

GABRIELA CARAMANO DE OLIVEIRA

RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM
***Escherichia coli* ST131 DE ORIGEM HOSPITALAR E**
COMUNITÁRIA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



Monografia apresentada ao Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como pré-requisito para a obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas: Microbiologia e Imunologia.

INSTITUTO DE MICROBIOLOGIA PAULO DE GÓES
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
RIO DE JANEIRO
MAIO / 2021

Trabalho realizado no Departamento de Microbiologia Médica, do Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, UFRJ, sob a orientação da Professora Beatriz Meurer Moreira e coorientação de Luís Guilherme de Araújo Longo.

FICHA CATALOGRÁFICA**CIP - Catalogação na Publicação**

C046r Caramano de Oliveira, Gabriela
Resistência a antimicrobianos em *Escherichia coli* ST131 de origem hospitalar e comunitária no estado do Rio de Janeiro / Gabriela Caramano de Oliveira. -- Rio de Janeiro, 2021.
94 f.

Orientadora: Beatriz Meurer Moreira.
Coorientador: Luis Guilherme de Araújo Longo.
Trabalho de conclusão de curso (graduação) -
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Microbiologia, Bacharel em Ciências Biológicas: Microbiologia e Imunologia, 2021.

1. *E. coli*. 2. ESBL. 3. MRD. 4. ST131. I. Meurer Moreira, Beatriz, orient. II. de Araújo Longo, Luis Guilherme, coorient. III. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

INSTITUTO DE MICROBIOLOGIA PAULO DE GÓES / UFRJ
COORDENAÇÃO DE ENSINO DE GRADUAÇÃO

**ATA DA APRESENTAÇÃO DE MONOGRAFIA PARA APROVAÇÃO NO
RCS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO, BACHARELADO
EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS: MICROBIOLOGIA E IMUNOLOGIA**

ALUNO: **Gabriela Caramano de Oliveira**
DRE: 115128555

BANCA EXAMINADORA: Prof. Leandro Araújo Lobo (Presidente)
Profa. Káris Maria de Pinho Rodrigues
Profa. Bernadete Teixeira Ferreira Carvalho
Profa. Rosana Barreto Rocha Ferreira (Suplente)

Título da Monografia: **“Resistência a antimicrobianos em *Escherichia coli*
ST131 de origem hospitalar e comunitária no estado do Rio de Janeiro”**

Local: Sala virtual <https://zoom.us/j/9995231087>

Data e hora de início: **28 de maio de 2021 às 10:00h**

Em sessão pública, após exposição de cerca de 50 minutos, o aluno foi argüido pelos membros da Banca Examinadora, demonstrando suficiência de conhecimentos e capacidade de sistematização no tema de sua Monografia, tendo, então, obtido nota 10 neste requisito do RCS de **TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**. Na forma regulamentar, foi lavrada a presente ata que é assinada pelo presidente da banca examinadora, aluno, orientador (ou coorientador) e pelo coordenador do RCS.

Rio de Janeiro, 28 de maio de 2021.

NOTA	Banca Examinadora:
10	Prof. Leandro Araújo Lobo
10	Profa. Káris Maria de Pinho Rodrigues
10	Profa. Bernadete Teixeira Ferreira Carvalho
_____	Profa. Rosana Barreto Rocha Ferreira

Presidente da banca



Prof. Leandro Araújo Lobo

Aluno:



Gabriela Caramano de Oliveira

Orientador:



Profa. Beatriz Meurer Moreira / Coorientador: M.Sc. Luís Guilherme de Araújo Longo

Coordenador
de TCC



Profa. Bernadete Teixeira Ferreira Carvalho

AGRADECIMENTOS

À orientadora Dra. Beatriz Meurer Moreira pela oportunidade, confiança e carinho. Por me conduzir nessa etapa importante da minha formação acadêmica, incentivando e reconhecendo cada conquista.

Ao coorientador Luís Guilherme de Araújo pelo carinho, paciência e incentivo. Por sempre acreditar em mim, tornando essa etapa muito mais prazerosa.

Aos professores da banca examinadora, pelas contribuições para o trabalho e por todo conhecimento dedicado ao longo da graduação.

