



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA – FCE/ UNB  
CURSO DE FARMÁCIA**

**MARIA EDUARDA MENDES DA SILVA**

**GENES DE RESISTÊNCIA ÀS QUINOLONAS E AOS  $\beta$ -LACTÂMICOS EM  
*ESCHERICHIA COLI* – REVISÃO DE LITERATURA**

Brasília - DF  
2023

**MARIA EDUARDA MENDES DA SILVA**

**GENES DE RESISTÊNCIA ÀS QUINOLONAS E AOS  $\beta$ -LACTÂMICOS EM  
*ESCHERICHIA COLI* – REVISÃO DE LITERATURA**

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

**Orientador: Prof(a). Msc. Letícia Fernandes Silva Rodrigues  
Co-orientador: Prof(a). Dra. Daniela Castilho Orsi**

Brasília – DF  
2023

MARIA EDUARDA MENDES DA SILVA

**GENES DE RESISTÊNCIA ÀS QUINOLONAS E AOS  $\beta$ -LACTÂMICOS EM  
*ESCHERICHIA COLI* – REVISÃO DE LITERATURA**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador(a): Prof(a). Msc. Letícia Fernandes Silva Rodrigues

---

Co-Orientador(a): Prof(a). Dra. Daniela Castilho Orsi

---

Farmacêutica Especialista Marta Oliveira de Araújo

---

Farmacêutica Especialista Karolina Oliveira Gomes

BRASÍLIA, 2023

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de dedicar este momento de gratidão a todas as pessoas que desempenharam um papel fundamental na realização não somente deste trabalho, mas aqueles que foram de suma importância ao longo de toda minha jornada acadêmica. Em primeiro lugar, agradeço à minha orientadora, Prof(a). Msc. Letícia Fernandes Silva Rodrigues, por sua orientação excepcional, apoio incansável e sabedoria ao longo desta jornada acadêmica, sempre com bom humor e paciência para ensinar. À equipe de professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Brasília, minha sincera gratidão por compartilhar seu conhecimento e paixão pela área, que serviram como alicerce para este trabalho. Aos meus colegas de curso, Júnior, Ana Beatriz e Marisa, obrigado por estarem ao meu lado nos melhores momentos desta jornada, e também naqueles que pensei que não teria forças para continuar e vocês sempre estiveram lá. Juntos, crescemos e aprendemos de maneira significativa. Minha família merece um agradecimento especial por seu amor incondicional e apoio constante. Vocês foram minha âncora nos momentos de dúvida e minha inspiração para nunca desistir. Aos amigos que estiveram ao meu lado, oferecendo incentivo e compreensão, agradeço por fazerem parte desta jornada. A todos que de alguma forma fizeram parte desta trajetória, meus mais profundos agradecimentos. Esta conquista não teria sido possível sem vocês.

## RESUMO

A resistência antimicrobiana emergiu como uma questão de grande preocupação tanto na medicina humana quanto veterinária. *Escherichia coli* é responsável pela maioria das infecções causadas por bactérias gram-negativas e essas são rotineiramente tratadas com os agentes antimicrobianos da classe das quinolonas e dos β-lactâmicos. Este trabalho teve como objetivo desenvolver uma revisão de literatura sobre a presença de genes de resistência aos antimicrobianos da classe das quinolonas e dos β-lactâmicos em cepas de *Escherichia coli* oriundas de animais produtores de alimentos. Os resultados revelaram altas taxas de resistência no antibiograma das cepas de *E. coli* as quinolonas (média de 42,3%) e aos β-lactâmicos (média de 57,4%) e as amostras mais utilizadas para isolar *E. coli* foram frango (50,0%), porco (21,4%) e leite de vaca (14,3%). Os genes de resistência aos β-lactâmicos mais pesquisados foram *bla-CTX*, *bla-SHV* e *bla-TEM* (85,7%), enquanto o gene *bla-OXA* foi pesquisado em 6 estudos (42,9%). Os genes mais frequentemente detectados em *E. coli* foram *bla-CTX* (55,6%) e *bla-TEM* (50,7%). Já os genes *bla-SHV* (17,6%) e *bla-OXA* (45,9%) foram menos frequentes nas cepas de *E. coli*. Os genes *gyrA* e *parC* relacionados a aquisição de resistência as quinolonas foram pesquisados em apenas 4 estudos (28,6%). As mutações do gene *gyrA* foram achadas em 4 estudos (100%) e foram mais frequentemente detectadas em *E. coli* (média do gene *gyrA* com mutações nos isolados de 59,2%). Enquanto as mutações do gene *parC* foram achadas em 3 estudos (75%) e foram menos frequentes (média nos isolados de 38,7%).

**Palavras- chave:** resistência antimicrobiana, genes de resistência, quinolonas, β-lactâmicos.

## ABSTRACT

Antimicrobial resistance has emerged as an issue of great concern in both human and veterinary medicine. *Escherichia coli* is responsible for most infections caused by gram-negative bacteria. Infections caused by *E. coli* are routinely treated with antimicrobial agents of the quinolone and β-lactam class. This work aimed to develop a literature review on the presence of resistance genes to quinolone and β-lactam antimicrobials in strains of *Escherichia coli* originating from food-producing animals. The results revealed high rates of resistance in the antibiogram of *E. coli* strains to quinolones (average of 42.3%) and β-lactams (57.4%) and the samples most used to isolate *E. coli* were chicken (50.0%), pork (21.4%) and cow's milk (2/14 studies, 14.3%). The most researched β-lactam resistance genes were *bla*-CTX, *bla*-SHV and *bla*-TEM (85.7%), while the *bla*-OXA gene was researched in 6 studies (42.9%). The most frequently detected genes in *E. coli* were *bla*-CTX (55.6%) and *bla*-TEM (50.7%). The *bla*-SHV (17.6%) and *bla*-OXA (45.9%) genes were less frequent in *E. coli* strains. The *gyrA* and *parC* genes related to the acquisition of quinolone resistance were investigated in only 4 studies (28.6%). Mutations in the *gyrA* gene were found in 4 studies (100%) and were most frequently detected in *E. coli* (average *gyrA* gene mutations in isolates of 59.2%). While mutations in the *parC* gene were found in 3 studies (75%) and were less frequent (average in isolates of 38.7%).

**Keywords:** antimicrobial resistance, resistance genes, quinolones, β-lactams.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Distribuição dos genes de resistência as quinolonas e aos β-lactâmicos em relação aos isolados de <i>Escherichia coli</i> .....	16
---	----

## LISTA DE GRÁFICOS

**Gráfico 1** – Porcentagem de estudos que pesquisaram genes de resistência aos  $\beta$ -lactâmicos e as quinolonas ..... 17

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Resumo dos estudos com genes de resistência as quinolonas e aos β-lactâmicos em cepas de <i>Eschericia coli</i> . ....	14
<b>Quadro 2</b> - Sequências de primers e condições de PCR com genes de resistência como quinolonas e β-lactâmicos em cepas de <i>Eschericia coli</i> . ....	19
<b>Quadro 3</b> - Tipo de amostra usada para isolar <i>Eschericia coli</i> . ....	23

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>3</b>
2.1	<i>ESCHERICHIA COLI</i> E GASTROENTERITES .....	3
2.2	A IMPORTÂNCIA DOS ANTIMICROBIANOS NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES CAUSADAS POR BACTÉRIAS .....	4
2.3	<i>ESCHERICHIA COLI</i> E A RESISTÊNCIA E MULTIRRESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS .....	5
2.4	PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DA <i>ESCHERICHIA COLI</i> AOS B-LACTÂMICOS .....	7
2.5	PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DA <i>ESCHERICHIA COLI</i> AS QUINOLONAS .....	9
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
3.1	OBJETIVO GERAL .....	11
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	11
<b>4</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
5.1	ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	13
5.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	13
5.1	EXTRAÇÃO DE DADOS .....	13
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>25</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>26</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As quinolonas, derivadas do ácido nalidíxico, foram usadas principalmente para o tratamento de infecções do trato urinário causada por bactérias gram-negativas. A atividade farmacológica dessas drogas foram melhoradas pela adição de flúor e piperazinil. Na década de 1990, a resistência às quinolonas surgiu pela primeira vez em *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e em espécies de *Pseudomonas*, e posteriormente se espalhou para todos os organismos, especialmente a família *Enterobacteriaceae* (Mahapatra *et al.*, 2022; Qiu *et al.*, 2018).

A quinolona atua inibindo a replicação do DNA bacteriano através do bloqueio da atividade da enzima DNA girase/topoisomerase IV. Os genes que codificam a DNA girase são *gyrA* e *gyrB* e a topoisomerase IV são *parC* e *parE*, conhecidos coletivamente como a região determinante da resistência às quinolonas, e mutações nessas regiões levam ao desenvolvimento de resistência às quinolonas. De forma similar, os genes que codificam a resistência às quinolonas mediada por plasmídeos são *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD* e *qnrS* (Mahapatra *et al.*, 2022).

Os antimicrobianos β-lactâmicos têm sido amplamente utilizados como agentes terapêuticos nos últimos 70 anos, resultando no surgimento de resistência bacteriana (BUSH; BRADFORD *et al.*, 2020). Um dos mais importantes mecanismos de resistência bacteriana a antimicrobianos β-lactâmicos é a quebra do anel β-lactâmico da penicilina e seus derivados mediada por enzimas β-lactamases (Tooke *et al.*, 2019).

