



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

GABRIELA DA SILVA RIBEIRO

**PERFIL MOLECULAR DE ESBL EM *ESCHERICHIA COLI* UROPATOGÊNICA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

BRASÍLIA- DF, 2020

GABRIELA DA SILVA RIBEIRO

**PERFIL MOLECULAR DE ESBL EM *ESCHERICHIA COLI* UROPATOGÊNICA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientador: Prof. Dr. Alex Leite Pereira

Co-orientador: Dr. Emerson Valadares da Silva

BRASÍLIA, 2020

Ficha catalográfica elaborada automaticamente, com
os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

dR484p da Silva Ribeiro, Gabriela
PERFIL MOLECULAR DE ESBL EM ESCHERICHIA COLI
UROPATOGÊNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA / Gabriela da Silva
Ribeiro; orientador Alex Leite Pereira; co-orientador
Emerson Valadares da Silva. -- Brasília, 2020.
31 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2020.

1. Escherichia coli uropatogênica. 2. beta-lactamase de
espectro estendido. 3. resistência bacteriana. I. Leite
Pereira, Alex, orient. II. Valadares da Silva, Emerson, co
orient. III. Título.

GABRIELA DA SILVA RIBEIRO

**PERFIL MOLECULAR DE ESBL EM *ESCHERICHIA COLI* UROPATOGÊNICA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Alex Leite Pereira
(FCE/Universidade de Brasília)

Co-Orientador: Dr. Emerson Valadares da Silva
(Laboratório Regional de Ceilândia)

Profa. Dra. Thaís Alves da Costa Lamounier
(FCE/Universidade de Brasília)

Profa. Dra. Daniela Castilho Orsi
(FCE/Universidade de Brasília)

BRASÍLIA, 2020

DEDICATÓRIA

A minha família, sem vocês eu não teria chegado até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família por todo apoio durante esse percurso, pelo amor e pelo incentivo que me deram. A minha mãe Adriana, pelo carinho e pelo esforço dedicado à mim em todas as fases da minha vida, por nunca ter me deixado desistir mesmo com todas as dificuldades que enfrentamos e vencemos juntas. A minha irmã Isabela, meus avós Cícero e Terezinha, e minha tia Simone por estarem sempre presente ao meu lado nas alegrias e nos momentos difíceis.

Agradeço ao meu querido namorado Vitor, pelo amor, companheirismo e incentivo dado à mim.

Agradeço ao meu orientador Alex, pelo conhecimento compartilhado em suas aulas sempre ministradas com seu bom humor, por sua paciência em me ensinar e por toda assistência oferecida a mim durante o processo de realização desse trabalho.

Agradeço ao meu co-orientador Emerson, por todo suporte oferecido a mim, pelos seus ensinamentos que vão além do ambiente do laboratório e por cada orientação e sugestão que o senhor me ofertou nesse TCC.

Agradeço aos meus amigos da faculdade que torceram por mim, me proporcionaram diversos momentos de alegria ao decorrer do curso, sem vocês esses anos teriam sido muito menos divertidos, agradeço a amizade e cumplicidade de cada um.

Agradeço também a Universidade de Brasília e a todos os professores que fizeram parte da minha formação.

RESUMO

A família *Enterobacteriaceae* é abundantemente encontrada na natureza, sendo inclusive, parte da microbiota de seres humanos e animais, estando no trato intestinal desses. A *Escherichia coli* é um bacilo Gram negativo (BGN) pertencente à família *Enterobacteriaceae*, e assim como muitas outras enterobactérias, ela está presente no trato intestinal de seres humanos. Apesar da maioria dos sorotipos de *E. coli* serem comensais, muitos sorotipos podem se tornar patogênicos e ocasionar doenças intestinais ou extra-intestinais, sendo a infecção do trato urinário (ITU) uma das mais relevantes na clínica. O tratamento da ITU é frequentemente realizado utilizando-se antimicrobianos β -lactâmicos, sendo as cefalosporinas as mais recomendadas. Os tratamentos com antimicrobianos β -lactâmicos vem perdendo a eficiência cada vez mais devido a resistência bacteriana proporcionada pelas β -lactamases, especialmente as β -lactamases de espectro estendido (ESBL). Essa forma de resistência se tornou cada vez mais comum, sendo grande fonte de preocupação na saúde pública. Entre os tipos de ESBL, os genes mais encontrados normalmente são *bla*TEM, *bla*SHV e *bla*CTX-M, e a frequência desses varia de acordo com a geografia. O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão sistemática acerca do perfil de ESBL encontrado em *E. coli* uropatogênica (UPEC) no Brasil, para isso, foram selecionados entre o período de outubro a novembro de 2020 apenas artigos nacionais que descrevessem o perfil genético associado a ESBL em UPEC. Por meio da revisão sistemática realizada em três bases de dados, foram obtidos 5 artigos significativos para o propósito desse presente trabalho. Os resultados obtidos após a análise dos artigos mostraram a prevalência das famílias *bla*TEM e *bla*CTX-M nas UPEC produtoras de β -lactamase de espectro estendido no território brasileiro. Também foi observado ser frequente a combinação entre genes ESBL. Os trabalhos analisados demonstraram ser frequente a associação entre genes em cepas de UPEC ESBL positivas, sendo a associação entre *bla*TEM e *bla*CTX-M a mais comum entre elas. Nota-se que não há uma extensa documentação sobre o perfil dos genes de ESBL encontrados em UPEC no Brasil, sendo essa a principal limitação desse trabalho e mostrando a necessidade de serem realizadas mais pesquisas acerca desse tema.

Palavras-chave: *Escherichia coli* uropatogênica, β -lactamase de espectro estendido, resistência bacteriana.

ABSTRACT

The *Enterobacteriaceae* family is abundantly found in nature, and is also part of the microbiota of humans and animals, being in the intestinal tract of these. *Escherichia coli* is a Gram-negative bacilli (GNB) belonging to the *Enterobacteriaceae* family, and like many other enterobacteria, it is present in the intestinal tract of humans. Although most *E. coli* serotypes are commensal, many serotypes can become pathogenic and cause intestinal or extra-intestinal diseases, with urinary tract infection (UTI) being one of the most relevant in the clinic. The treatment of UTI is often performed using antimicrobials β -lactams, cephalosporins being the most recommended. Treatments with β -lactam antimicrobials have increasingly lost efficiency due to the bacterial resistance provided by β -lactamases, especially extended-spectrum β -lactamases (ESBL). This form of resistance has become increasingly common, being a great source of concern in public health. Among the types of ESBL, the most commonly found genes are *bla*TEM, *bla*SHV, and *bla*CTX-M, and the frequency of these varies by geography. The objective of this work was to conduct a systematic review about the profile of ESBL found in uropathogenic *E. coli* (UPEC) in Brazil, for this, were selected between October and November 2020, only national articles describing the genetic profile associated with ESBL in UPEC. Through a systematic review carried out in three databases, 5 significant articles were obtained for the purpose of this study. The results obtained after the analysis of the articles showed the prevalence of *bla*TEM and *bla*CTX-M families in the UPEC producing β -lactamase of extended-spectrum in The Brazilian territory. The combination between ESBL genes has also been observed. The analyzed studies demonstrated that the association between genes in positive UPEC ESBL strains is frequent, and the association between *bla*TEM and *bla*CTX-M is the most common among them. It is noted that there is no extensive documentation on the profile of ESBL genes found in UPEC in Brazil, which is the main limitation of this study and showing the need to conduct more research on this topic.