À minha mãe pelo amor e confiança, por me confortar nos momentos difíceis e dividir os melhores.

À minha família e amigos por todo apoio e incentivo.

À minha colega Mariana Anjo pela parceria nos experimentos, compartilhando esse momento importante da nossa formação.

Aos alunos Samantha Tufic, Ana Paula de Souza, Eduardo Moreira e João Victor Almeida, pelo acolhimento, carinho e atenção.

Aos alunos, professores e funcionários do L IMM pelo carinho, pelo convívio e por todo conhecimento compartilhado.

Ao CNPq pelo financiamento.

RESUMO

GABRIELA CARAMANO DE OLIVEIRA

RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM *Escherichia coli* ST131 DE ORIGEM HOSPITALAR E COMUNITÁRIA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Orientadora: Beatriz Meurer Moreira

Resumo da Monografia apresentada no Instituto de Microbiologia Paulo de Góes da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas: Microbiologia e Imunologia e aprovação no RCS Trabalho de Conclusão de Curso.

Amostras de *Escherichia coli* são bacilos gram-negativos que colonizam o trato intestinal de animais e humanos, encontradas no ambiente e em alimentos. Algumas linhagens produzem fatores de virulência e são capazes de causar infecções em indivíduos no ambiente hospitalar e na comunidade. Além disso, amostras de *E. coli* são capazes de adquirir diferentes genes de resistência tornando-se multirresistentes (MDR). ST131 é um clone pandêmico de *E. coli* dentre os mais estudados devido à sua associação com resistência a antimicrobianos e produção de betalactamases de espectro estendido (ESBL). A emergência global do clone de *E. coli* ST131 demonstra o sucesso de sua disseminação, porém a expansão desse clone ainda é pouco estudada no Brasil. O objetivo do estudo foi caracterizar amostras de *E. coli* do ST131 provenientes de infecções associadas a cuidados com a saúde e obtidas na comunidade em diferentes anos no Estado do Rio de Janeiro a fim de comparar a sua frequência e resistência a antimicrobianos. Para compor a coleção do estudo foram selecionadas amostras de *E. coli* de diferentes hospitais do Rio de Janeiro obtidos de infecção da corrente sanguínea (ICS) e amostras de infecção do trato urinário (ITU) da comunidade. A seleção de amostras do ST131 foi feita através da técnica de PCR multiplex. Foram realizados antibiogramas para determinação da susceptibilidade a antimicrobianos e produção de ESBL. Os mecanismos de resistência a antimicrobianos foram determinados em testes de PCR para genes de interesse seguindo de sua identificação por sequenciamento. No total 1.741 amostras de *E. coli* foram analisadas com a prevalência de 10% (187 amostras) do ST131, sendo 2% entre 139 amostras obtidas de ITU em 2005 e 2006; 8% entre 166 amostras de ICS de 2013-2015; 9% entre 499 amostras de ITU de 2015 e 13% entre 937 amostras de ITU de 2019. Esses dados demonstram um aumento na identificação desse ST ao longo dos anos. No presente estudo, somente as amostras do ST131 foram consideradas. Nos resultados encontrados nos testes de susceptibilidade as amostras apresentaram resistência a 15 dos 16 antimicrobianos testados. Os maiores percentuais de resistência foram encontrados para ampicilina (76%; 142 amostras), ciprofloxacina (65%; 120 amostras) e sulfametoxazol/ trimetoprim (44%; 83 amostras). Das 187 amostras analisadas, 105 (56%) foram classificadas como MDR. Dessas, 44 amostras eram produtoras de ESBL (42%). A prevalência de ESBL encontrada nas 187 amostras analisadas pelo teste de disco aproximação foi de 24% e dentro das amostras sequenciadas a maioria (64%) apresentou o gene *bla_{CTX-M-15}*. Os resultados desse estudo evidenciam o sucesso desse clone no estado do Rio de Janeiro, sendo necessários estudos adicionais que auxiliem no controle da disseminação desse do ST131 no Brasil.