Os patógenos gram-negativos produtores de β-lactamases de espectro estendido (ESBL) são uma das principais causas de resistência a antimicrobianos β-lactâmicos. Desde a descoberta de bactérias ESBL no início dos anos 1980, elas se espalharam em todo o mundo e agora são endêmicas, especialmente em espécies da família *Enterobacteriaceae* isoladas de hospitais (Castanheira *et al.*, 2021). Essas bactérias são resistentes a penicilina e seus derivados, bem como as cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração, e ainda monobactâmicos, principalmente devido à produção das β-lactamases CTX-M, TEM e SHV que são codificadas pelos genes *bla-CTX-M*, *bla-SHV* e *bla-TEM*, respectivamente (Bastidas-caldes *et al.*, 2022).

No passado, as enzimas do tipo TEM e SHV eram predominantes em ESBLs, e atualmente, as enzimas do tipo CTX-M são as mais comumente encontradas em todo o mundo. Os genes que codificam ESBLs são frequentemente encontrados em

plasmídeos e abrigados dentro de transposons, o que permitiu sua propagação. Além disso, *Escherichia coli* produtora de ESBL é dominada globalmente por uma população-clone altamente virulenta e bem-sucedida pertencente a ST131 (Castanheira *et al.*, 2021).

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 *ESCHERICHIA COLI* E GASTROENTERITES**

*Escherichia coli* é uma espécie que pertence à família *Enterobacteriaceae*, sendo a bactéria mais prevalente e clinicamente relevante dessa família. É uma bactéria gram-negativa, anaeróbia facultativa, que vive predominante como comensal na microbiota intestinal de humanos e animais homeotérmicos, porém, existem cepas de *E. coli* patogênicas que causam doenças em humanos. Assim, *E. coli* é a principal causa de infecções gastrointestinais em humanos, transmitidas principalmente por água e alimentos contaminados. Essas infecções são mais frequentes em populações que enfrentam condições precárias de saneamento, bem como em grupos vulneráveis tal qual idosos e crianças imunocomprometidas (Daga *et al.*, 2019).

Há cinco categorias de *Escherichia coli* bem caracterizadas que causam diarreia, são elas: *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteropatogênica (EPEC), *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), *E. coli* enteroaggregativa (EAEC) e *E. coli* enteroinvasiva (EIEC) (Pinheiro *et al.*, 2022). *E. coli* enterotoxigênica (ETEC) é comum nos países tropicais, sendo uma causa frequente de diarreia em turistas vindos de países de clima temperado (diarreia do viajante), e é caracterizada por episódios frequentes de evacuações intestinais com fezes líquidas, geralmente acompanhadas por sintomas como cólicas abdominais, náuseas, vômitos e mal-estar geral (De Oliveira Souza *et al.*, 2016; Pinheiro, 2022).

*E. coli* enteropatogênica (EPEC) é uma causa comum de diarreia em crianças, e causa uma inflamação no intestino que altera a capacidade deste em absorver água, o que resulta em diarreia aquosa. *E. coli* enteroinvasiva (EIEC) causa uma doença parecida com a shigelose. O quadro clínico desta infecção é disenteria, ou seja, diarreia, geralmente com sangue, intensa dor abdominal e febre alta. Na maioria das vezes essas doenças costumam ser autolimitadas com duração de 3 a 4 dias, não sendo necessário antibioticoterapia (Pinheiro *et al.*, 2022).

*E. coli* enterohemorrágica (EHEC) é uma cepa que também causa uma doença parecida com a shigelose, sendo capaz de produzir uma toxina que leva à colite hemorrágica. Assim, os sintomas da gastroenterite por *E. coli* (EHEC) são de diarreia sanguinolenta e intensa dor abdominal. Em alguns casos esta cepa de *E. coli* pode levar a um quadro grave de síndrome urêmico-hemolítica, causando insuficiência

renal aguda (Pinheiro *et al.*, 2022).

A presença de *E. coli* é amplamente utilizada como indicador de contaminação fecal em água e alimentos, pois essa bactéria está presente em grande quantidade na microbiota intestinal de humanos e animais. Assim, *E. coli* em amostras ambientais ou em alimentos contaminados é um indicativo confiável de contaminação fecal, uma vez que sua ocorrência está direta ou indiretamente relacionada à presença de fezes (Silva *et al.*, 2022).

## 2.2 A IMPORTÂNCIA DOS ANTIMICROBIANOS NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES CAUSADAS POR BACTÉRIAS

A descoberta dos antimicrobianos desempenhou um papel fundamental no desenvolvimento do século XX e trouxe uma revolução na prática médica e redução da mortalidade. Essas substâncias permitiram o tratamento de doenças que anteriormente eram consideradas incuráveis e obtiveram um impacto significativo no controle de infecções hospitalares. Além disso, os antimicrobianos têm sido fundamentais na redução de infecções em feridas e sítios cirúrgicos, o que tem contribuído para a sobrevivência de pacientes e possibilitado a realização de procedimentos cirúrgicos mais complexos. Esses avanços foram essenciais para estabelecer as bases da medicina moderna e têm desempenhado um papel crucial na melhoria da qualidade de vida e na saúde da população (Silva *et al.*, 2022).

Os antimicrobianos desempenham um papel crucial ao inibir o crescimento e a multiplicação bacteriana. Isso resulta na erradicação da infecção e na recuperação do paciente. A escolha do antimicrobiano apropriado para o tratamento é baseada em testes de sensibilidade, que avaliam a resposta da bactéria a diferentes agentes antimicrobianos. Isso permite selecionar o antimicrobiano mais eficaz, levando em consideração sua atividade específica e a suscetibilidade da bactéria a diferentes classes de medicamentos (Barbosa *et al.*, 2022).

A utilização apropriada dos antimicrobianos é crucial para assegurar a eficácia e prevenir o surgimento de resistência bacteriana, o que representa uma preocupação global crescente. Atualmente muitas linhagens de *E. coli* adquiriram genes de resistência que conferem à bactéria a habilidade de resistir aos efeitos dos antimicrobianos. Tal resistência compromete a efetividade dos tratamentos e dificulta o controle das infecções causadas por este microorganismo. É fundamental adotar

medidas de uso racional dos antimicrobianos, bem como desenvolver estratégias de vigilância e prevenção da resistência antimicrobiana, visando preservar a eficácia desses medicamentos no combate às infecções (Vieira e Vieira *et al.*, 2017; Redgrave *et al.*, 2015).

Portanto, é imperativo que os profissionais de saúde sigam diretrizes e protocolos específicos para o uso adequado de antimicrobianos no tratamento das infecções bacterianas. Isso inclui a prescrição precisa do medicamento, a adesão ao esquema posológico recomendado, a duração adequada do tratamento e a avaliação regular da resposta do paciente ao antimicrobiano. Além disso, medidas de prevenção e controle de infecções devem ser implementadas para limitar a disseminação de cepas bacterianas resistentes aos antimicrobianos (Vieira e Vieira, *et al.*, 2017).

Nesse sentido, é essencial uma abordagem multidisciplinar e coordenada para combater a resistência antimicrobiana. A pesquisa contínua é necessária para desenvolver novos agentes antimicrobianos eficazes, estratégias de prevenção e controle de infecções mais robustas e métodos de diagnóstico aprimorados. Além disso, a conscientização e a educação dos profissionais de saúde, dos pacientes e da comunidade em geral sobre o uso racional de antimicrobianos são fundamentais para enfrentar esse desafio. A ameaça crescente da resistência antimicrobiana requer uma abordagem cuidadosa e coordenada para garantir o uso adequado desses medicamentos, a fim de preservar a eficácia terapêutica e minimizar os impactos negativos da resistência bacteriana (Andrade e Darini *et al.*, 2016).

## 2.3 *ESCHERICHIA COLI* E A RESISTÊNCIA E MULTIRRESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS

A resistência aos antimicrobianos (AMR, *antimicrobial resistance*) ocorre quando microrganismos, como bactérias, vírus e fungos, passam por alterações ao longo do tempo, resultando na ineficácia dos medicamentos que anteriormente exerciam efeito terapêutico sobre eles. A origem da resistência aos antimicrobianos está relacionada a mutações aleatórias e espontâneas que ocorrem durante o processo de replicação das bactérias, conhecidas como mutações de novo. Essas mutações afetam genes que podem alterar características morfológicas e metabólicas da célula bacteriana e de seus componentes, levando à perda de eficácia dos antimicrobianos (Who, 2023).

A resistência aos antimicrobianos pode ser categorizada em quatro mecanismos distintos: (1) limitação da captação da droga antimicrobiana, (2) efluxo da droga antimicrobiana, (3) inativação da droga antimicrobiana e (4) modificação no sítio de ação da droga antimicrobiana. Esses mecanismos estão presentes nas bactérias gram-negativas, permitindo que elas desenvolvam resistência aos antimicrobianos através das quatro estratégias (De Faria *et al.*, 2022).

A resistência aos antimicrobianos pode ser classificada em resistência natural e resistência adquirida. A resistência natural intrínseca abrange as bactérias que são naturalmente resistentes à ação dos antimicrobianos devido a questões morfológicas ou metabólicas, mesmo antes da exposição aos agentes antimicrobianos, sendo expressa na espécie de forma constante. A resistência adquirida origina-se a partir de mutações nos próprios genes ou pela aquisição dos genes de resistência de outras bactérias (conjugação: plasmídeo, transponson), via bacteriófago (transdução) ou via ambiente (transformação) (De Faria *et al.*, 2022).

A crescente prevalência da multirresistência em *E. coli* tem se tornado uma preocupação significativa mundialmente. Embora *E. coli* seja intrinsecamente suscetível a quase todos os agentes antimicrobianos clinicamente relevantes, essa espécie bacteriana apresenta uma notável capacidade de adquirir genes de resistência, principalmente por meio de transferência horizontal de genes. Fenômeno este que contribui para a disseminação da resistência aos antimicrobianos, comprometendo a eficácia dos tratamentos e representando um desafio para o controle de infecções causadas pela mesma (Mota *et al.*, 2018).

