúde na infância.

DISSEMINATION OF EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE PRODUCING *ENTEROBACTERIACEAE* IN CHILDREN

ABSTRACT

Extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* (EESBL), have been considered important nosocomial pathogens during the last decades. Nowadays community dissemination of this resistance threat is a reality, namely, in particular niches, as old people care settings. Fecal colonization of healthy people is a reality that might compromise effective infection control in acute care hospitals and long term care facilities and in that way, screening of extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* carriers on hospital admission, might be of importance in outbreak prevention in particular wards. Other resistance genes are also dispersed in parallel most of the times horizontally and multi-resistance is a reality in these isolates. Contribution of animals, domestic and wild, for dissemination is another link that has already been addressed, showing inter-species transmission of these multi-resistant strains from human to animal and vice versa. Another contribution for dispersion might be food products.

Fecal colonization of children with Extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae*, is a reality already reported in Portugal, that might compromise paediatric hospital admission and treatment of infection by these strains. This reality should be addressed in community clinical practice once it has consequences in terms of adequate empirical treatment, namely in urinary tract infections, by these strains, because of restriction of active antibiotics. Also, hospital admission of particular population settings should consider the possibility of extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* fecal colonization, namely children. This is a new Public Health challenge for clinicians, microbiology laboratories, hospitals and the health care setting, in general.

Keywords: Antibiotic resistance, extended-spectrum beta-lactamases, multi-resistant bacteria isolates spread.

Nascer e Crescer 2013; 22(2): 87-91

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://www.lahey.org/Studies>
2. Doit C, Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. Extended-spectrum beta-lactamase producing-*Enterobacteriaceae*. Arch Pediatr. 2010;17 Suppl 4:S140-4.
3. Arpin C, Quentin C, Grobost F, Cambau E, Robert J, Dubois V, Coulange L, André C; Scientific Committee of ONERBA. Nationwide survey of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in the French community setting. J Antimicrob Chemother. 2009;63:1205-14.

4. Ruppé E, Woerther PL, Diop A, Sene AM, Da Costa A, Arlet G, et al. Carriage of CTX-M-15-producing *Escherichia coli* isolates among children living in a remote village in Senegal. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3135-7.
5. Pallecchi L, Bartoloni A, Fiorelli C, Mantella A, Di Maggio T, Gamboa H, et al. Rapid dissemination and diversity of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase genes in commensal *Escherichia coli* isolates from healthy children from low-resource settings in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:2720-5.
6. Rodríguez-Baño J, López-Cerero L, Navarro MD, Díaz de Alba P, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(5):1142-9.
7. Ho PL, Wong RC, Chow KH, Yip K, Wong SS, Que TL. CTX-M type beta-lactamases among fecal *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in non-hospitalized children and adults. *J Microbiol Immunol Infect* 2008; 41: 428-32.
8. Carneiro LA, Silva AP, Merquior VL, Queiroz ML. Antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli isolated from infant formulas. *FEMS Microbiol Lett* 2003; 228:175-9.
9. Fernandes SA, Paterson DL, Ghilardi-Rodrigues AC, Adams-Haduch JM, Tavechio AT, Doi Y. CTX-M-2-producing *Salmonella Typhimurium* isolated from pediatric patients and poultry in Brazil. *Microb Drug Resist* 2009; 15:317-21.
10. Budak F, Nordmann P, Girlich D, Gür D. Characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Salmonella* isolates in a children's hospital in Ankara-first report of SHV-2a and SHV-9 in *Salmonella* spp from Turkey. *Turk J Pediatr* 2009; 51:28-34.
11. Cheng CH, Tsai MH, Huang YC, Su LH, Tsau YK, Lin CJ et al. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics* 2008; 122:1212-7.
12. Tratselas A, Iosifidis E, Ioannidou M, Saoulidis S, Kollios K, Antachopoulos C, Sofianou D, Roilides EJ. Outcome of urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30:707-10.
13. Blaschke AJ, Korgenski EK, Daly JA, LaFleur B, Pavia AT, Byington CL. Extended-spectrum beta-lactamase-producing pathogens in a children's hospital: a 5-year experience. *Am J Infect Control* 2009; 37:435-41.
14. Demir S, Soysal A, Bakir M, Kaufmann ME, Yagci A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in pediatric wards: a nested case-control study. *J Pediatr Child Health* 2008; 44: 548-53.
15. Abdel-Hady H, Hawas S, El-Daker M, El-Kady R. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2008; 28: 685-90.
16. Shakil S, Ali SZ, Akram M, Ali SM, Khan AU. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* acquisition in a Neonatal Intensive Care Unit. *J Trop Pediatr* 2010; 56:90-6.
17. Gonçalves D., Rodrigues H. and Ferreira H., Paediatric faecal colonization with extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* in Northern Portugal, *Clin Microbiol Infect* 2010; 16, S2, 354.
18. Belas, A.S. Salazar, L. Fernandes, N. Couto, C. Pomba. Colonisation with extended-spectrum and plasmid-mediated AmpC beta-lactamases *Escherichia coli* producers in healthy dogs without antimicrobial pressure – a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18, S3, 449.
19. Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum beta-lactamase producers. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 Suppl 1:117-23.
20. Kola, A. Eisele, C. Waigwa, Y. Pfeiffer, W. Witte, P. Gastmeier. ESBL-producing enterobacteria in retail chicken meat, Berlin, Germany. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18, S3, 254.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Silvia Branco Lima
 Centro Hospitalar do Porto
 Hospital de Santo António
 Departamento de Patologia, Serviço de Imunologia
 Largo do Prof. Abel Salazar
 4099-001 Porto, Portugal
 e-mail: silviablina@gmail.com

Recebido a 12.06.2011 | Aceite a 14.05.2012