Palavras-chave: *E. coli*, ST131, Resistência, ESBL, MDR

ABSTRACT

GABRIELA CARAMANO DE OLIVEIRA

RESISTANCE OF ANTIMICROBIALS IN *Escherichia coli* ST131 OF HOSPITAL AND COMMUNITY ORIGIN IN THE STATE OF RIO DE JANEIRO

Orientador: Beatriz Meurer Moreira

Abstract of the Monograph presented at the Paulo de Góes Institute of Microbiology of the Federal University of Rio de Janeiro, as part of the necessary requirements to obtain the title of Bachelor of Biological Sciences: Microbiology and Immunology and approval in the RCS Course Conclusion Paper.

Escherichia coli isolates are gram-negative bacilli that colonize the intestinal tract of animals and humans, found in the environment and in food. Some strains produce virulence factors and are capable of causing infections in individuals in the hospital environment and in the community. In addition, *E. coli* isolates are able to acquire different resistance genes becoming multi-resistant (MDR). ST131 is a pandemic clone of *E. coli* among the most studied due to its association with resistance to antimicrobials and the production of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL). The global emergence of the *E. coli* ST131 clone demonstrates the success of its dissemination, but the expansion of this clone is poorly studied in Brazil. The objective of the study was to characterize *E. coli* isolates of ST131 from infections associated with health care and obtained in the community in different years in the State of Rio de Janeiro to compare their frequency and resistance to antimicrobials. To compose the study collection, *E. coli* isolates from different hospitals in Rio de Janeiro obtained from bloodstream infection (ICS) and isolates of urinary tract infection (ITU) from the community were selected. ST131 isolates were selected with the multiplex PCR technique. Antibiograms were performed to determine susceptibility to antimicrobials and ESBL production. The mechanisms of antimicrobial resistance were determined in PCR tests for genes of interest following their identification by sequencing. In total 1.741 *E. coli* isolates were analyzed with a prevalence of 10% (187 samples) of ST131, with 2% among 139 isolates obtained from UTI in 2005 and 2006; 8% among 166 isolates of ICS from 2013-2015; 9% among 499 isolates of UTI in 2015 and 13% among 937 isolates of UTI in 2019. These data demonstrate an increase in the identification of this ST over the years. In the present study, only ST131 isolates were considered. In the results found in the susceptibility tests, the isolates showed resistance to 15 of the 16 antimicrobials tested. The highest percentages of resistance were for ampicillin (76%; 142 isolates), ciprofloxacin (65%; 120 isolates) and sulfamethoxazole/ trimethoprim (44%; 83 isolates). Of the 187 isolates analyzed, 105 (56%) were classified as MDR. Of these, 44 isolates were ESBL producers (42%). The prevalence of ESBL in the 187 isolates analyzed by the disk approximation test was 24% and within the sequenced isolates, most (64%) presented the *bla*_{CTX-M-15} gene. The results of this study show the success of this clone in the state of Rio de Janeiro, and additional studies are needed to help control the dissemination of ST131 in Brazil.