Keywords: Uropathogenic *Escherichia coli*, extended-spectrum β -lactamases, bacterial resistance.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS E TABELAS.....	8
LISTA DE ABREVIACÕES.....	9
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. JUSTIFICATIVA.....	15
3. OBJETIVOS.....	16
3.1 OBJETIVO GERAL.....	16
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
4. METODOLOGIA DETALHADA.....	17
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	18
6. CONCLUSÃO.....	26
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1: Fluxograma para seleção de artigos.....	19
Tabela 1: Artigos selecionados para compor a revisão bibliográfica.....	20
Tabela 2: Relação entre família de genes relatados por artigo.....	24
Tabela 3: Quantidade de combinações entre genes por artigo.....	24

LISTA DE ABREVIACOES

- BGN - Bacilo Gram negativo
- bla* - β -lactamase
- CTX-M - Cefotaxima
- EHEC - *Escherichia coli* enterohemorrágica
- ESBL - β -lactamase de espectro estendido
- ExPEC - *Escherichia coli* patognica extra-intestinal
- ITU - Infecção do trato urinário
- MLST - *Multilocus Sequence Typing*
- MNEC - *Escherichia coli* associada a meningite
- OXA- *Oxacillin-hydrolyzing*
- PCR - Reação em Cadeia da Polimerase
- PFGE - Eletroforese em gel de campo pulsado
- SHV - Sulfidril variável
- TEM - Temoniera
- UPEC - *Escherichia coli* uropatogênica

1. INTRODUÇÃO

A família *Enterobacteriaceae* é abundantemente encontrada na natureza, sendo inclusive, parte da microbiota de seres humanos e animais, estando no trato intestinal desses. São classificados como bacilos Gram negativo (BGN) e possuem grande importância para a clínica (KONEMAN; ALLEN; JANDA, 2008).

A *Escherichia coli* é um BGN pertencente à família *Enterobacteriaceae*, e assim como as demais enterobactérias, ela está presente no trato intestinal de seres humanos (KONEMAN; ALLEN; JANDA, 2008). Recém-nascidos são colonizados por *Escherichia coli* algumas horas após nascerem e a partir daí a espécie persiste fazendo parte da microbiota humana, sendo o anaeróbio facultativo predominante associado ao organismo humano (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004). Entretanto, apesar da *E. coli* ser comensal, ela pode vir a se tornar patogênica, ocasionando doenças intestinais ou extra-intestinais. Entre as doenças ocasionadas por esse microrganismo pode-se destacar a infecção do trato urinário (ITU), diarreia, meningite e septicemia (CLERMONT; BONACORSI; BINGEN, 2000).

Assim como outros microrganismos, a *E. coli* vem evoluindo e alterando certas características para poder se adaptar em diversas situações, em alguns casos se tornando mais virulenta ou resistente. Dentre os seus quatro grupos filogenéticos principais (A, B1, B2 e D), alguns filogrupos são especialmente virulentos, sendo estes o B2 e o D, dominantes em infecções sistêmicas e ITU. Em contrapartida, as outras duas linhagens, A e B1, são majoritariamente compostas por cepas comensais ou pouco virulentas (JAUREGUY et al., 2008).

Os patótipos de *Escherichia coli* possuem classificações diferentes a partir do grupo a qual pertence, sendo as cepas que provocam infecções extra-intestinais referidas como ExPEC (JAUREGUY et al., 2008). A capacidade da *E. coli* ocasionar infecções em diversos sítios anatômicos do corpo humano está atrelado aos atributos de virulência que ela pode adquirir. Essa competência da *E. coli* em combinar fatores de virulência é o que a faz ter êxito na capacidade de gerar doenças em seres humanos saudáveis (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004).

As infecções ocasionadas por *Escherichia coli* podem ser separadas por categorias, as duas categorias de *E. coli* extra-intestinal mais conhecidas são a MNEC (*E. coli* associada a meningite) e a UPEC (*E. coli* uropatogênica). Dentre esses dois tipos, a infecção extra-intestinal mais ocasionada por *E. coli* é gerada pela UPEC (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004).

No processo de infecção do trato urinário (ITU), a *E. coli* uropatogênica irá do trato intestinal, seu reservatório de origem, para a área periuretral, essa área poderá ser colonizada no processo de desenvolvimento da ITU, sendo esse processo mais fácil de ocorrer em mulheres devido a anatomia feminina, cuja a uretra se encontra próxima a vagina e ao ânus. A partir da invasão desses sítios, as cepas de *Escherichia coli* irão ascender para a bexiga, onde ocasionará a cistite. Caso não haja tratamento eficaz nesse estágio, o quadro poderá evoluir, os bacilos poderão chegar até os rins, iniciando uma pielonefrite. Na pielonefrite, o glomérulo poderá ser prejudicado, bem como a barreira epitelial tubular. Com a barreira epitelial tubular violada, a *E. coli* irá atravessá-la facilmente e ocasionar uma bacteremia (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004).

Para colonizarem a parede da uretra ou qualquer outro local que não seja onde a *E. coli* não habita normalmente elas utilizam adesinas, que as tornam difíceis de serem removidas das células de maneira natural, como por exemplo, com a descarga da micção na uretra (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2006). Fímbrias são exemplos de adesinas que permitem a adesão dessas bactérias em diferentes sítios. Existem ainda adesinas descritas como afimbriais, como a adesina AFA, produzida por muitas *E. coli* uropatogênicas e diarreioogênicas (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004). As chamadas ilhas de patogenicidade (PAI) são regiões do cromossomo onde ficam agrupados esses genes responsáveis pela virulência das cepas uropatogênicas, como as adesinas. A fímbria P é uma presença habitual entre os PAIs que permitem a colonização ascendente do ureter e posteriormente dos rins (GUYER et al, 2000).

No processo que ocasionará na cistite, onde a infecção se limita a bexiga, as fímbrias do tipo I serão fundamentais, e são expressas em elevada quantidade. Entretanto, no processo de colonização ascendente das vias urinárias, as fímbrias do tipo *pap* (pilus associado à pielonefrite) passam a ser relevantes e assumem o protagonismo na patogênese da pielonefrite (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004). As adesinas juntamente com a hemolisina HlyA (incita a resposta inflamatória pois provoca lise em algumas células), são as executoras do processo de contaminação na ITU (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2006).

Além das adesinas já mencionadas, outra fímbria que desempenha papel fundamental no processo de infecção do trato urinário é a curli, ela é essencial para o processo da formação de biofilme e colonização da região perianal e periuretral. Cordeiro et al. (2016) realizou um estudo com trinta e uma amostras obtidas de pacientes com ITU recorrente, e verificaram por meio da reação em cadeia da polimerase (RCP, ou em inglês polymerase chain reaction-PCR) que todas as amostras tinham em comum gene para fímbria curli (*csgA*), evidenciando a importância da curli para a UPEC.

Cepas com expressão da curli aderem às células do hospedeiro com mais êxito que as demais. A curli irá se conectar com as proteínas do corpo humano, a fim de obter vantagem no processo de colonização. Entre essas proteínas vantajosas para a curli se ligar há o plasminogênio, proteína responsável pela degradação de tecidos moles ao ser convertida em plasmina pelo ativador de plasminogênio tecidual (AP-t). Ao se ligar ao plasminogênio e ao AP-t, a curli irá ativar a plasmina, com essa enzima ativada, os tecidos moles serão degradados, propiciando à UPEC adentrar em lugares mais profundos. A curli também auxilia a infecção se espalhar mais devido a desaceleração do processo de coagulação ocasionado pela ligação entre ela e proteínas como o fibrinogênio e o fator XII (BARNHART; CHAPMAN, 2006).