A utilização indiscriminada de antimicrobianos na produção animal, seja como promotores de crescimento ou para prevenção de doenças, tem sido identificada como um importante fator contribuinte para o surgimento e a disseminação da resistência bacteriana. A exposição contínua a doses subterapêuticas de antimicrobianos favorece o desenvolvimento e a seleção de cepas resistentes da *E. coli*. Além disso, a contaminação dos alimentos de origem animal com cepas resistentes de *E. coli* pode contribuir para a transferência horizontal de genes de resistência para cepas de *E. coli* presentes na microbiota humana (King *et al.*, 2017).

A multirresistência da *E. coli* implica em desafios significativos no tratamento de infecções, pois limita as opções terapêuticas disponíveis. A eficácia dos antimicrobianos comumente utilizados para tratar infecções por *E. coli* pode ser comprometida, o que resulta em falhas terapêuticas e prolongamento da duração da

infecção. Além disso, a disseminação da resistência a múltiplos fármacos aumenta os custos de saúde, devido à necessidade de tratamentos mais complexos (King *et al.*, 2017).

Os mecanismos de resistência mais problemáticos estão relacionados à aquisição de genes que codificam  $\beta$ -lactamases de espectro estendido, conferindo resistência a cefalosporinas de amplo espectro. Além disso, a presença de carbapenemases leva à resistência aos carbapenêmicos, enquanto as metilases do 16S rRNA estão associadas à multi-resistência aos aminoglicosídeos. A resistência a quinolonas, incluindo as [fluoro]quinolonas, é mediada por plasmídeos contendo genes PMQR (Plasmid-Mediated Quinolone Resistance), e a resistência às polimixinas é conferida pelos genes mcr. Esses mecanismos de resistência representam um desafio significativo no tratamento de infecções causadas por *E. coli* (Sawa *et al.*, 2020).

É importante destacar que cepas de *E. coli* de origem animal frequentemente exibem resistência a uma variedade de agentes antimicrobianos adicionais, particularmente aqueles considerados mais antigos. Isso inclui resistência a tetraciclinas, fenicóis, sulfonamidas, trimetoprima e fosfomicina. Essa resistência abrangente a múltiplas classes de antimicrobianos representa um desafio significativo para o controle de infecções bacterianas, tanto em animais como em humanos (De Oliveira Souza *et al.*, 2016).

Dentro do reservatório genético enterobacteriano, *E. coli* desempenha um papel proeminente tanto como doadora quanto receptora de genes de resistência antimicrobiana. Isso implica que a mesma pode adquirir genes de resistência de outras bactérias por meio de transferência horizontal de genes, bem como transmitir seus próprios genes de resistência para outras bactérias. A resistência antimicrobiana em *E. coli* é amplamente reconhecida como um dos desafios em saúde humana e animal em escala global. Sua relevância no contexto da saúde pública é inegável e merece atenção prioritária para implementar estratégias eficazes de controle e mitigação (Casale *et al.*, 2019).

## 2.4 PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DA *ESCHERICHIA COLI* AOS B-LACTÂMICOS

Os  $\beta$ -lactâmicos são uma classe de antimicrobianos muito utilizados em todo o

mundo, desde a descoberta da benzilpenicilina na década de 1920. Esses antimicrobianos são amplamente prescritos na medicina humana e veterinária devido à sua eficácia, baixo custo e boa tolerância pelos pacientes (Bush & Bradford *et al.*, 2016). O grupo dos β-lactâmicos engloba antimicrobianos que pertencem às classes das penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, monobactam e os inibidores de β-lactamases. Essa classificação é baseada na presença de um anel β-lactâmico na estrutura molecular desses fármacos, o qual confere atividade bactericida (Fisher & Mobashery *et al.*, 2020).

A atividade dos antimicrobianos β-lactâmicos está diretamente associada à interferência no processo de síntese do peptideoglicano, componente presente na parede bacteriana. O peptideoglicano é constituído pela intercalação de duas moléculas, N-acetylglucosamina (NAG) e ácido N-acetyl-murâmico (NAM), que estão ligadas covalentemente. Essas unidades monoméricas são então conectadas em uma longa cadeia de peptideoglicano. A formação de ligações cruzadas entre essas cadeias é mediada por enzimas transpeptidases conhecidas como Proteínas Ligadoras de Penicilina (PBP). Os antimicrobianos β-lactâmicos exercem sua atividade bactericida por meio da inibição dessas enzimas, o que resulta na interrupção da formação adequada do peptideoglicano (Bush & Bradford, 2016; Sawa *et al.*, 2020). Devido à similaridade estrutural entre os antimicrobianos β-lactâmicos e a extremidade D-Ala-D-Ala, ocorre uma ligação irreversível desses compostos às enzimas PBP. Essa interação impede a formação das ligações cruzadas entre as cadeias de peptideoglicano, resultando na fragilização da parede celular bacteriana e, consequentemente, no rompimento da mesma (Zeng; Lin *et al.*, 2013). Portanto, a atividade bactericida dos β-lactâmicos está diretamente relacionada a esse processo de interferência na síntese do peptideoglicano

É importante destacar que cada espécie bacteriana possui um conjunto específico de PBPs, e, portanto, a especificidade da ligação dos β-lactâmicos varia de acordo com a espécie da bactéria e a classe de β-lactâmico utilizada. A morte celular ocorre como resultado da inibição de um ou mais tipos de PBPs, comprometendo a integridade da parede celular bacteriana e levando ao colapso estrutural da bactéria (Ferreira *et al.*, 2022).

Nos últimos anos, surgiram genes que codificam β-lactamases de espectro estendido (ESBLs/AmpCs) em *E. coli* de humanos e animais. Essas enzimas conferem resistência a um espectro mais amplo de β-lactâmicos, incluindo

cefalosporinas de terceira geração. Esse fenômeno representa uma preocupação significativa, pois compromete a eficácia dos antimicrobianos comumente utilizados no tratamento de infecções bacterianas (Salinas *et al.*, 2021).

Além disso, é importante destacar que foram ocasionalmente identificados genes que codificam carbapenemases em *E. coli* de origem animal. As carbapenemases são enzimas capazes de inativar até mesmo os carbapenêmicos, considerados antimicrobianos de última linha e reservados para o tratamento de infecções graves e multirresistentes. A detecção desses genes em *E. coli* animal é alarmante, pois pode representar uma fonte de disseminação de resistência aos carbapenêmicos para humanos (Ray *et al.*, 2017)

## 2.5 PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DA *ESCHERICHIA COLI* AS QUINOLONAS

Desde o final da década de 1980, as fluoroquinolonas têm sido amplamente utilizadas na prática médica como antimicrobianos potentes e de amplo espectro no tratamento de infecções graves (Mahapatra *et al.*, 2022). A resistência bacteriana às quinolonas pode ocorrer por meio de diferentes mecanismos, envolvendo tanto o material genético presente no cromossomo bacteriano quanto em plasmídeos (Deku *et al.*, 2022). Foram identificados três principais mecanismos de resistência às quinolonas (Tacconelli *et al.*, 2018):

1. Alterações genéticas nas enzimas-alvo: As enzimas DNA girase e topoisomerase IV são alvos das quinolonas e fluoroquinolonas. Modificações genéticas nessas enzimas podem reduzir sua afinidade pelas drogas, tornando as bactérias menos sensíveis aos efeitos antimicrobianos desses compostos.
2. Modificação das fluoroquinolonas pela enzima Aac(6')-Ib-cr: A enzima Aac(6')-Ib-cr, que é uma aminoglicosídeo transferase, tem a capacidade de adicionar substituintes piperazinil às fluoroquinolonas. Essa modificação química diminui a eficácia das drogas e contribui para a resistência bacteriana.
3. Aumento das concentrações mínimas de inibição (CIM) de ciprofloxacina pelas proteínas da bomba de efluxo: Certas bactérias possuem bombas de efluxo, que atuam bombeando as moléculas de fluoroquinolonas para fora das células bacterianas. Esse processo resulta na redução da concentração das drogas no interior das bactérias, tornando-as menos suscetíveis aos efeitos

antimicrobianos das quinolonas, o que se reflete no aumento da CIM.

Estudos demonstraram que esses mecanismos de resistência genética podem levar a um significativo aumento nas CIMs das quinolonas. Por exemplo, em algumas pesquisas, observou-se um aumento de quatro a oito vezes nas CIMs dos ácidos nalidíxicos e de oito a trinta e duas vezes nas CIMs da ciprofloxacina como resultado desses mecanismos de resistência. Essas descobertas reforçam a importância do estudo desses mecanismos de resistência genética (Tacconelli *et al.*, 2018).

Uma das principais formas de resistência bacteriana às quinolonas é a modificação dos alvos das drogas, especificamente a DNA girase e a topoisomerase IV. A enzima DNA girase é codificada pelos genes *gyrA* e *gyrB*, enquanto a topoisomerase IV é codificada pelos genes *parC* e *parE*. No caso das bactérias gram-negativas, a DNA girase é o principal alvo das fluoroquinolonas, e, portanto, mutações no gene *gyrA* são mutações dominantes observadas em *E. coli*. *E. coli* resistente a fluoroquinolona tolera a droga através da produção de genes mediados por plasmídeos. A possibilidade de conjugação com bactérias susceptíveis às quinolonas enfatiza a importância de estratégias eficazes de combate à resistência bacteriana (Hu *et al.*, 2017).

### **3      OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Este trabalho teve como objetivo geral desenvolver uma revisão de literatura sobre a presença de genes de resistência aos antimicrobianos da classe das quinolonas e dos  $\beta$ -lactâmicos em cepas de *Escherichia coli* oriundas de animais produtores de alimentos.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Relatar a prevalência de resistência fenotípica e genotípica as quinolonas e aos  $\beta$ -lactâmicos em *E. coli*;
- Relatar frequência de grupos de amostras (origem animal, alimento e meio ambiente) mais pesquisados para os genes de resistência as quinolonas e aos  $\beta$ -lactâmicos;
- Descrever os primers e as condições da PCR utilizados para os genes de resistência.