Key-words: *E. coli*, ST131, Resistance, ESBL, MDR

RESUMO EM LINGUAGEM PARA PESSOAS LEIGAS

Com o avanço dos estudos descobriu-se que o corpo humano é composto por mais células de microrganismos do que células humanas, sendo a maior parte localizada nos intestinos. Esses microrganismos compõem a chamada microbiota intestinal, que possui diferentes funções, como absorção de nutrientes, manutenção da integridade da mucosa, proteção contra patógenos e estimulação do sistema imunológico. Apesar de seu papel importante na saúde humana, bactérias são capazes de sofrer modificações em seu material genético, carregar alterações de gerações anteriores ou até mesmo trocar informações genéticas com outras bactérias. Uma combinação de fatores pode gerar características específicas capazes de causar danos à saúde. Esta situação fica mais grave quando esses processos se associam a utilização de antibióticos. A grande dispersão dessas substâncias em vários ambientes pelo mundo seleciona bactérias que possuam alguma estratégia de sobrevivência aos mais variados tipos de antibióticos. Sabendo disso, o objetivo do trabalho foi investigar infecções causadas por um tipo específico da bactéria *Escherichia coli*, que chamamos de ST131, em pessoas hospitalizadas e na comunidade no estado do Rio de Janeiro. Como principal resultado, temos o aumento crescente da identificação desse tipo de *E. coli*, que já apresenta um padrão de resistência nas diferentes fontes de infecção. Além disso, são encontrados genes que auxiliam na disseminação da resistência, que podem acelerar o surgimento de novas bactérias resistentes. Com os resultados dessa pesquisa, mostramos a importância de novos estudos e do acompanhamento da dispersão dessa bactéria no Brasil.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAC	Aminoglicosídeo acetiltransferases
AMC	Amoxicilina-ácido clavulânico
AME	Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos
AMI	Amicacina
AMP	Ampicilina
ANT	Aminoglicosídeo nucleotidiltransferases
APH	Aminoglicosídeo fosfotransferases
ATCC®	American Type Culture Collection
ATM	Aztreonam
CAZ	Ceftazidima
CC	Complexo clonal
CFO	Cefoxitina
CIP	Ciprofloxacina
CLSI	<i>Clinical & Laboratory Standards Institute</i>
CPM	Cefepime
CRO	Ceftriaxona
CRX	Cefuroxima
CTX	Cefotaxima
DAEC	<i>Escherichia coli</i> de aderência difusa (do inglês “diffuse adhering <i>E. coli</i> ”)
DASA	Laboratório Diagnósticos da América S. A.
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EAEC	<i>Escherichia coli</i> enteroagregativa (do inglês “enteroaggregative <i>E. coli</i> ”)
EGM	Elementos genéticos móveis
EHEC	<i>Escherichia coli</i> enterohemorrágica (do inglês “enterohemorrhagic <i>E. coli</i> ”)
EIEC	<i>Escherichia coli</i> enteroinvasiva (do inglês “enteroinvasive <i>E. coli</i> ”)
EPEC	<i>Escherichia coli</i> enteropatogênica (do inglês “enteropathogenic <i>E. coli</i> ”)
ESBL	Betalactamase de espectro estendido (do inglês “extended-spectrum β -lactamase”)
ETEC	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigênica (do inglês “enterotoxigenic <i>E. coli</i> ”)
ETP	Ertapenem
ExPEC	<i>Escherichia coli</i> patogênica extraintestinal (do inglês “extraintestinal pathogenic <i>E. coli</i> ”)
FOS	Fosfomicina
FQ	Fluoroquinolonas
FV	Fatores de virulência
GEN	Gentamicina
HUAP	Hospital Universitário Antônio Pedro
ICS	Infecção de corrente sanguínea
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IR	Repetições invertidas (do inglês “inverted repeat”)
IS	Sequências de inserção (do inglês “insertion sequences”)
ITU	Infecção do trato urinário
LIMM	Laboratório de Investigação em Microbiologia Médica
MALDI-TOF	“Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight”
MBL	Metalobetalactamases
MDR	Resistente a múltiplas drogas (do inglês “multidrug-resistant”)

MLST	Tipificação por sequenciamento de múltiplos loci (do inglês “multilocus sequence typing”)
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NIT	Nitrofurantoína
NMEC	<i>Escherichia coli</i> de meningite neonatal (do inglês “neonatal meningitis associated <i>E. coli</i> ”)
PBP	Proteínas de ligação à penicilina (do inglês “penicillin binding proteins”)
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PFGE	Eletroforese em gel de campo pulsado (do inglês <i>pulsed-field gel electrophoresis</i>)
PMQR	Resistência à quinolona mediada por plasmídeos (do inglês “Plasmid-mediated quinolone resistance”)
QRDR	Região determinante de resistência a quinolonas (do inglês “quinolone resistance determining regions”)
RAPD	Amplificação aleatória do DNA polimórfico (do inglês <i>random amplified polymorphic DNA</i>)
SEPEC	<i>Escherichia coli</i> causadora de sepse (do inglês “sepsis pathogenic <i>E. coli</i> ”)
ST	Tipo de sequência (do inglês “sequence type”)
STEC	<i>Escherichia coli</i> produtora de toxina de Shiga (do inglês “shiga toxin producing <i>E. coli</i> ”)
SUT	Sulfametoxazol-trimetoprim
TBE	Tris-borato-EDTA
Tn	Transposons
TSA	Ágar triptona de soja
UFF	Universidade Federal Fluminense
UPEC	<i>Escherichia coli</i> uropatogênica (do inglês “uropathogenic <i>E. coli</i> ”)