Os biofilmes formados com o auxílio das adesinas, são uma das etapas essenciais para a ocorrência da ITU. Biofilmes são comunidades compostas por microrganismos que se desenvolvem envolvidos por uma matriz de exopolissacarídeos e fixos em algum tipo de superfície. São constituídos basicamente por água (cerca de 97% da estrutura do biofilme), células bacterianas e pelos exopolissacarídeos. Essa estrutura permite que haja nutrientes e oxigênio para as bactérias presentes no biofilme devido a existência de pequenos canais nessa matriz (LASA, et al., 2005).

Na primeira etapa da formação do biofilme as fímbrias já citadas anteriormente têm importância fundamental, pois é a fase em que a adesão mediada por adesinas.

Assim que as bactérias estão aderidas, elas começam a se multiplicar formando pequenas colônias no tecido. Posteriormente, com o crescimento dessas microcolônias, começa a haver a produção dos exopolissacarídeos, a composição desses exopolissacarídeos irá variar de acordo com o microorganismo presente no biofilme. Quando há a formação dessa matriz, algumas bactérias presentes nele serão dispersadas, indo colonizar outros lugares (LASA, et al., 2005). A presença de biofilmes em determinadas infecções faz com que a mesma seja muito mais difícil de tratar. Em um estudo realizado por Ito, et al. (2009) foi demonstrado que a *E. coli* adquire resistência à certos antibióticos durante o processo de formação de biofilmes, mais especificamente quando está ocorrendo a maturação do biofilme. Isso alerta sobre a importância da escolha correta do antimicrobiano para a realização do tratamento da infecção.

β -lactâmico é a classe de antibacteriano mais prescrita para infecções causadas por bactérias Gram-negativas, inclusive para infecção do trato urinário devido sua eficácia e segurança, sendo as cefalosporinas de terceira geração normalmente indicadas para esse tratamento (ANVISA, 2007). Os β -lactâmicos são antimicrobianos que tem como mecanismo de ação impossibilitar a formação de peptidoglicanos devido a inibição das transpeptidases. β -lactâmicos fixam-se às proteínas de ligação às penicilinas e provoca a lise da bactéria, ativando o sistema autolítico dessas. As cefalosporinas são muito utilizadas na clínica, especialmente em situações de septicemia, pneumonia, meningite, sinusite e em especial nas infecções do trato urinário, sendo primeira escolha em casos de gravidez e muito utilizadas em pacientes que não estão respondendo aos outros antimicrobianos (RANG et al., 2016).

A estrutura química dos β -lactâmicos é constituída por um anel contendo 3 átomos de carbono, um de nitrogênio e pode conter alguns radicais que irão auxiliar no mecanismo de ação. Esse anel é importante para definir tanto a eficácia dos β -lactâmicos quanto sua segurança no uso, pois o seu alvo é a parede celular das bactérias, estrutura que não está presente em organismos eucariontes como os seres humanos. Os radicais ligados ao anel β -lactâmico variam de acordo com o grupo, sendo o anel di-hidrotiazina o radical pertencente às cefalosporinas. As cefalosporinas também sofrem algumas alterações químicas de acordo com a sua classificação (1^a, 2^a, 3^a, 4^a e 5^a), que irão definir seu espectro de ação, sendo as de terceira e quarta geração bastante utilizadas contra os BGN (AZEVEDO, 2014).

Uma preocupação crescente na área da microbiologia é a resistência bacteriana aos antimicrobianos. Casos de bacilos Gram-negativos resistentes são superiores aos casos de resistência de Gram-positivas no Brasil, sendo os primeiros, com relevância tanto no ambiente hospitalar como no comunitário (TAVARES, 2007). Em bactérias Gram-negativas, uma forma de resistência que veio a se tornar preocupante para a terapêutica de doenças ocasionadas por essas é a β -lactamase de espectro estendido (ESBL), cuja a ação se estende de cefalosporinas de primeira geração até as de terceira geração e outros antimicrobianos, como o aztreonam (PATERSON; BONOMO, 2005).

As β -lactamases, no geral, são enzimas responsáveis pela hidrólise de antimicrobianos β -lactâmicos, agindo como catalisadoras dessa forma de reação em ligações do tipo C-N e assim o substrato é dissociado da base. Nas Gram-negativas, as β -lactamases se encontram no meio periplasmático, isso as torna mais efetivas

contra os β -lactâmicos, pois esses precisam de atravessar o meio para então ter acesso às proteínas de ligação às penicilinas (ROSSI; ANDREAZZI, 2005).

No século passado, foi proposto por Bush, Jacoby e Medeiros (1995) um modelo de classificação para as β -lactamases, incluindo nesse modelo as ESBLs. Esse sistema está relacionado a peculiaridades funcionais das β -lactamases, e são separados em 4 grupos, sendo as β -lactamases de amplo espectro pertencentes ao grupo 2, onde os grupos SHV-1, TEM-1 e TEM-2 estão dentro do subgrupo 2b, inibidas pelo ácido clavulânico e tendo como substrato principal as penicilinas e cefalosporinas.

Outro sistema de classificação usado para as β -lactamases é o proposto por Ambler (1980), em que não é levado em conta a classificação fenotípica dos grupos, mas sim a molecular, onde os grupos serão divididos de acordo com sua semelhança entre os aminoácidos em quatro classes (A, B, C e D). Nesse sistema de classificação, as ESBLs pertencem ao grupo A, o das serina beta-lactamases, cuja a forma de inativação do antibiótico é através da hidrólise.

As ESBLs são codificadas a partir de plasmídios e apresentam a habilidade de inativar a cadeia oximino- β -lactâmica (ROSSI; ANDREAZZI, 2005). Os plasmídeos são pequenos fragmentos de DNA que se replicam de forma independente do DNA cromossômico, esses plasmídeos são responsáveis por transferir a resistência aos antimicrobianos (PHILLIPON; LABIA; JACOBY, 1989). Foi descrita pela primeira vez em cepas de *Klebsiella Pneumoniae* e *Serratia marcescens* no ano de 1983 na Alemanha por Knothe et al. (1983), entretanto, o primeiro surto de ESBL ocorreu em 1986 na França, e a partir de então foram relatados diversos casos de ESBL não apenas na Europa, mas também em outras partes do mundo (PATERSON; BONOMO, 2005).

Entre os tipos de ESBL, os mais encontrados normalmente são TEM, SHV e CTX-M, essas irão variar de acordo com a geografia. Nos Estados Unidos, as famílias prevalentes são a TEM-6, TEM-10, TEM-12 e TEM-26, na Alemanha é a SHV-5, na América latina, as famílias TEM-1 e CTX-M-2 são as mais dominantes (ROSSI; ANDREAZZI, 2005). Dentre essas, a mais disseminada mundialmente é a CTX-M, há vários casos relatados envolvendo esse grupo em diversos países (GALAS et al., 2008).

A família CTX-M foi descrita pela primeira vez na década de 90, e é constituída por mais ou menos 60 beta-lactamases. É dividida em cinco grupos diferentes, são eles: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 e CTX-M-25, esses grupos ainda possuem subdivisões (GALAS et al., 2008). O nome CTX-M é devido a potente capacidade dessa família em hidrolisar cefotaxima, ela também possui afinidade em inativar ceftriaxona, cefotaxima e aztreonam (POIREL; GNIADKOWSKI; NORDMANN, 2002). Essa família possui muita semelhança com as β -lactamases de *Kluyvera spp.*, o que pode indicar uma relação entre elas (HUMENIUK et al., 2002). A CTX-M mais frequentemente encontrada pelo mundo é a CTX-M-15, essa forma de CTX-M pode ser identificada até em lugares mais remotos do planeta, como na Antártica (HERNÁNDEZ et al., 2012).