#### **4 JUSTIFICATIVA**

Apesar do impacto positivo da descoberta dos antimicrobianos no tratamento das infecções bacterianas, o aumento da resistência a essas drogas tem se tornado um problema de saúde global. O uso excessivo desses farmácicos e a automedicação são exemplos da fatores que levam ao desenvolvimento da resistência bacteriana.

As fluoroquinolonas e β-lactâmicos são classes medicamentosas amplamente utilizadas na medicina humana e veterinária e possuem um papel importante para o tratamento das doenças infecciosas. E justamente pelo amplo acesso, aliado ao uso indiscriminado dessas drogas é possível observar a ocorrência e disseminação dos genes de resistência entre bactérias, em especial nas cepas de *E. coli*, já que são utilizadas como agentes etiológicos de rastreabilidade por sua alta variedade de hospedeiros e facilidade de aquisição transversal de genes de resistência.

Portanto, identificar a frequência de genes de resistência a esses antimicrobianos em *E. coli* é fundamental para conhecer e até aplicar medidas de controle sobre o uso dos antimicrobianos e evitar a propagação de patógenos multirresistentes.

## **5 MÉTODOS**

### **5.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA**

A pesquisa bibliográfica foi realizada no portal de base de dados NCBI banco PubMed®, com trabalhos publicados no período de um ano até abril de 2023. Os termos de pesquisa utilizados foram: "gyra" AND "parc" AND "*E. coli*" AND "food" AND "quinolone"; e "bla-CTX" AND "bla-TEM" AND "bla-SHV" AND "extended-spectrum β-lactamase" AND "*E. coli*" AND "food". Os artigos abrangidos pela busca foram selecionados para posterior aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

### **5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Os critérios de inclusão foram: (1) o estudo apresentar os genes de resistência a fluoroquinolonas e β-lactâmicos em *Escherichia coli*, mesmo apresentando outros genes de resistência. Os estudos foram excluídos quando: (1) não apresentaram o tipo de amostra analisada, (2) não indicaram o tamanho da amostra analisada, (3) não informaram o oligo utilizado na técnica de PCR, (4) não apresentaram as condições térmicas utilizadas no termociclador, e (5) estudos que não pesquisaram amostras relacionadas a alimentos.

### **5.1 EXTRAÇÃO DE DADOS**

Foram coletados os seguintes dados dos estudos: autores, título do trabalho, ano de publicação, amostra utilizada, número de cepas de *E. coli* pesquisadas, genes de resistência antimicrobiana a fluoroquinolonas e β-lactâmicos pesquisados, oligos utilizados na técnica de PCR e as condições do termociclador.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca por estudos relacionados à resistência aos antimicrobianos quinolonas e β-lactâmicos que se encaixaram nos critérios de inclusão resultou na identificação de 14 artigos, descritos no Quadro 1. Esses artigos apresentaram o tipo de amostra analisada, destacaram a presença de genes de resistência à quinolonas e/ou β-lactâmicos, forneceram informações sobre as sequências de primers utilizadas Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) e especificaram as condições do termociclador empregadas no processo da PCR. Dos 14 estudos, 4 estudos (28,6%) pesquisaram os genes de resistência *bla*, *gyrA* e *parC*, enquanto 10 estudos (71,4%) pesquisaram somente os genes *bla*.

**Quadro 1** - Resumo dos estudos com genes de resistência as quinolonas e aos β-lactâmicos em cepas de *E. coli*.

ESTUDO	TÍTULO	ANO	GENES PESQUISADOS	REFERÊNCIA
1	Molecular characteristics of fluoroquinolone-resistant <i>Escherichia coli</i> isolated from suckling piglets with colibacilosis	2022	<i>gyrA</i> , <i>parC</i> , <i>bla-CTX-M</i> , <i>bla-TEM</i> , <i>bla-SHV</i> , <i>bla-OXA</i>	SEO <i>et al.</i> , 2022
2	Antimicrobial resistant <i>E. coli</i> in pork and wild boar meat: a risk to consumers	2022	<i>gyrA</i> e <i>parC</i>	REGA <i>et al.</i> , 2022
3	Genome analysis of ESBL-producing <i>Escherichia coli</i> isolated from pigs	2022	<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> , <i>parC</i> , <i>parE</i> , <i>bla-TEM</i> , <i>bla-OXA</i> e <i>bla-CTX-M</i>	FOUNOU <i>et al.</i> , 2022
4	Distribution pattern of antibiotic resistance genes in <i>Escherichia coli</i> isolated from colibacilosis cases in broiler farms of Egypt	2023	<i>bla-TEM</i> , <i>bla-SHV</i> , <i>bla-OXA</i> e <i>bla-CTX</i>	ABDEL-RAHMAN <i>et al.</i> , 2023
5	Assessing the load, virulence and antibiotic-resistant traits of ESBL/AmpC <i>E. coli</i> from broilers raised on conventional, antibiotic-free, and organic farms	2022	<i>bla-TEM</i> , <i>bla-SHV</i> , <i>bla-CTX-M</i> , <i>gyrA</i> e <i>parC</i>	TOFANI <i>et al.</i> , 2022
6	High biofilm-forming ability and clonal dissemination among colistin-resistant <i>Escherichia coli</i> isolates recovered from cows with mastitis, diarrheic calves, and chickens with colibacilosis in Tunisia	2023	<i>bla-TEM</i> , <i>bla-SHV</i> e <i>bla-CTX</i>	DHAOUADI <i>et al.</i> , 2023
7	Molecular epidemiology of antimicrobial resistance and virulence profiles of <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp., and <i>Vibrio</i> spp. isolated from coastal seawater for aquaculture	2022	<i>bla-TEM</i> , <i>bla-SHV</i> , <i>bla-OXA</i> e <i>bla-CTX</i>	JEAMSRIPOON <i>et al.</i> , 2022
8	What is in the salad? <i>Escherichia coli</i> and antibiotic resistance in lettuce irrigated with various water sources in Ghana	2022	<i>bla-TEM</i>	QUARCOO <i>et al.</i> , 2022

9	Isolation, identification and genetic characterization of antibiotic resistant <i>Escherichia coli</i> from frozen chicken meat obtained from supermarkets at Dhaka City in Bangladesh	2023	<i>bla-SHV</i> , <i>bla-CTXM-1</i>	HOSSAIN <i>et al.</i> , 2023
10	$\beta$ -Lactamase producing <i>Escherichia coli</i> encoding <i>bla-CTX-M</i> and <i>bla-CMY</i> genes in chicken carcasses from Egypt	2023	<i>bla-TEM</i> , <i>bla-CTX-M</i> , <i>bla-SHV</i> , e <i>bla-OXA</i>	ABO-ALMAGD <i>et al.</i> , 2023
11	Whole genome sequencing and characteristics of extended-spectrum $\beta$ -lactamase producing <i>Escherichia coli</i> isolated from poultry farms in Banaskantha, India	2022	<i>bla-TEM</i> , <i>bla-SHV</i> , <i>bla-OXA</i> , e <i>bla-CTX-M</i>	PATEL <i>et al.</i> , 2022
12	Prevalence of extended-spectrum $\beta$ -lactamase-resistant genes in <i>Escherichia coli</i> isolates from central China during 2016-2019	2022	<i>bla-CTX-M</i> , <i>bla-SHV</i> e <i>bla-TEM</i>	WANG <i>et al.</i> , 2022
13	Characterization of antibiotic resistant coliform bacteria and resistance genes isolated from samples of smoothie drinks and raw milk	2022	<i>bla-OXA</i> , <i>bla-TEM</i> , <i>bla-SHV</i> e <i>bla-CTX-M</i>	KRAHULCOV <i>et al.</i> , 2022
14	Production of extended-spectrum $\beta$ -lactamases in <i>Escherichia coli</i> isolated from poultry in Rio de Janeiro, Brazil	2022	<i>bla-TEM</i> , <i>bla-SHV</i> e <i>bla-CTX</i>	PATRICIO <i>et al.</i> , 2022

Pode-se observar na Tabela 1 a distribuição dos genes de resistência as quinolonas e aos  $\beta$ -lactâmicos em relação aos isolados de *E. coli* nos estudos analisados. A resistência de *E. coli* às quinolonas teve uma variação de 2,4 a 100% (média de 42,3% de isolados com resistência às quinolonas). Já a resistência de *E. coli* aos  $\beta$ -lactâmicos teve uma variação de 1,2 a 100% (média de 57,4% de isolados com resistência aos  $\beta$ -lactâmicos).

Qiu *et al.* (2018), demonstraram que a prevalência da resistência as quinolonas em isolados de *Escherichia coli* provenientes de animais, no período de 2004 a 2012 na China, foi de 77,1% para o ácido nalidíxico, 51,1% para a ciprofloxacina e 49,8% para a enrofloxacina. A maior parte da resistência as quinolonas foi mediada principalmente por mutações nos genes *gyrA* e *parC*.

Ferreira (2022) observou que as cepas de *E. coli* encontradas em amostras de frango de produção industrial apresentam uma diversidade maior de perfis de multirresistência e demonstram resistência a uma gama mais ampla de antimicrobianos em comparação com as cepas de *E. coli* encontradas em frangos criados em ambientes naturais. Essa diferença deve ser resultante do uso mais frequente e variado de antimicrobianos em aves de criação intensiva, o que possibilitou a seleção de cepas com resistência a um maior número de

antimicrobianos.