ÍNDICE

RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
RESUMO EM LINGUAGEM PARA PESSOAS LEIGAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ix
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Características gerais do microrganismo	1
1.2 Elementos genéticos móveis	2
1.3 Resistência aos antimicrobianos	4
1.3.1 Betalactâmicos	4
1.3.2 Resistência mediada por betalactamases	5
1.3.3 Betalactamases de espectro estendido	6
1.3.4 As betalactamases carbapenemases	7
1.3.5 As fluoroquinolonas	8
1.3.6 Outras classes de antimicrobianos importantes para o tratamento de infecções causadas por cepas multirresistentes	9
1.4 Aspectos atuais da resistência em <i>E. coli</i>	10
1.5 Tipificação de <i>E. coli</i>	11
1.5.1 <i>Multilocus sequence typing</i>	12
1.5.2 Grupos filogenéticos de <i>E. coli</i>	12
1.5.3 Adesina FimH	13
1.6 Linhagens pandêmicas de <i>E. coli</i>	14
1.7 Características do clone de <i>E. coli</i> ST131	15
1.7.1 Surgimento e adaptação	15
1.7.2 Genes de virulência e resistência no ST131	15
1.7.3 Plasmídeos	16
1.7.4 Sublinhagens do ST131	17
1.7.5 <i>E. coli</i> ST131 no Brasil	18
2. JUSTIFICATIVA	20
3. OBJETIVO GERAL	21
3.1 Objetivos específicos	21
4. MATERIAL E MÉTODOS	22
4.1 Coleção de amostras	22
4.2 Liberação do DNA bacteriano	22

4.3 Identificação de <i>E. coli</i> ST131 por PCR multiplex	22
4.4 Eletroforese e obtenção de imagens	23
4.5 Teste de determinação da susceptibilidade a antimicrobianos e produção de betalactamases	24
4.6 Classificação de amostras multirresistentes.....	25
4.7 Detecção de genes que codificam betalactamases	25
4.8 Sequenciamento para tipificação de betalactamases	27
5. RESULTADOS	29
5.1 Coleção de amostras e prevalência de <i>E. coli</i> ST131	29
5.2 Teste de susceptibilidade aos antimicrobianos e caracterização de amostras como produtoras de betalactamases de espectro estendido e resistentes à múltiplas drogas	30
5.3 Detecção e sequenciamento de genes que codificam betalactamases	35
6. DISCUSSÃO	38
7. CONCLUSÕES	41
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
9. ANEXOS	68

1. INTRODUÇÃO

1.1 Características gerais do microrganismo

A espécie *Escherichia coli* pertence à ordem *Enterobacterales*, família *Enterobacteriaceae*. Estes microrganismos são bacilos gram-negativos que colonizam o trato intestinal de animais e humanos, além de serem encontradas no ambiente e em alimentos (Elsas *et al.*, 2011; Müller *et al.*, 2016). Amostras de *E. coli* são bactérias anaeróbias facultativas, possuem longos flagelos e não produzem esporos. A maioria das cepas de *E. coli* são capazes de metabolizar lactose, reduzem nitrato a nitrito e possuem boas condições de crescimento em uma grande diversidade de meios de cultura (Madigan *et al.*, 2016).

Apesar de serem habitantes comensais da microbiota humana e animal, amostras de *E. coli* são capazes de causar tanto infecções intestinais quanto extraintestinais e são agrupadas em patotipos de acordo com o tipo de infecção a que está relacionada. Amostras de *E. coli* são classificadas em sete patotipos que causam infecções intestinais: *E. coli* enteropatogênica (EPEC), *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli* de aderência difusa (DAEC) e *E. coli* produtora de toxina de Shiga (STEC). Além destes, também são descritos patotipos de *E. coli* que causam infecções extraintestinais em humanos que são denominadas ExPEC, incluindo *E. coli* uropatogênica (UPEC), que causa infecção do trato urinário (ITU), *E. coli* associada a meningite neonatal (NMEC) e *E. coli* causadora de sepse (SEPEC) (Kaper, Nataro e Mobley, 2004). A classificação em patotipos está relacionada aos determinantes de virulência apresentados pelas cepas de *E. coli*. São definidas como ExPEC as amostras que apresentam dois ou mais dos seguintes genes: *papA* e/ou *papC* (subunidade e montagem da fimbria do tipo P), *sfa/focDE* (fimbria S e F1C), *afa/draBC* (adesinas Afa/Dr), *kpsMII* (síntese de cápsula do grupo 2) e *iutA* (receptor de aerobactina) (Johnson e Stell, 2000).