Apesar da CTX-M ser a mais dispersada pelo mundo, a TEM e a SHV já haviam sido descritas antes, e assim como a CTX-M, também possuem divisões, as quais é possível destacar: TEM-1, TEM-2 E SHV-1. A TEM foi relatada pela primeira vez no ano de 1965 em uma paciente chamada Temoriana, de onde vem a origem do nome (ROSSI; ANDREAZZI, 2005). A TEM-1 é bastante encontrada nas cepas de *E. coli*,

sendo a mais comum das formas de β -lactamase entre os BGN, enquanto que as SHV-1 são as formas mais achadas em *Klebsiella pneumoniae* (PATERSON; BONOMO, 2005). As β -lactamases TEM-1, TEM-2 e SHV-1 apresentam algumas propriedades em comum, como uma maior afinidade por carboxipenicilinas e ampicilinas, mas possuem uma menor resistência às cefalosporinas de espectro reduzido. Na classificação de Bush elas são pertencentes ao grupo 2be (ROSSI; ANDREAZZI, 2005).

Na América latina, os casos de ESBL são mais recorrentes do que no Canadá e nos Estados Unidos uma das hipóteses para isso ocorrer pode ser devido a frequência maior do uso de cefalosporinas de terceira geração, o que incentivou uma reação de pressão seletiva e aumentou o índice de ESBL nesses países (WINOKUR et al., 2001). Devido alguns fenótipos de ESBL serem difíceis de se identificar, subentende-se que a quantidade de amostras positivas para ESBL sejam maiores do que é notificado. Alguns fatores que contribuem para esse fato são as diferentes metodologias utilizadas pelos laboratórios, bem como as diversas interpretações sobre o que pode ser considerado ESBL, portanto, as ESBLs podem ser um problema ainda maior do que é relatado (STEWART, 2000).

2. JUSTIFICATIVA

A infecção do trato urinário é uma das maiores causas de consulta médica no país, é de fundamental importância a realização do tratamento dessa forma de infecção de forma adequada para os pacientes, podendo ser inefetiva em casos de resistência bacteriana. O maior agente etiológico causador de infecções do trato urinário é a *Escherichia coli*, a qual provoca cerca de 90 % dos casos de ITU (PIÑEIRO et al., 2019). Em *E. coli*, assim como em outros bacilos Gram-negativos, a produção de β -lactamases é o principal mecanismo de resistência a antimicrobianos β -lactâmicos, sendo as β -lactamases de espectro estendido (ESBL) fonte de uma grande preocupação entre profissionais da saúde.

Realizar pesquisas como uma revisão sistemática que trate sobre essa temática é importante para entender o perfil dessa forma de resistência no Brasil e conseguir uma boa descrição de ESBL encontrada em UPEC nos possibilita, em pesquisas futuras, encontrar maneiras de minimizar esse problema, com aperfeiçoamento em formas de prevenção, determinação de fatores de risco e tratamentos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática acerca do perfil molecular de β -lactamases de espectro estendido (ESBL) encontradas em *Escherichia coli* uropatogênicas (UPEC) no território brasileiro.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a frequência reportada de resistência a β -lactâmicos.
- Relatar o perfil reportado de ESBL em UPEC.

4. METODOLOGIA DETALHADA

A metodologia desse trabalho consistiu em realizar uma revisão bibliográfica que se propôs a responder a pergunta: “Qual é o perfil molecular de β -lactamase de espectro estendido em cepas de *Escherichia coli* uropatogênicas encontradas no Brasil?”.

Para a realização da pesquisa, foi executada uma investigação durante o período de 14 de outubro de 2020 a 08 de novembro de 2020, nas bases de dados PubMed, Google Scholar e Scielo. Para a busca foram utilizadas as seguintes palavras chave: “ESBL”, “UPEC”, “Brazil”, mediadas através do conector booleano AND, os termos utilizados para a busca foram ((ESBL) AND (UPEC) AND (Brazil)).

- Critérios de Seleção

Os critérios de seleção utilizados na pesquisa foram: artigos de sondagem sobre infecção do trato urinário causada por *Escherichia coli* produtora de β -lactamases publicados entre 2005 a 2020, realizados em território nacional, publicados em português ou inglês e que houvesse sido realizada genotipagem de ESBL.

- Critérios de Exclusão

Por sua vez, os critérios de exclusão foram os artigos publicados fora desse período, publicações sobre esse tema realizadas fora do país, e artigos que não tratassem especificamente sobre a presença de β -lactamases de espectro estendido em *Escherichia coli* uropatogênica em seres humanos.

Foram obtidos 509 artigos para essa pesquisa no total. Desses 509 artigos listados, foram selecionados 50 artigos para leitura de título e resumo. Após essa leitura foram selecionados 10 artigos. Ao serem lidos e analisados, 5 artigos se encaixavam na proposta desse estudo. Os demais foram excluídos a partir dos critérios de exclusão relatados acima e devido a falta de relevância com o objetivo desse trabalho.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fluxograma PRISMA dessa pesquisa está representado na Figura 1 e nele está expresso os processos desenvolvidos para se chegar aos artigos utilizados nesse trabalho. O objetivo primário foi listar, dentre a busca, pesquisas em que envolvessem simultaneamente a resistência aos antimicrobianos e a infecção do trato urinário ocasionada por *E. coli*.

Primeiramente, foram obtidos 509 resultados na busca inicial, e escolhidos 50 artigos para realizar a leitura do resumo/abstract, e nesse processo 40 artigos foram excluídos. Os artigos que sobraram, 10 no total, foram submetidos a uma leitura exploratória, para avaliar se preenchiam todos os requisitos para a seleção. Cinco artigos foram eliminados nesse processo, um por não ter o acesso completo disponibilizado e 4 artigos devido ao seu conteúdo não se adequar inteiramente ao propósito da pesquisa. Sendo assim, cinco estudos foram selecionados no total.