**Tabela 1 - Distribuição dos genes de resistência as quinolonas e aos β-lactâmicos em relação aos isolados de *Escherichia coli*.**

Estudo	Cepas de <i>E. coli</i> isoladas n	Resistência as quinolonas n (%)	Mutações no gene <i>gyrA</i> n (%)	Mutações no gene <i>parC</i> n (%)	Resistência aos β-lactâmicos n (%)	<i>bla-CTX</i> n (%)	<i>bla-TEM</i> n (%)	<i>bla-SHV</i> n (%)	<i>bla-OXA</i> n (%)
1	43 e 12 <sup>a</sup>	43/43 (100) CIP	43/43 (100)	43/43 (100)	32/43 (74,4)	10/12 (83,3)	7/12 (58,3)	3/12 (16,7)	7/12 (58,3)
2	198	84/198 (42,4) ANX	48/198 (57,1)	7/198 (8,3)	-	-	-	-	-
3	11	1/11 (9,1) CIP	2/11 (18,2)	ND	11/11 (100) CAZ	11/11 (100)	5/11 (45,5)	ND	1/11 (9,1)
4	496 e 28 <sup>b</sup>	365/496 (73,5) CIP	-	-	430/496 (86,7) CTX	13/28 (46,5)	26/28 (93,0)	10/28 (35,7)	-
5	156, 131 e 13 <sup>c</sup>	50/156 (32,1) CIP	8/13 (61,5)	1/13 (7,7)	93/156 (59,6) CTX	98/131 (74,8)	47/131 (35,8)	37/131 (28,3)	-
6	67 e 19 <sup>d</sup>	27/67 (40,3) ANX	-	-	56/67 (83,6) CAZ	9/17 (47,3)	14/19 (73,7)	1/19 (5,2)	-
7	84	2/84 (2,4) CIP	-	-	1/84 (1,2) CAZ	ND	21/84 (25,0)	ND	ND
8	125 e 60 <sup>e</sup>	61/125 (49,0) CIP	-	-	86/125 (69,0) CEF	-	5/60 (8,0)	-	-
9	50	-	-	-	19/50 (38,0) AMP	24/50 (48,0)	-	20/50 (40,0)	-
10	85	34/85 (40,0) CIP	-	-	27/85 (31,7) CEF	26/85 (25,6)	57/85 (67,1)	ND	ND
11	108	-	-	-	-	24/108 (22,2)	69/108 (63,4)	33/108 (30,6)	31/108 (28,7)
12	407 e 262 <sup>f</sup>	-	-	-	221/407 (54,3) CEF	255/262 (97,3)	201/262 (76,7)	8/262 (3,1)	-
13	18	-	-	-	7/18 (38,9) CAZ	ND	7/16 (43,8)	1/16 (6,3)	14/16 (87,5)
14	103	-	-	-	53/103 (51,4)	11/103 (10,7)	18/103 (17,5)	46/103 (44,7)	-

(-) Antimicrobianos ou genes não foram testados; ND = genes foram testados, porém não foram detectados no estudo, CIP = ciprofloxacino, ANX = ácido nalidíxico, CAZ = ceftadizima, CTX = cefotaxima, CEF = ceftriaxona, AMP = ampicilina.

<sup>a</sup>43 e 12 = estudo 1 isolou 43 cepas de *E. coli* para antibiograma e identificação de mutações nos genes *gyrA* e *parC*, mas só usou 12 cepas para detecção dos genes *bla*.

<sup>b</sup>496 e 28 = estudo 4 isolou 496 cepas de *E. coli* para antibiograma, mas só usou 28 cepas para detecção de genes.

<sup>c</sup>156, 131 e 13 = estudo 5 isolou 156 cepas de *E. coli* para antibiograma, identificou 131 cepas ESBL usadas para detecção dos genes *bla* e usou 13 cepas para sequenciamento de DNA e identificação de mutações nos genes *gyrA* e *parC*.

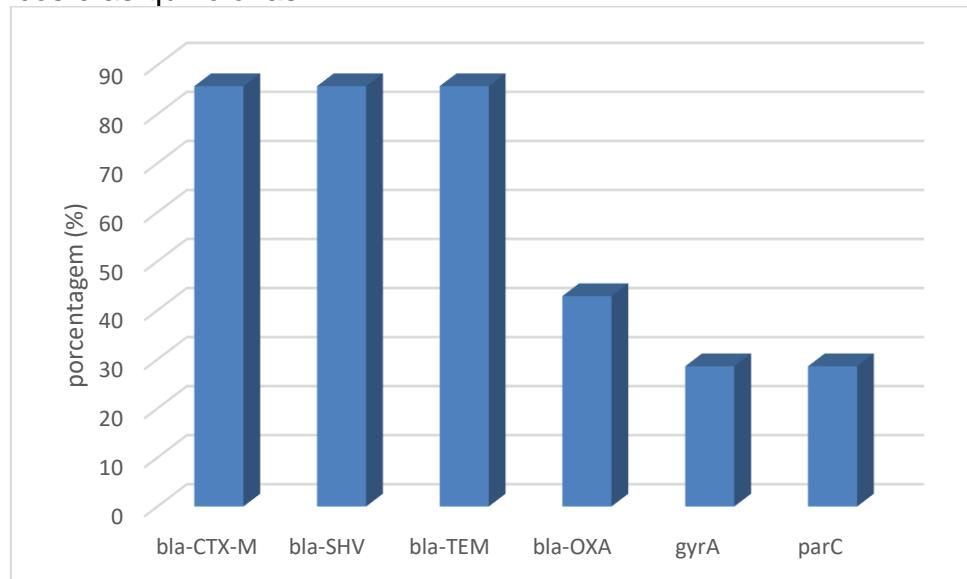
<sup>d</sup> 67 e 19 = estudo 6 isolou 67 cepas de *E. coli* para antibiograma e identificou 19 cepas ESBL usadas para detecção dos genes *bla*.

<sup>e</sup>125 e 60 = estudo 8 isolou 125 cepas de *E. coli* para antibiograma e identificou 60 cepas ESBL usadas para detecção do genes *bla*.

<sup>f</sup>407 e 262 = estudo 12 isolou 407 cepas de *E. coli* para antibiograma e identificou 262 cepas ESBL usadas para detecção do genes *bla*.

A frequência dos genes de resistência mais estudados estão apresentadas no Gráfico 1.

**Gráfico 1 – Porcentagem de estudos que pesquisaram genes de resistência aos β-lactâmicos e as quinolonas**



Fonte: Autoria própria (2023).

Legenda: porcentagem de genes de resistência em relação ao total de 14 estudos.

Observou-se que os genes *bla-CTX-M*, *bla-SHV* e *bla-TEM* foram pesquisados em 12 estudos (85,7%) e o gene *bla-OXA* foi pesquisado em 6 estudos (42,9%). O gene *bla-CTX-M* foi achado em 10 estudos (83,3%) e sua presença nas cepas de *E. coli* variou de 10,7 a 100% (média do gene *bla-CTX-M* nos isolados = 55,6%). O gene *bla-TEM* foi achado em 12 estudos (100%) e sua presença nas cepas de *E. coli* variou de 8,0 a 93,0% (média do gene *bla-TEM* nos isolados = 50,7%). O gene *bla-SHV* foi achado em 9 estudos (75%) e sua presença nas cepas de *E. coli* variou de 5,2 a 44,7% (média do gene *bla-SHV* nos isolados = 17,6%). E o gene *bla-OXA* foi achado em 4 estudos (66,7%) e sua presença nas cepas de *E. coli* variou de 9,1 a 87,5% (média do gene *bla-OXA* nos isolados = 45,9%).

Já os genes *gyrA* e *parC* foram pesquisados em apenas 4 estudos (28,6%). As mutações do gene *gyrA* foram achadas em 4 estudos (100%) e sua presença nas cepas de *E. coli* variou de 18,2 a 100% (média do gene *gyrA* com mutações nos isolados = 59,2%). E as mutações do gene *parC* foram achadas em 3 estudos (75%) e sua presença nas cepas de *E. coli* variou de 7,7 a 100% (média do gene *gyrA* com mutações nos isolados = 38,7%).

Seo et al. (2022), isolaram um total de 43 cepas de *E. coli* obtidas de casos clínicos de colibacilose em leitões lactentes, no período de 2007 a 2018. Todas as cepas foram resistentes à fluoroquinolonas e apresentaram resistência a múltiplas drogas (MDR) e mutações em regiões determinantes de resistência às quinolonas

(*gyrA* ou *parC*). Já Founou *et al.* (2022) obtiveram 11 cepas de *E. coli* isoladas de swab nasal e retal de porcos saudáveis processados em abatedouros, e observaram que o gene *bla-ctx-m-15* foi a variante ESBL (do inglês Extended Spectrum β-Lactamase) mais prevalente nas cepas de *E. coli*.

Patrício e colaboradores (2022) encontraram em amostras de traqueia e de cloaca de 75 frangos de corte coletadas entre abril de 2015 e março de 2016 em três granjas avícolas do estado do Rio de Janeiro, Brasil, um total de 51,4% de cepas de *E. coli* que expressaram resistência a pelo menos um dos antibióticos β-lactâmicos testados.

Os estudos investigando as mutações em *gyrA* e *parC* referem-se a alterações nas enzimas DNA girase e topoisomerase IV. Diversos mecanismos foram identificados como mediadores de resistência às quinolonas, incluindo redução no acumulo intracelular de quinolonas e genes de Resistência às Quinolonas Mediadas Por Plasmídeos (PMQR), como a família *qnr*, genes *aac(6')-Ib-cr*, *oqxAB* e *qepA*. Essas mutações podem afetar a interação com as quinolonas, resultando em uma menor afinidade entre as drogas e as topoisomerases, o que interfere na sua capacidade de interromper a replicação do DNA bacteriano. As mutações em tais genes resultam em resistência às quinolonas (Li *et al.*, 2019). Pode-se observar que os estudos buscam simultaneamente as mutações dos genes *gyrA* e *parC* (Tabela 1), mostrando que esses genes se relacionam com a resistência as quinolonas.