Amostras de ExPEC são responsáveis por muitas infecções no ambiente hospitalar e na comunidade gerando um impacto clínico e econômico cada vez mais preocupante, sendo responsável por altas taxas de morbidade, mortalidade e despesas médicas elevada (Manges *et al.*, 2019). Amostras de ExPEC estão associadas a infecções de corrente sanguínea (ICS) em países desenvolvidos e em desenvolvimento e são a principal causa de ITU adquirida na comunidade pelo mundo todo. A variante UPEC é responsável pela maioria das ITU de início na comunidade e aproximadamente 50% das ITU nosocomiais (Foxman, 2010).

Foram identificados em *E. coli* diversos fatores de virulência (FV), principalmente associados a colonização e invasão de células do hospedeiro, como adesinas e invasinas; relacionados a sobrevivência no ambiente extraintestinal, como sideróforos; e de evasão das defesas do hospedeiro, como cápsula e fatores que promovem a resistência ao soro (Kaper, Nataro e Mobley, 2004; Lüthje e Brauner, 2014). As cepas de ExPEC frequentemente apresentam uma diversidade de FV e determinantes de resistência antimicrobiana. A dinâmica populacional dessas cepas é complexa e variável, porém são cada vez mais relatadas cepas multirresistentes e hipervirulentas, caracterizadas por carregarem uma diversidade de genes de resistência antimicrobiana e de virulência.

1.2 Elementos genéticos móveis

Além do movimento de informações genéticas transmitidas verticalmente entre gerações bacterianas, diferentes genes podem ser transferidos horizontalmente aos seus hospedeiros fornecendo benefícios. A aquisição constante de genes de resistência a antimicrobianos e de virulência ocorre através de elementos genéticos móveis (EGM) (Melnyk *et al.*, 2015). Os EGM possuem a capacidade de promover a mobilidade intracelular através de sequências de inserção (IS), transpósons (Tn) e integrons; ou intercelular através de plasmídeos, elementos conjugativos e bacteriófagos (Partridge *et al.*, 2018).

As IS consistem em pequenos fragmentos capazes de carregar um ou dois genes e são conhecidas pelo transporte de diferentes tipos de transposases e repetições invertidas (IR) em suas extremidades. Quando inseridas em uma região do DNA pode resultar na inativação genética ou modulação da expressão gênica (Vandecraen *et al.*, 2017). Além disso, já foi relatado que a expressão gênica de *bla*_{CTX-M} é impulsionada pela sequência de inserção *ISEcp1* (Poirel *et al.*, 2005). Esses fragmentos são comumente encontrados inseridos em Tn formando elementos genéticos compostos. Os Tn são elementos genéticos maiores que as IS capazes de abrigar genes variados; genes de resistência estão frequentemente associados aos transpósons da família Tn3, considerado um alvo importante para a integração do *ISEcp1-bla*_{CTX-M-15} (Partridge *et al.*, 2018). Além disso, são encontradas evidências de inserções cromossômicas de genes *bla*_{CTX-M} através de um transpóson Tn2, apontadas como característica importante em surtos locais (Stoesser *et al.*, 2016; Ludden *et al.*, 2020). Os integrons são conhecidos por sua capacidade de capturar pequenos elementos, sendo caracterizados por um gene *intI*, que codifica uma recombinase; um local *attI*, onde ocorre a recombinação com o local *attC* de um gene livre; e um promotor que permite a transcrição do gene inserido. É possível que ocorra a

inserção de diferentes sequências genéticas, favorecendo a multirresistência (Hall, 2012; Partridge *et al.*, 2018).