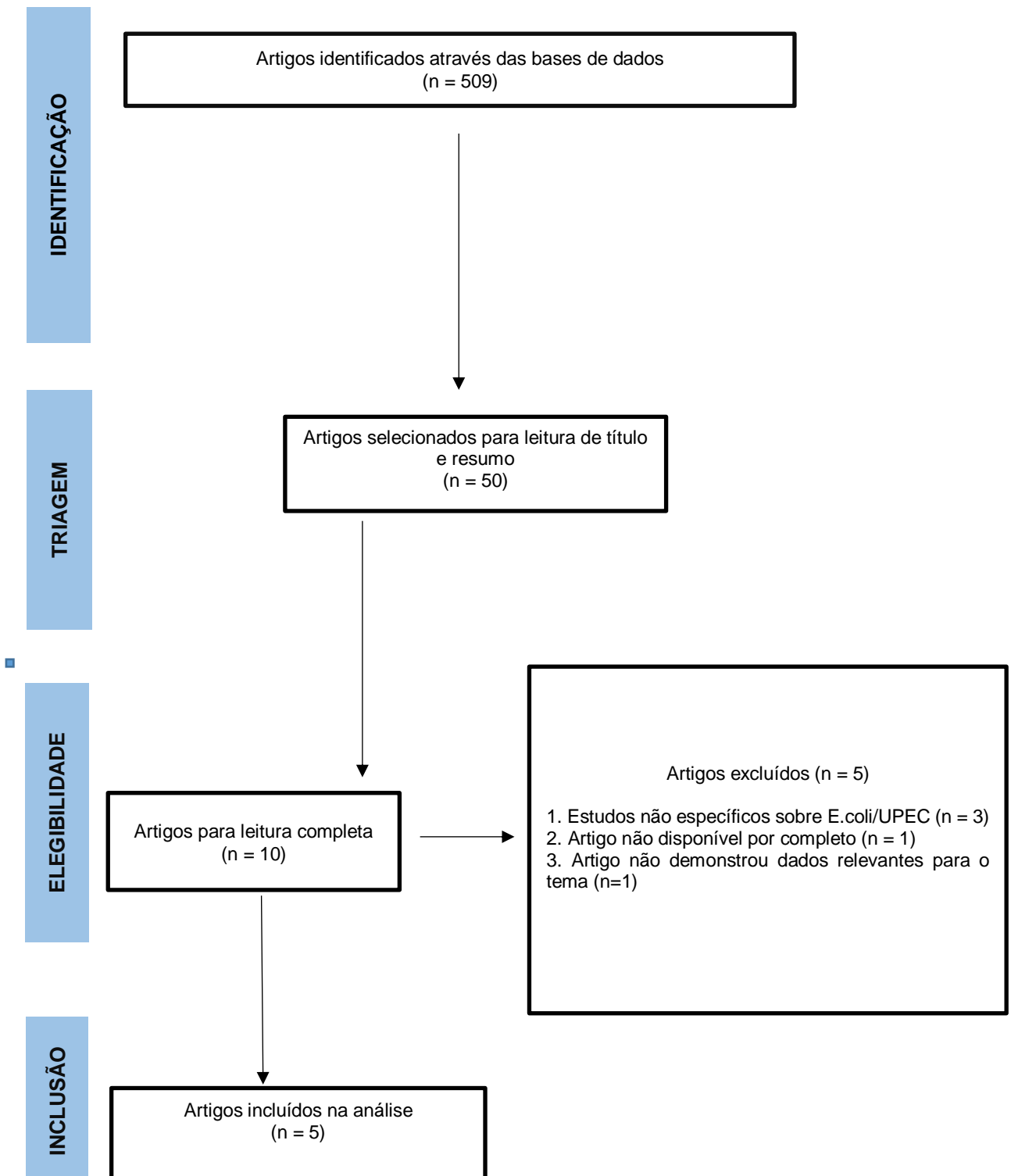
Os estudos examinados para a participação na revisão se encontram na Tabela 1. Os artigos foram organizados quanto ao título, autor, ano de publicação e o local onde ocorreu o estudo. Campos et al. (2020) teve como alvo a pesquisa em amostras de pacientes hospitalizados. Souza et al. (2019) fez a pesquisa com amostras vindas da comunidade e hospitalar. Os demais estudos foram realizados com amostras provenientes da comunidade (MINARINI et al, 2007; CARMO et al, 2012; OLIVEIRA et al, 2016).

O artigo mais antigo desse estudo data de 2007, sendo esse o produzido por Minarini et al. (2007). Segundo os resultados, pode-se observar um aumento de estudos relacionados a esse tema na década seguinte, e esse fato reflete uma preocupação crescente na comunidade científica com o aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos nos últimos anos.

Era esperado uma maior quantidade de estudos no ambiente hospitalar devido esses concentrarem maior número de casos relativos a resistência aos antimicrobianos, induzida pela pressão seletiva. Entretanto, entre os artigos listados apenas dois trabalharam com amostras oriundas de infecções nosocomiais. Durante a pesquisa, diversos artigos tratavam sobre infecções nosocomiais originadas por *Escherichia coli* ESBL, mas devido a esses não se concentrarem especificamente em UPEC, foram descartados.

Houveram três artigos advindos da região Sudeste (MINARINI et al, 2007; SOUSA et al, 2017; CAMPOS et al, 2020), um da região Centro-Oeste (OLIVEIRA et al, 2016) e um do Nordeste brasileiro (CARMO et al, 2012). Infelizmente, não houve resultados para nenhuma pesquisa que incorporasse todos os requisitos necessários para as regiões Sul e Norte, o que limita a análise geral da revisão.

Figura 1: Fluxograma para seleção de artigos.



Título	Autor	Ano	Localidade
Multilocus sequence typing of uropathogenic ESBL-Producing <i>Escherichia coli</i> isolated in a brazilian community	Minarini, et al.	2007	Juiz de Fora, MG
Detecção de betalactamases de espectro estendido (ESBL) em isolados de <i>Escherichia coli</i> uropatogênicas (UPECS) oriundos de pacientes da comunidade	Carmo, et al.	2012	São Luís, MA
Multidrug resistance dissemination by extended-spectrum β -lactamase-producing <i>Escherichia coli</i> causing community-acquired urinary tract infection in the Central-Western Region, Brazil	Oliveira, et al.	2016	Brasília, DF
Comparative Study Of Genetic Diversity, Virulence Genotype, Biofilm Formation And Antimicrobial Resistance Of Uropathogenic <i>Escherichia coli</i> (UPEC) Isolated From Nosocomial And Community Acquired Urinary Tract Infections	Souza, et al.	2019	Presidente Prudente, SP
Virulence and resistance properties of <i>E. coli</i> isolated from urine samples of hospitalized patients in Rio de Janeiro, Brazil- The role of mobile genetic elements	Campos, et al.	2020	Rio de Janeiro, RJ

Tabela 1: Artigos selecionados para compor a revisão bibliográfica.

Pesquisas envolvendo a caracterização molecular de ESBL no Brasil são realizadas desde o ano 2000. Bonnet et al (2000) publicou o primeiro estudo com essa proposta, tendo utilizado 18 cepas de diversas espécies da família *Enterobacteriaceae* coletadas entre 1996 e 1997 em laboratórios clínicos hospitalares no Rio de Janeiro. Os pesquisadores identificaram uma maior quantidade de *bla*CTX-M dentre as amostras testadas, padrão esse relatado em outros estudos semelhantes posteriores. Nesse mesmo artigo, houve ainda a descrição do gene CTX-M-8 em *Klebsiella pneumoniae*. Entretanto, artigos específicos acerca da caracterização molecular de ESBL em *Escherichia coli* uropatogênica vieram se tornando mais comuns na última década.

Minarini et al (2007) em sua investigação de seu estudo acerca do perfil genético de ESBL encontrado em *Escherichia coli* uropatogênica fez uso das técnicas de PFGE (eletroforese em gel de campo pulsado) e MLST (*Multilocus Sequence Typing*). Ao utilizar diferentes técnicas para realizar essa pesquisa, foi possível avaliar as vantagens da MLST na análise de tipagem bacteriana em relação a PFGE. A PFGE é considerada a técnica padrão ouro para essa forma de pesquisa, sendo amplamente usada em identificação de bactérias, fungos e protozoários. Essa técnica é semelhante à eletroforese usual, entretanto, a sua diferença se baseia na separação dos fragmentos de DNA através de pulsos elétricos de direções diferentes, o período de duração desses pulsos elétricos são fundamentais para que haja a distinção do comprimento entre esses fragmentos, os mais longos pulsos irão promover a reorganização dos maiores e os de menor duração a dos pequenos (MAGALHÃES, et al., 2005). Na MLST, a identificação microbiana é realizada a partir dos alelos no lugar de sequências de nucleotídeos. Essa técnica também possibilita vantagens como obter informações referentes as relações evolutivas do microrganismo analisado (MAIDEN, et al., 2013).