Ao analisar o Quadro 1 observa-se que os perfis mais associados em estudos são “*bla-ctx – bla-tem – bla-shv*”. Essa associação de genes demonstra que *Escherichia coli* é resistente a penicilinas e cefalosporinas principalmente devido à produção de β-lactamas CTX-M, TEM e SHV que são codificadas pelos genes *bla-ctx*, *bla-shv* e *bla-tem*, respectivamente (Abdel-Rahman *et al.*, 2023). As ESBLs são mais frequentemente identificadas em algumas espécies de bactérias Gram-negativas, principalmente em *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. São enzimas mediadas por genes presentes em plasmídeos, facilitando a disseminação rápida para outras enterobactérias, como *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, e *Salmonella spp.* (Salinas *et al.*, 2021).

O Quadro 2 apresenta as sequências de primers e condições de PCR utilizadas para amplificar os genes nos estudos. As sequências de primers usadas para amplificar os genes foram um critério de inclusão importante no presente estudo, pois os desenhos dos primers são essenciais para um resultado bem-sucedido do experimento

de PCR. A análise das condições de amplificação da PCR é fundamental para a validade e robustez dos dados obtidos em estudos de resistência bacteriana (Meneses *et al.*, 2019).

**Quadro 2** - Sequências de primers e condições de PCR com genes de resistência como quinolonas e β-lactâmicos em cepas de *Escherichia coli*.

AUTOR	GENES	PRIMERS	CONDIÇÕES DE AMPLIFICAÇÃO PCR
SEO <i>et al.</i> , 2022	<i>gyrA</i>	F: TAC ACC GGT CAA CAT TGA GG R: TTA ATG ATT GCC GCC GTC GG	30 ciclos, com 1 ciclo consistindo de 1 min a 92°C, 1 min a 64°C e 2 min a 74°C; e uma etapa de extensão final de 10 min a 74°C.
		F: TGCCAGATGTCGAGAT R: GTATAACGCATTGCCGC	
	<i>parC</i>	F: GTC TGA ACT GGG CCT GAA TGC R: AGC AGC TCG GAA TAT TTC GAC AA	
		F: TATGCGATGTCTGAAC	
		R: GCTCAATAGCAGCTCGGAAT	
		F: GCAGGGCATTTGGCTTC	
		R: GCTCATCGCTTCGCTTCTT	
	<i>bla CTX-M</i>	F: GACGATGTCACTGGCTGAGC R: AGCCGCCGACGCTAACATACA	
		F: GCGACCTGGTTAACTACAAATCC R: CGGTAGTATTGCCCTTAAGCC	
		F: CGCTTGCCATGTGCAGCACC R: GCTCAGTACGATCGAGCC	
		F: GCTGGAGAAAAGCAGCGGAG R: GTAAGCTGACGCAACGTCTG	
	<i>bla TEM</i>	F: TTCTTGAAGACGAAAGGGC R: ACGCTCAGTGGAACGAAAAC	
	<i>bla SHV</i>	F: CACTCAAGGATGTATTGTG R: TTAGCGTTGCCAGTGCTCG	
	<i>bla OXA</i>	F: AACTTTCACAGGTGTGCTGGGT R: CCGTACGCATACTGGCTTGC	
		F: AACAGCCTCAGCAGCCGGTTA R: TTCGCCGCAATCATCCCTAGC	
REGA <i>et al.</i> , 2022	<i>gyrA</i>	F5-TACACCGGTCAACATTGAGG-3 R5-TTAATGATTGCCGCCGTCGG-3	Desnaturação 94°C por 5 min, 30 ciclos 94°C por 30 s, 60°C por 1 min, 74°C por 2 min e extensão final a 74°C por 10 min.
	<i>parC</i>	F5-AAACCTGTTCAGCGCCGCATT-3 R5-GTGGTGCCGTTAACCAA-3	

FOUNOU <i>et al.</i> , 2022	<i>gyrA</i>	F: 5-CGACCTTGCAGAGAAAAT-3 R 5-GTCCATCAGCCCTCAA-3	Desnaturação a 95°C por 5 min, e depois 45 ciclos de 95°C por 10 s, 55°C por 30 s e 72°C por 1 s.
	<i>parC</i>	F: 5-AGCGCCTTGCCTACATGAAT-3 R: 5-GTGGTAGCGAAGAGGTGGTT-3	
	<i>blaTEM</i>	F: 5'-AAG TTC TGC TAT GTG GTG CGG TA-3' R: 5'-TGT TAT CAC TCA TGG TTA TGG CAG C-3'	
	<i>blaCTX-M</i>	F: 5'-CAG CAG GAT CTG GTG GAC TAC T-3' R: 5'-GTC AAG GCG GGT GAC GTT-3'	
ABDEL-RAHMAN <i>et al.</i> , 2023	<i>blaTEM</i>	ATCAGCAATAAACCGAGC CCCCGAAGAACGTTTC	32 ciclos, com 1 ciclo consistindo de desnaturação a 94°C por 30 s, reconhecimento a 54°C por 30 s e extensão a 72°C por 1 min. Cada programa de PCR foi precedido por uma etapa de desnaturação de 94°C por 5 min e uma etapa final de 72°C por 10 min.
	<i>blasHV</i>	AGGATTGACTGCCTTTTG ATTGCTGATTCGCTCG	
	<i>blaCTX</i>	ATG TGC AGY ACC AGT AAR GTK ATG GC TGG GTR AAR TAR GTS ACC AGA AYC AGC GG	
TOFANI <i>et al.</i> , 2022	<i>blaTEM</i>	F: CATTCCGTGTCGCCCTTATT R: CGTTCATCCATAGTTGCCTGAC	Desnaturação inicial a 94°C por 10 min; 30 ciclos de 94,8°C para 40 s, 60°C por 40 s e 72,8°C por 1 min; e uma etapa final de alongamento em 72,8°C por 7 min.
	<i>blasHV</i>	F: AGCCGCTTGAGCAAATTAAAC R: ATCCCGCAGATAATCACAC	
	<i>blaCTX-M</i>	F: TTAGGAARTGTGCCGCTG R: CGATATCGTTGGTRCCA F: CGTTAACGGCACGATGAC R: CGATATCGTTGGTRCCA F TCAAGCCTGCCGATCTGGT R TGATTCTGCCGCTGAAG F AACRCRCAGACGCTCTAC R TCGAGCCGGAASGTGTYA	
DHAOUADI <i>et al.</i> , 2023	<i>blaTEM</i>	F: ATTCTTGAAGACGAAAGGGC R: ACGCTCAGTGGAACGAAAAC	5 min a 94°C, seguido por 35 ciclos de 94°C por 1 min, 50°C por 1 min e 72°C por 5 min.
	<i>blasHV</i>	F: CACTCAAGGATGTATTGTG R: TTAGCGTTGCCAGTGCTCG	
	<i>blaCTX</i>	F: GTTACAATGTGTGAGAAGCAG R: CCGTTCCGCTATTACAAAC F: TGATGAGACATCGCGTTAAG R: TAACCCTCGGTGACGATTTT F: GTGACAAAGAGAGTGCAACGG R: ATGATTCTGCCGCTGAAGCC	
JEAMSRIPOON <i>et al.</i> , 2022	<i>blaTEM</i>	F: GCGGAACCCCTATT R: TCTAAAGTATATGAGTAAACTTGGTCTG AC	35 ciclos com anelamento a 60°C
	<i>blasHV</i>	F: TTCCGCTGTGTATTATCTCCCTG R: TTAGCGTTGCCAGTGYTG	

	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	F: CGATGTGCAGTACCACTGAA R: AGTGACCAGAATCAGCGG	
	<i>bla</i> <sub>OXA</sub>	F: ACACAATACATATCAACTTCGC R: AGTGTGTGTTAGAATGGTGATC	
QUARCOO et al., 2022			As condições de ciclagem foram: 95°C por 3 min, 45 ciclos de 95°C por 1 min, 56,1°C ( <i>blaTEM</i> )/70°C ( <i>blaSHV</i> e <i>blaCTX-M</i> ) por 1 min, 72°C por 1 min e extensão final a 72°C por 10 min.
	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	F: 5'-GAGACAATAACCCTGGTAAAT-3' R: 5'-AGAAGTAAGTGGCAGCAGTG-3' F: 5'-ATCAGCAATAAACCAAGC-3' R: 5'-CCCCGAAGAACGTTTC-3'	As condições de execução da PCR foram utilizadas para <i>blaTEM-1</i> : inicial desnaturação a 95 °C por 3 min, seguida de 35 ciclos de desnaturação a 95 °C por 1 min, recozimento a 63 °C por 1 min e extensão a 72°C por 1 min e extensão final a 72°C por 10 min
HOSSAIN et al., 2023	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	F: TCGCCTGTGTATTATCTCCC R: CGCAGATAAATCACCAATG	A condição térmica incluiu uma desnaturação inicial por 5 min a 95°C, seguida de 35 ciclos consistindo de desnaturação a 94°C por 1 min, recozimento a 55 °C por 90 s e extensão a 72°C por 1 min, e extensão final de 10 min a 72°C.
	<i>bla</i> <sub>CTXM-1</sub>	F: TGGCCAGAACTGACAGGCCAAA R: TTTCTCCTGAACGTGGCTGGC	
ABO-ALMAGD et al., 2023	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	F: 50 -ATAAAATTCTTGAAGACGAAA-30 R: 50 -GACAGTTACCAATGCTTAATC-30	O primeiro ciclo foi precedido por desnaturação a 95 °C por 5 min. Cada ciclo realizado para o gene uidA consistiu em desnaturação por 45 s a 95 °C, recozimento por 45 s a 63 °C e extensão a 72 °C por 1 min, seguido por uma extensão final a 72 °C por 5 min até o final do último ciclo, depois resfriamento a 4 °C.
	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	F: 50 -CGCTTGCGATGTGCAG-30 R: 50 -ACCGCGATATCGTTGGT-30	
	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	F: 50 -AGGATTGACTGCCTTTTG-30 R: 50 -ATTTGCTGATTCGCTCG-30	
	<i>bla</i> <sub>OXA</sub>	F: 50 -TATCTACAGCAGCGCCAGTG-30 R: 50 -CGCATCAAATGCCATAAGTG-30	
PATEL et al., 2022	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	F: CATTCCGTGTCGCCCTTATTG R: CGTTCATCCATAGTTGCCTGAC	As condições de amplificação foram as seguintes: desnaturação inicial em 94°C por 5 min, seguido de 30 ciclos de desnaturação a 94°C por 30 s, recozimento a 53°C por 1 min, uma extensão a 72°C
	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	F: AGCCGCTTGAGCAAATTAAAC R: ATCCCGAGATAATCACCCAC	
	<i>bla</i> <sub>OXA</sub>	F: GGCACCAGATTCAACTTCAAG R: GACCCCAAGTTCCCTGTAAGTG F: TTAGGAARTGTGCCGCTGYA	