Nesse artigo de Minarini et al. (2007) há o primeiro registro de *E. coli* ESBL CTX-M-2 e SHV-5 em infecção comunitária no país. Para o estudo realizado, foram selecionados apenas pacientes ambulatoriais de um laboratório privado em Juíz de Fora, Minas Gerais, sendo confirmado que três desses não haviam sido admitidos em hospitais no período dos três meses antecessores a coleta da amostra e um dos pacientes havia sido hospitalizado durante esse intervalo de tempo apesar de não ter sido fornecido dados acerca do período. Entre as sete amostras testadas, seis

apresentaram o gene *bla*TEM-1, sendo que três apresentaram esse gene simultaneamente ao gene *bla*SHV-5 e duas juntamente com *bla*CTX-M-2. Uma das cepas de *E. coli* não demonstrou nenhum gene de ESBL, apesar de ter sido identificada como positiva para a produção de β -lactamase de espectro estendido. As três cepas que possuíam simultaneamente os genes *bla*TEM-1 e *bla*SHV-5 foram consideradas como tipo M pela PFGE e ST528 pela MLST. Uma cepa cujo os genes *bla*TEM-1 e *bla*CTX-M-2 foram identificados em conjunto foi classificada como N por PFGE e ST533, enquanto a outra cepa que apresentava a mesma combinação de genes de ESBL fora classificada como O pela PFGE e ST359. A cepa que apresentou apenas o gene *bla*TEM-1 havia sido descrita como P através da PFGE e ST359 por MLST. Por último, a cepa que não pode obter classificação quanto ao gene foi categorizada como tipo Q e ST453, sendo essa classificação já sido catalogada no MLST database a partir de um exemplo identificado em humano na Nigéria. No próprio artigo é mencionado que o possível motivo do gene TEM ser mais frequente é devido ao gene CTX-M ainda estar em processo de expansão pelo país no período em que a pesquisa foi realizada.

No trabalho realizado por Carmo et al. (2012), entre os 117 isolados de UPEC recuperados de pacientes ambulatoriais de um laboratório particular de São Luís, Maranhão, 40 não eram ESBL. Entre as ESBL, 22 foram caracterizadas como sendo de *bla*CTX-M, 50 possuíam o gene *bla*TEM, três apresentavam os genes *bla*TEM concomitante ao gene *bla*SHV, duas apresentaram o gene *bla*TEM associado ao gene *bla*CTX-M e duas amostras não apresentaram nenhum dos genes testados.

O estudo de Oliveira et al. (2016) demonstrou que dentre os 324 isolados de UPEC advindos de pacientes ambulatoriais do Hospital Universitário de Brasília, 23 cepas eram positivas para a produção de β -lactamase de espectro estendido, sendo que dessas, nove eram CTX-M do grupo 1, três do grupo 2, uma CTX-M do grupo 8 e três do grupo nove. Sete cepas possivelmente possuíam outros genes de ESBL, visto que não amplificaram para nenhum dos relatados anteriormente e não foram testadas para TEM ou SHV. Todas as CTX-M do grupo 1 foram classificadas como *bla*CTX-M-15, o tipo mais prevalente entre as CTX-M do grupo 1. Nove entre as 23 cepas eram do grupo filogenético B2. Sete foram identificadas como sendo do grupo A e outras sete do grupo D.

Em uma genotipagem realizada por Araujo (2017), aluna da Universidade de Brasília, foi possível verificar padrões semelhantes ao apresentado por Oliveira et al. (2016). Em seu trabalho, 85 cepas de UPEC identificadas como ESBL oriundas de pacientes do Hospital Regional de Ceilândia, no Distrito Federal. Relatou-se maior presença de *bla*CTX-M sobre os demais tipos, nesse estudo foi mais relatado a presença de CTX-M-1.

No estudo de Oliveira et al. (2016), testes para avaliar a genotipagem de virulência também foram realizados e seus resultados revelaram que *aer* era o gene mais encontrado, sendo presente em vinte e uma cepas diferentes. Os outros relatados foram *traT*, *pap*, *afa*, PAI, *cnf* e *sfa*. O MLST foi utilizado em sete cepas, e o seu resultado expôs que dentre as sete, três eram classificadas ST131, uma era ST10, uma como ST38; uma ST410 e outra como ST648. ST131 vem sendo relatado com frequência em casos de ITU comunitária. As cepas ST648 parecem estar relacionadas a disseminação de resistência como mostrado através do isolamento dessa cepa em humanos e outros animais.

O objetivo do estudo de Souza et al. (2019) foi analisar e caracterizar isolados de *E. coli* uropatogênica em 200 amostras, sendo a metade originária de pacientes hospitalizados e a outra metade de pacientes que adquiriram infecção comunitária. Nesse estudo, não apenas foram observadas as frequências de produção de beta-lactamase de espectro estendido entre as cepas coletadas, mas também a descrição desses isolados quanto a sua virulência. Foi observado que entre os antibióticos testados, o que apresentou maior taxa de resistência foi a ampicilina, tanto os isolados hospitalares quanto comunitários apresentaram resistência de aproximadamente 50% à esse antimicrobiano. Entre as cepas nosocomiais, após a ampicilina (52%), os maiores índices de resistência antimicrobiana foram relativos ao sulfametoxazol / trimetroprima (32%), ciprofloxacino (29%), cefalotina (25%), ceftazidima (24%) e por último, gentamicina (8%). Os isolados comunitários se mostraram mais resistentes à respectivamente: ampicilina (50%), ciprofloxacino (28%), cefalotina e sulfametoxazol / trimetroprima (23%), gentamicina (8%) e ceftazidima (7%).

No total, foram identificados genes que codificam ESBL em 95% das amostras. Entre os isolados comunitários e hospitalares, o gene *bla*TEM foi o mais exposto, sendo presente em 89% das amostras. Os genes *bla*SHV, *bla*CTX-M e *bla*OXA foram expressos em menor quantidade. O gene *bla*CTX-M esteve presente em 7% das

amostras comunitárias e em 13% das hospitalares, *blaSHV* foi identificado em 3% dos isolados nosocomiais e em 0% dos comunitários, e enquanto isso, *blaOXA* foi expresso em 2% das amostras ESBL comunitárias e em 0% das hospitalares. Ao total, 14 isolados nosocomiais e seis comunitários foram identificados como produtores de betalactamases de espectro estendido. Entre as amostras ESBL positivas nosocomiais, 13 expressaram *blaTEM*, três apresentaram simultaneamente os genes CTX-M e TEM, e um apresentou apenas o gene *blaCTX-M*. As cepas de ESBL comunitárias exibiram o gene *blaTEM* em seis amostras e o *blaCTX-M* em uma, sendo essa expressa juntamente com a *blaTEM* (SOUZA et al., 2019).

Campos et al. (2020) realizaram um estudo em 49 isolados de UPEC recolhidos em quatro hospitais distintos no Rio de Janeiro e entre essas amostras, 35 apresentavam genes de resistência, incluindo ESBL. As cepas identificadas como ESBL positivas foram detectadas em maior quantidade entre os tipos ST131, seguido por ST648, ST69, ST405 e ST73. A linhagem ST131 é a mais presente entre isolados de *E. coli* patogênica extraintestinal (ExPEC), e diversas vezes relatada como produtora de beta-lactamase de espectro estendido, especialmente *blaCTX-M-15* (NICOLAS-CHANOINE; BERTRAND; MADEC, 2014), entretanto, nesse artigo verificou-se uma distribuição heterogênea de genes ESBL entre os isolados ST131. Os genes ESBL encontrados durante a realização dessa pesquisa foram *blaTEM-1B*, *blaTEM-1C*, *blaCTX-M-15*, *blaCTX-M-8* e *blaOXA-1*, sendo *blaTEM-1B* o mais expresso.