	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub>	R: CGATATCGTTGGTGGTRCCAT F: CGTTAACGGCACGATGAC R: CGATATCGTTGGTGGTRCCAT F: TCAAGCCTGCCGATCTGGT R: TGATTCTGCCGCTGAAG	por 1 min e um extensão final a 72°C por 8 min.
WANG <i>et al.</i> , 2022	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	F: CTATGGCACCAACCAYGATA R: TTGAGGCTGGGTRAARTARG F: GGTTAAAAAAATCACTGCGTC R: TTGGTGACGATTAGCCGC F: ATGGTGACAAGAGAGATGCA R: CCCCTCGGCCGATGATTCTC F: CGACGCTACCCCTGCTATT R: CCAGCGTCAGATTTTCAGG F: TCGCGTTAACGGATGATGCA R: AACCCACGATGTGGTAG F: TTGTTGAGTCAGCAGGGTTGA R: GCGCGACCTCCGGCCAAAT	As condições de reação para qPCR multiplex compreenderam a desnaturação inicial a 95°C por 30 s, seguido de 40 ciclos a 95°C por 5 s e 57°C por 30 s.
	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	F: TGGATGCCGGTGACGAA R: CAAGGTGTTTCGCTGACC F: ATGCGTTATTCGCTGTG 753 R: TGCTTGTTATCGGGCCAA	
	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	F: CGGATGGCATGACAGTAAGA R: GTAAGTTGGCAGCAGTGTATC F: AAACGCTGGTGAAAGTA R: AGCGATCTGTCTAT	
KRAHULCOV <i>et al.</i> , 2022	<i>bla</i> <sub>OXA</sub>	F: GGCACCAGATTCAACTTCAAG R: GACCCCAAGTTCCCTGTAAGTG	Desnaturação inicial a 94°C por 20 min.; diminuir em 72°C e manter 30 ciclos de desnaturação a 94°C por 40 s., temperatura de recozimento 54°C por 1 min, 72°C por 1 min e 30 s, e a etapa de alongamento final a 72°C por 10 min.
	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	F: CATTCCGTGTCGCCCTATT R: CGTTCATCCATAGTTGCCGTGAC	
	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	F: AGCCGCTTGAGCAAATTAAAC R: ATCCCGCAGATAATCACCAC	
	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub>	F:TTAGGAARTGTGCCGCTGYA R:CGATATCGTTGGTGGTRCCAT	
PATRICIO <i>et al.</i> , 2022	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	F: AAAAATCACTGCCAGTTC R: CCGTCGGTGACGATTAGCC	Condições dos genes blaCTX-M, blaSHV e blaTEM foram otimizadas da seguinte forma: blaCTX-M (94°C para 5 min, 30 ciclos de 94°C por 1 min, 58°C por 1 min, 72°C por 1 min, seguido por um alongamento final a 72°C durante 10 min); blaSHV e blaTEM (94°C por 5 min, 40 ciclos de 94°C por 1 min, 55°C por 1 min, e 72°C por 1 min, seguido de um
	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	F: TTTATCGGCCCTCACTCAAGG R: GCTGCGGGCCGGATAACG	
	<i>bla</i> <sub>CTX</sub>	F:ATGAGTATTCAACATTCCGTG R: TTACCAATGCTTAATCAGTGAG	

---

alongamento final a 72°C por 5 min).

---

O Quadro 3 apresenta o tipo de amostra usada para isolar *E. coli*, sendo que 7 estudos usaram amostras obtidas de frango (50,0%), 3 estudos usaram amostras obtidas de suínos (21,4%), 2 estudos usaram leite de vaca (14,3%), 1 estudo usou água do mar perto de aquicultura (7,14%) e 1 estudo usou amostras de alface irrigada com várias fontes de água (7,14%).

**Quadro 3 - Tipo de amostra usada para isolar *Escherichia coli*.**

REFERÊNCIA	Tipo de amostra	Local do estudo	Isolados de <i>E. coli</i>
SEO <i>et al.</i> , 2022	Fezes de suínos	Coreia do Sul	43 isolados resistentes a CIP
REGA <i>et al.</i> , 2022	1.003 produtos de carne suína (salsichas, salame, almôndegas, espetos de carne) de empresas de processamento de carne	Itália	198 isolados obtidos de 1.003 amostras de carne de porco processada
FOUNOU <i>et al.</i> , 2022	Swab nasal e retal de porcos saudáveis processados em abatedouros	Camarões e África do Sul	6 isolados de swab nasal e 5 isolados de swab retal = total de 11 cepas
ABDEL-RAHMAN <i>et al.</i> , 2023	Órgãos coletados (fígado, pulmão, baço, coração e gema) de cinco aves post-mortem de cada granja de frangos de corte com colibacilose	Egito	675 isolados de 938 granjas avícolas examinadas e 28 isolados para detecção dos genes
TOFANI <i>et al.</i> , 2022	809 amostras de fezes de aves abatidas	Itália	156 isolados de 809 amostras de fezes de aves
DHAOUADI <i>et al.</i> , 2023	Total de 120 amostras, sendo amostras de leite de vacas com mastite ( $n = 70$ ) e de fezes de bezerros com diarreia ( $n = 50$ ) e também amostras de aves mortas por colibacilose	Tunísia	67 isolados, sendo 25 de leite de vacas com mastite, 22 de fezes de bezerros com diarreia e 20 de aves mortas por colibacilose
JEAMSRIPON <i>et al.</i> , 2022	Amostras de água do mar das regiões costeiras de aquicultura	Tailândia	84 isolados
QUARCOO <i>et al.</i> , 2022	Amostras de alface irrigada com várias fontes de água	Gana	125 isolados

HOSSAIN <i>et al.</i> , 2023	160 amostras de carne de frango congelada obtida em supermercados	Bangladesh	50 isolados de 160 amostras de carne de frango
ABO-ALMAGD <i>et al.</i> , 2023	100 carcaças inteiras de frango congeladas coletadas em 25 lojas de varejo e supermercados	Egito	85 isolados de 100 carcaças inteiras de frango congeladas
PATEL <i>et al.</i> , 2022	120 swabs cloacais foram coletados aleatoriamente de 30 diferentes granjas avícolas (frangos e poedeiras)	India	108 isolados de 120 swabs cloacais de frangos
WANG <i>et al.</i> , 2022	581 amostras de swab foram obtidas de frangos de corte em diferentes granjas localizadas	China	407 isolados de 581 amostras de swab de frangos de corte
KRAHULCOV <i>et al.</i> , 2022	Amostras de leite cru coletadas de três máquinas de venda automática e 20 amostras de bebidas batidas com leite, frutas e vegetais (smoothies)	Eslováquia	18 isolados das amostras de leite cru
PATRICIO <i>et al.</i> , 2022	150 amostras de swabs de traqueia e de cloaca de 75 frangos de corte em granjas	Brasil	103 isolados, sendo 65 de amostras de cloaca e 38 de amostras de traqueia

## **7 CONCLUSÃO**

Nessa revisão de literatura, os resultados das análises da cepas de *Escherichia coli* oriundas de animais produtores de alimentos revelaram altas taxas de resistência aos antimicrobianos quinolonas e β-lactâmicos e as amostras mais utilizadas para isolar *E. coli* foram frango e porco. Os genes de resistência aos β-lactâmicos mais frequentemente detectados em *E. coli* foram *bla-CTX* e *bla-TEM*. Já os genes de resistência às quinolonas *gyrA* e *parC* foram pesquisados em apenas 4 estudos (28,6%) e as mutações do gene *gyrA* foram achadas nesses 4 estudos, enquanto as mutações do gene *parC* foram achadas em 3 estudos.

Assim, fica evidente a importância da monitorização contínua da resistência bacteriana, uma vez que os genes de resistência mais prevalentes encontrados nos estudos de *E. coli* foram associados aos β-lactâmicos. Embora os genes de resistência às quinolonas tenham sido menos estudados, a sua presença é um sinal de alerta. O uso irracional dos antimicrobianos explica o desenvolvimento dessa resistência, enfatizando a necessidade de práticas mais criteriosas na prescrição desses medicamentos.

A resistência bacteriana representa uma ameaça substancial para a saúde pública, uma vez que há o risco de transferência de genes de resistência entre seres humanos, animais, alimentos e o ambiente. Essa interligação enfatiza a urgência de adotar uma abordagem multidisciplinar e colaborativa para enfrentar o desafio da resistência antimicrobiana. Este estudo realça a relevância da vigilância epidemiológica constante e do desenvolvimento de estratégias destinadas a minimizar o impacto da resistência bacteriana em uma escala global.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDEL-RAHMAN, M. A. A. et al. Distribution pattern of antibiotic resistance genes in *Escherichia coli* isolated from colibacilosis cases in broiler farms of Egypt. **Veterinary World**, p. 1–11, 2023.
- ABO-ALMAGD, E. E. et al.  $\beta$ -Lactamase producing *Escherichia coli* encoding blaCTX-M and blaCMY genes in chicken carcasses from Egypt. **Foods**, v. 12, n. 3, p. 598, 2023.
- ANDRADE, L.N.; DARINI, A.L.C. Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos. **Divisão de MI – CM – FMRP-USP**, 2016.
- ARBAB, S. et al. Antimicrobial drug resistance against *Escherichia coli* and its harmful effect on animal health. **Veterinary Medicine and Science**, v. 8, n. 4, p. 1780–1786, 2022.
- BARBOSA, E. S. et al. Prevalência e perfil de resistência da *Escherichia coli* isolada de infecções do trato urinário. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. e0611124280, 2022.
- BASTIDAS-CALDES, C. et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases producing *Escherichia coli* in South America: a systematic review with a one health perspective. **Infection and Drug Resistance**, v. 30, n. 15, p. 5759-5779, 2022.
- BUSH, K; BRADFORD, P. A. Epidemiology of  $\beta$ -lactamase-producing pathogens. **Clinical Microbiology Review**, v. 33, p. e00047, 2020.
- BUSH, K.; BRADFORD, P. A.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 6, n. 8, p. a025247, 2016.
- CASALE, F. C. C. et al. Caracterização molecular de *Escherichia coli* isolada de leite de vacas com mastite clínica. 2019. Disponível em: <[https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/183332/casale\\_fcc\\_dr\\_bot\\_int.pdf?sequence=4](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/183332/casale_fcc_dr_bot_int.pdf?sequence=4)>. Acesso em: 07 jun. 2023
- CASTANHEIRA, M.; SIMNER, P. J.; BRADFORD, P. A. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. **JAC Antimicrobial Resistance**, v.16, n. 3, 2021.
- DAGA, A. P. et al. *Escherichia coli* bloodstream infections in patients at a university hospital: virulence factors and clinical characteristics. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, 2019.
- DHAOUADI, S. et al. High biofilm-forming ability and clonal dissemination among colistin-resistant *Escherichia coli* isolates recovered from cows with mastitis, diarrheic calves, and chickens with colibacilosis in Tunisia. **Life**, v. 13, n. 2, p. 299, 2023.
- DE FARIA, R. S. A. et al. Perfil de resistência à antimicrobianos da classe dos B-lactâmicos e Aminoglicosídeos em cepas de *Escherichia coli* isoladas entre janeiro de 2015 e dezembro de 2018. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 7, p. 51673–51691, 2022.
- DEKU, J. G. et al. Burden of fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* at the Ho Teaching Hospital, Ghana. **Ethiopian Journal of Health Sciences**, v. 32, n. 1, 2022.
- DE OLIVEIRA SOUZA, C. et al. *Escherichia coli* enteropatogênica: uma categoria diarreogênica versátil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 2, n. 7, p. 1–2, 2016.
- FERREIRA, M. S. R. Perfis de resistência a antibióticos em isolados de *Escherichia coli* de frangos do campo e de avicultura industrial. 2022. Disponível em: <<https://dspace.uevora.pt/rdpc/handle/10174/31352>>. Acesso em: 1 jun. 2023
- FISHER, J. F., & MOBASHERY, S. Constructing and deconstructing the bacterial cell wall. **Protein Science**, v. 29, n. 3, p. 629-646, 2020.
- FOUNOU, L. L. et al. Genome analysis of ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from pigs.

**Pathogens**, v. 11, n. 7, p. 776, 2022.

HOSSAIN, M. M. K. et al. Isolation, identification and genetic characterization of antibiotic resistant *Escherichia coli* from frozen chicken meat obtained from supermarkets at Dhaka city in Bangladesh. **Antibiotics**, v. 12, n. 1, p. 41, 2023.

HU, Y. S. et al. Prevalence and mechanism of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from swine feces in Korea. **Journal of Food Protection**, v. 80, n. 7, p. 1145-1151, 2017.

JEAMSRIPONG, S. et al. Molecular epidemiology of antimicrobial resistance and virulence profiles of *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., and *Vibrio* spp. isolated from coastal seawater for aquaculture. **Antibiotics**, v. 11, n. 12, p. 1688, 2022.

KING, D. et al. The Mechanisms of Resistance to β-Lactam Antibiotics. In: BERGHUIS, A. et al. (Eds.). *Handbook of Antimicrobial Resistance*. New York, NY: Springer New York, 2017. p. 177–201.

KRAHULCOVÁ, M. et al. Characterization of antibiotic resistant coliform bacteria and resistance genes isolated from samples of smoothie drinks and raw milk. **Foods**, v. 11, n. 9, p. 1324, 2022.

LI, J. et al. Resistance and virulence mechanisms of *Escherichia coli* selected by enrofloxacin in chicken. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 5, 2019.

MAHAPATRA, A. et al. Ciprofloxacin-resistant Gram-negative isolates from a tertiary care hospital in Eastern India with novel *gyrA* and *parC* gene mutations. **Medical Journal Armed Forces India**, v. 78, n. 1, p. 24–31, 2022.

MENÉSES, M. S. L.; TORALLES, M. B. P.; MENDES, C. M. C. Evolução da técnica de PCR: sua contribuição no diagnóstico da infecção por HPV. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 18, n. 3, p. 361–366, 2019.

MOLAND, E. S. et al. Occurrence of newer β-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* Isolates from 24 U.S. Hospitals. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 12, p. 3837-3842, 2002.

MOTA, F. S. DA; OLIVEIRA, H. A. DE; SOUTO, R. C. F. Profile and prevalence of antimicrobial resistance of negative-Gram bacteria isolated from intensive care patients. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 3, 2018.

PATEL, M. A. et al. Whole genome sequencing and characteristics of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* isolated from poultry farms in Banaskantha, India. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, 14 out. 2022.

PATRICIO, T. C. DA C. et al. Production of extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* isolated from poultry in Rio de Janeiro, Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 44, p. e001722, 2022.

PINHEIRO, P. Diarreia pela bactéria *Escherichia coli* (*E. coli*) 2022. Disponível em: <https://www.mdsauder.com/gastroenterologia/diarreia-escherichia-coli/> Acesso em: 1 jun. 2023

QIU, H. et al. CRISPR/Cas9/sgRNA-mediated targeted gene modification confirms the cause-effect relationship between *gyrA* mutation and quinolone resistance in *Escherichia coli*, **FEMS Microbiology Letters**, v. 365, n. 13, 2018.

QUARCOO, G. et al. What Is in the Salad? *Escherichia coli* and antibiotic resistance in lettuce irrigated with various water sources in Ghana. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 19, p. 12722, 2022.

RAY, S. et al. Molecular mechanism of drug resistance. **Drug Resistance in Bacteria, Fungi, Malaria, and Cancer**, v. 22, p. 47–110, 2017.

REDGRAVE, L. S. et al. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in

evolutionary success. **Trends in Microbiology**, v. 22, n. 8, p. 438-445, 2014.

REGA, M. et al. Antimicrobial resistant *E. coli* in pork and wild boar meat: a risk to consumers. **Foods**, v. 11, n. 22, p. 3662–3662, 2022.

SALINAS, L. et al. Environmental spread of extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and ESBL genes among children and domestic animals in Ecuador. **Environmental Health Perspectives**, v. 129, n. 2, p. 027007, 2021.

SAWA, et al., Molecular Diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. **Journal of Intensive Care**, v. 8, n. 1, 2020.

SEO, K.-W.; DO, K.-H.; LEE, W.-K. Molecular characteristics of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* isolated from suckling piglets with colibacillosis. **BMC Microbiology**, v. 22, n. 1, 2022.

SILVA, T. S. M. et al. Perfil de sensibilidade aos antimicrobianos das cepas de *Escherichia coli* isoladas de amostras de águas superficiais do Rio Carioca-RJ, Brasil. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 27, n. 4, p. 673–682, jul. 2022.

TACCONELLI, E. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 3, p. 318–327, 2018.

TOFANI, S. et al. Assessing the load, virulence and antibiotic-resistant traits of ESBL/Ampc *E. coli* from broilers raised on conventional, antibiotic-free, and organic farms. **Antibiotics**, v. 11, n. 11, p. 1484, 2022.

TOOKE, C. L. et al.  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -lactamase inhibitors in the 21st century. **Journal of Molecular Biology**, v. 431, n. 18, p. 3472-3500, 2019.

VIEIRA, P. N.; Vieira, S. L. V. Uso irracional e resistência a antimicrobianos em hospitais. **Arquivos Ciéncia e Saúde UNIPAR**, v.21, n. 3, p. 209-212, 2017.

WANG, Z. et al. Prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-resistant genes in *Escherichia coli* isolates from Central China during 2016–2019. **Animals**, v. 12, n. 22, p. 3191, 2022.

World Health Organization (WHO). Antimicrobial Resistance. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>>. Acesso em: 02 de Junho de 2023

ZENG, X.; LIN, J. B-lactamase induction and cell wall metabolism in Gram-negative bacteria. **Frontiers in Microbiology**, v. 4, n. 128, 2013.