Entre os estudos selecionados para essa revisão, notou-se uma maior prevalência do gene *blaTEM*, seguido pelo gene *blaCTX-M*. A distribuição entre os genes de ESBL relatados nesse estudo pode ser vista na Tabela 2. De cinco artigos, em quatro (MINARINI et al, 2007; CARMO et al, 2012; SOUZA et al, 2019; CAMPOS et al, 2020) TEM foi a mais documentada. No estudo realizado por Oliveira et al. (2016), apesar de não serem pesquisadas as outras classes de ESBL, pode-se notar que a distribuição de genes CTX-M foi a mais frequente, o que vai de encontro com o que é relatado na literatura, devido a *blaCTX-M* ser a enzima mais encontrada na América do Sul, sendo amplamente distribuída no Brasil em cepas produtoras de ESBL encontradas no ambiente hospitalar e comunitário (SILVA; LINCOPAN, 2012).

Tabela 2: Relação entre família de genes relatados por artigo.

Artigo	<i>bla</i> TEM	<i>bla</i> CTX-M	<i>bla</i> SHV	<i>bla</i> OXA
Minarini, et al. (2007)	6	2	3	-
Carmo, et al. (2012)	50	22	3	-
Oliveira, et al. (2016)	-	16	-	-
Souza, et al. (2019)	19	5	-	-
Campos, et al. (2020)	29	11	-	13
Total	104	56	6	13

Foram observadas combinações de genes diferentes em quatro dos cinco artigos selecionados (MINARINI et al, 2007; CARMO et al, 2012; SOUZA et al, 2019; CAMPOS et al, 2020), e possivelmente, esse mesmo perfil seria observado no artigo de Oliveira et al. (2016) caso as amostras ESBL positivas tivessem sido testadas para TEM e SHV, além de CTX-M. A combinação *bla*SHV e *bla*TEM e a associação entre *bla*TEM e *bla*CTX-M foram observadas no artigo de Carmo et al (2012). Minarini et al (2007) notaram um resultado a mais relativo a combinação *bla*TEM-1 e *bla*SHV-5 em comparação com *bla*TEM-1 e *bla*CTX-M-2. Campos et al. (2020) relataram a mesma quantidade de combinações entre *bla*CTX-M-15 e *bla*TEM-1B e entre *bla*OXA-1 e *bla*TEM-1B. No estudo de Souza et al. (2019) foi visto cinco combinações entre *bla*CTX-M e *bla*TEM. Esses dados estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Quantidade de combinações entre genes por artigo.

Artigo	Combinação de genes	Frequência
Minarini, et al. (2007)	<i>bla</i> TEM / <i>bla</i> CTX-M	2
	<i>bla</i> TEM / <i>bla</i> SHV	3
Carmo, et al. (2012)	<i>bla</i> TEM / <i>bla</i> SHV	3
	<i>bla</i> TEM / <i>bla</i> CTX-M	2
Oliveira, et al. (2016)	-	-
Souza, et al. (2019)	<i>bla</i> TEM / <i>bla</i> CTX-M	4
Campos, et al. (2020)	<i>bla</i> TEM / <i>bla</i> CTX-M	5
	<i>bla</i> TEM / <i>bla</i> OXA	5

Em outros trabalhos realizados no país sobre análise de beta-lactamase de espectro estendido em que há caracterização dessas enzimas em amostras derivadas

de outros membros da família *Enterobacteriaceae* pode-se notar a prevalência da família CTX-M sobre as demais, como nos é mostrado no estudo realizado por Sampaio e Gales em 2016, sendo CTX-M-2 a mais observada entre diferentes membros da família *Enterobacteriaceae* em estudos realizados com *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Salmonella typhimurium* e *Serratia marcescens*. Essa forma de ESBL é a mais reportada na América Latina, sendo *bla*CTX-M-2 a mais usualmente encontrada na Argentina (GÚZMAN-BLANCO, et al., 2014). Em 2019, Paves et al. identificaram uma grande quantidade do subtipo *bla*CTX-M-1 entre amostras hospitalares no Chile. CTX-M também é amplamente distribuída em certos países europeus, Cristea et al. (2019) analisou isolados de *Escherichia coli* uropatogênicas obtidas de pacientes ambulatoriais na Romênia, e em resultados positivos para ESBL notou-se que em sua maioria (42,25%) era da família CTX-M. Zhao et al. (2015) também observaram alta frequência de CTX-M em um estudo com propósito semelhante realizado em 2015, com isolados de *E. coli* provenientes de pacientes com infecção urinária em um hospital na China.

Por outro lado, *bla*TEM é mais documentada na América do Norte, sendo o gene de ESBL mais frequentemente encontrado em cepas ESBL positivas não apenas de *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae* mas também sido relatado em outros bacilos Gram-negativas como *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, *Salmonella* spp., *P. aeruginosa* e *Capnocytophaga ochracea* (BRADFORD, 2001). Essa família também foi identificada como prevalente entre cepas de UPEC no estudo de Asmus-Białek et al. produzido em 2018 na Polônia, presente em 91% dos isolados. Hassuna et al., em seu estudo publicado em fevereiro de 2020, também relataram alta prevalência desse gene no Egito, onde 60 dos 134 isolados de UPEC analisados possuíam esse gene sozinho ou associados à *bla*CTX-M ou *bla*SHV.

6. CONCLUSÃO

- A presente revisão demonstrou a alta prevalência dos genes *bla*TEM e *bla*CTX-M em *Escherichia coli* uropatogênica ESBL no Brasil.
- Os trabalhos analisados demonstraram ser frequente a associação entre genes em cepas de UPEC ESBL positivas, sendo a associação entre *bla*TEM e *bla*CTX-M a mais comum entre elas.
- Nota-se que não há uma extensa documentação sobre o perfil dos genes de ESBL encontrados em UPEC no Brasil, sendo essa a principal limitação desse trabalho, mostrando a necessidade de serem realizadas mais pesquisas acerca desse tema.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Antimicrobianos- Bases teóricas e uso clínico.** Disponível em: < https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/cefalosporinas7.htm >. Acesso em: 14 nov. de 2019.

ARAUJO, M. **Genotipagem de β -lactamases de espectro estendido (ESBL) em cepas de *Escherichia coli* uropatogênica isoladas de pacientes no Hospital Regional de Ceilândia.** TCC (Bacharel em farmácia)- Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Brasília, p. 31. 2017.

ASMUS-BIAŁEC, W. et al. The genetic background of antibiotic resistance among clinical uropathogenic *Escherichia coli* strains. **Molecular Biology Reports**, [s.l.] vol. 45, no. 5, Jul. 2014.

AZEVEDO, S. M. M. **Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos.** Tese (Mestrado integrado em ciências farmacêuticas)- Universidade Fernando Pessoa. Porto. 2014.

BARNHART, M. M.; CHAPMAN, M. R. Curli Biogenesis and Function. **Annual Review of Microbiology**. [s.l.] vol. 60, Out. 2006.

BONNET, R. et al. A Novel CTX-M β -Lactamase (CTX-M-8) in Cefotaxime-Resistant *Enterobacteriaceae* Isolated in Brazil. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, [s.l.] vol. 44, no. 7, Jul. 2000.

BRADFORD, P. A. Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. **Clinical Microbiology Reviews**, [s.l.] vol. 14, no. 4, Out. 2001.

BUSH, K.; JACOBY, G. A.; MEDEIROS, A. A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, [s.l.] vol. 39, no. 6, Jul. 1995.

CAMPOS, A. C. C. et al. Virulence and resistance properties of *E. coli* isolated from urine samples of hospitalized patients in Rio de Janeiro, Brazil- The role of mobile genetic elements. **International Journal of Medical Microbiology**, [s.l.] vol. 310, no. 8, Dez. 2020.

CARMO, M. S. et al. Detecção de betalactamases de espectro estendido (ESBL) em isolados de *Escherichia coli* uropatogênicas (UPECS) oriundos de pacientes da comunidade. **Revista de Patologia Tropical**, [s.l.] vol. 41, no. 4, Out.-Dez. 2012.

CLERMONT, O.; BONACORSI, S.; BINGEN, E. Rapid and Simple Determination of the *Escherichia coli* Phylogenetic Group. **Appl Environ Microbiol**, [s.l.] vol. 66, no. 10, Out. 2000.

CORDEIRO, M. A. et al. Curli fimbria: an *Escherichia coli* adhesin associated with human cystitis. **Brazilian Journal of Microbiology**, [s.l.] vol. 47, no. 2, Abr/Jun. 2016.

CRISTEA, V. C. et al. Snapshot of Phylogenetic Groups, Virulence, and Resistance Markers in *Escherichia coli* Uropathogenic Strains Isolated from Outpatients with Urinary Tract Infections in Bucharest, Romania. **Biomed Res Ind**, [s.l.] vol. 2019, Mai. 2019.

- GALAS, et al. Nationwide Study of the Prevalence, Characteristics, and Molecular Epidemiology of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* in France. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s.l.] vol. 52, no. 2, Fev. 2008.
- GUYER, D. M. et al. Identification of Sat, an autotransporter toxin produced by pathogenic *E. coli*. **Molecular Microbiology**, [s.l.] vol. 38, no. 1, Out. 2000.
- GÚZMAN-BLANCO, M. et al. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial *Enterobacteriaceae* in Latin America. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s.l.] vol. 18, no. 4, Jul./Ago. 2014.
- HASSUNA, N. A. et al. Molecular characterization of Extended-spectrum β lactamase-producing *E. coli* recovered from community-acquired urinary tract infections in Upper Egypt. **Scientific Reports**, [s.l.] vol. 10, Fev. 2020.
- HERNÁNDEZ, J. et al. Human-associated Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) in the Antarctic. **Applied and environmental microbiology**, [s.l.] vol. 78, no. 6, Mar. 2012.
- HUMENIUK, et al. β -Lactamases of *Kluyvera ascorbata*, Probable Progenitors of Some Plasmid-Encoded CTX-M Types. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s.l.] vol. 46, no. 9, Set. 2002.
- ITO, A. et al. Increased Antibiotic Resistance of *Escherichia coli* in Mature Biofilms. **Applied and Environmental Microbiology**, [s.l.] vol. 75, no. 12, Jun. 2009.
- JAUREGUY, F. et al. Phylogenetic and genomic diversity of human bacteremic *Escherichia coli* strains. **BMC Genomics**, [s.l.] vol 9 no. 560, Nov. 2008.
- KAPER, J. B.; NATARRO, J. P.; MOBLEY, H. L. Pathogenic *Escherichia coli*. **Nature Reviews Microbiology**, [s.l.] vol. 2, no. 2, 2004.
- KNOTHE, H., et al. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. **Infection**, [s.l.] vol. 11, no. 6, 1983.
- KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M. **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- LASA, I., et al. Biofilms bacterianos e infección. **Anales del Sistema Sanitario de Navarra**, [s.l.] vol. 28, no. 2, Mai/Ago. 2005.
- MAGALHÃES, V. D., et al. Eletroforese em campo pulsante em bacteriologia – uma revisão técnica. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, [s.l.] vol. 65, no. 2, 2005.
- MAIDEN, M. C. J., et al. MLST revisited: the gene-by-gene approach to bacterial genomics. **Nature Review Microbiology**, [s.l.] vol. 11, no. 10, Set. 2013.
- MINARINI, L. A. R., et al; Multilocus sequence typing of uropathogenic ESBL-Producing *Escherichia coli* isolated in a brazilian community. **Current Microbiology**, [s.l.] vol. 55, no. 6, Dez. 2007.
- MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

- NICOLAS-CHANOINE, M. H.; BERTRAND, X.; MADEC, J. Y. *Escherichia coli* ST131, an Intriguing Clonal Group. **Clinical Microbiology Reviews**, [s.l.] vol. 27, no. 3, Jul. 2014.
- OLIVEIRA, L. F. G. P. et al. Multidrug resistance dissemination by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infection in the Central-Western Region, Brazil. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, [s.l.] vol. 6, Set. 2016.
- PATERSON, D. L.; BONOMO, R. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. **Clinical Microbiology Reviews**, [s.l.] vol. 18, no 4, Out. 2005.
- PAVES, M., et al. High prevalence of CTX-M-1 group in ESBL-producing *enterobacteriaceae* infection in intensive care units in southern Chile. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s.l.] vol. 23, no. 2, Mar./Abr. 2019.
- PHILLIPON, A.; LABIA, R.; JACOBY, G. Extended-spectrum beta-lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s.l.] vol. 33, no. 8, Ag. 1989.
- PIÑEIRO, P. R., et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. **Anales de pediatría**, [s.l.] vol 90, no. 6, Fev. 2019.
- POIREL, L.; GNIADKOWSKI, M.; NORDMANN, P. Biochemical analysis of the ceftazidime-hydrolysing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15 and of its structurally related beta-lactamase CTX-M-3. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.] vol. 50 no. 6, Set. 2002.
- RANG, H. P., et al. **Farmacologia**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- ROSSI, F.; ANDREAZZI, D. B. **Resistência bacteriana: interpretando o antibiograma**. 1. Ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
- SAMPAIO, J. L. M.; GALES, A. C. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. **Brazilian Journal of Microbiology**, [s.l.] vol. 47, supl. 1, Dez. 2016.
- SILVA, K. C.; LINCOPAN, N. Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s.l.] vol. 48, no. 2, Abr. 2012.
- SOUZA, G. M. et al. Comparative Study Of Genetic Diversity, Virulence Genotype, Biofilm Formation And Antimicrobial Resistance Of Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Isolated From Nosocomial And Community Acquired Urinary Tract Infections. **Infection and Drug Resistance**, [s.l.] vol. 22, no. 12, Nov. 2019.
- STEWARD, C. D., et al. Ability of laboratories to detect emerging antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: a survey of Project ICARE laboratories. **Diagnostic Microbiologic and Infectious Disease**, [s.l.] vol. 38 no. 1, Set. 2000.
- TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 1. Ed. São Paulo: Atheneu, 2007.
- WINOKUR, P. L. et al. Variations in the Prevalence of Strains Expressing an Extended-Spectrum β -Lactamase Phenotype and Characterization of Isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.] vol. 32, no. 2, 2001.

ZHAO, R. et al. Phylogenetic Distribution of Virulence Genes Among ESBL-producing Uropathogenic *Escherichia coli* Isolated from Long-term Hospitalized Patients. **Journal of Clinical & Diagnostic Research**, [s.l.] vol. 9, no. 7, Jul. 2015.