Plasmídeos são sequências de DNA, geralmente circulares, que se destacam devido à capacidade de se replicar separadamente do cromossomo da célula hospedeira pela presença de sua própria origem de replicação. O conteúdo genético do plasmídeo é dinâmico, geralmente com outros elementos genéticos associados; essas estruturas possuem a capacidade de adquirir novos genes com facilidade (Partridge *et al.*, 2018). Os plasmídeos são divididos em grupos de incompatibilidade (Inc) com base em sua incapacidade de coexistir na mesma célula, sendo subclassificados com base nas sequências de replicação encontradas. Pode-se destacar os plasmídeos do grupo IncF (IncFII a VII), que são geralmente restritos à família *Enterobacteriaceae*, contendo múltiplas origens de replicação e sistemas de adição importantes para aquisição de genes de virulência ou resistência antimicrobiana. O gene *bla*_{CTX-M-15} é encontrado com frequência nesses plasmídeos, muitas vezes associado aos genes *bla*_{TEM-1}, *bla*_{OXA-1} e *aac(6)-Ib-cr* (Carattoli, 2009; Villa *et al.*, 2010).

Elementos conjugativos se assemelham a plasmídeos, exceto por possuírem um maquinário enzimático para inserção no cromossomo da célula hospedeira, sem precisar de uma origem de replicação própria. Estes elementos codificam uma integrase (Int) que permite a integração no cromossomo do hospedeiro e excisão para infectar novas células, sendo um veículo importante de transporte de outros EGM (Wozniak e Waldor, 2010).

Os bacteriófagos são capazes de inserir seus genomas no cromossomo bacteriano, através da introdução de parte do genoma do fago ou através do empacotamento de partículas de DNA, podendo incluir outros elementos, como Tn e genes bacterianos (Hall, Brockhurst e Harrison, 2017).

Existem três mecanismos de transferência de DNA em bactérias: conjugação, transdução e transformação. A conjugação ocorre quando uma bactéria doadora, capaz de expressar uma estrutura conjugal (pilus), forma um elo físico com a bactéria receptora permitindo a transferência da molécula de DNA; alguns plasmídeos não conjugativos podem ser transferidos horizontalmente através de regiões de transferência fornecidas por um plasmídeo conjugal. A transdução ocorre quando o bacteriófago de uma bactéria doadora empacota o DNA que será transferido através da infecção de novas células bacterianas. A transformação é o movimento feito pela bactéria que permite a captação de DNA disponível no ambiente (Hall, Brockhurst e Harrison, 2017).

Sendo assim, a facilidade na transferência e o acúmulo de diferentes genes de resistência antimicrobiana e de virulência dificulta o tratamento e aumenta a gravidade das infecções causadas por bactérias multirresistentes (MDR) e hipervirulentas, tornando-se um grave problema de saúde pública (Bevan, Jones e Hawkey, 2017).

1.3 Resistência aos antimicrobianos

A descoberta dos antimicrobianos revolucionou a medicina salvando muitas vidas humanas; porém, no cenário atual, o efeito terapêutico desses agentes está cada vez mais comprometido (Davies e Davies, 2010). A antibioticoterapia utilizada nos diferentes setores favorece a seleção de mecanismos de resistência a cada um dos antimicrobianos utilizados. Por isso, a resistência antimicrobiana é um problema complexo e requer uma abordagem *One Health*, exigindo um esforço coletivo de diferentes setores como, saúde humana e animal, produção de alimentos e meio ambiente.

Os principais mecanismos de resistência descritos atualmente incluem alterações na permeabilidade da membrana celular, bombas de efluxo, modificações no alvo e produção de enzimas capazes de degradar antimicrobianos (Eichenberger e Thaden, 2019). Além disso, a evolução espontânea incluindo mutações, deleções e a disseminação dos genes de resistência através da transferência horizontal contribuem para a resistência aos antimicrobianos (Melnik *et al.*, 2015; Dadgostar, 2019). A diminuição da eficácia de antimicrobianos usados como tratamento de primeira escolha para infecções causadas por patógenos gram-negativos exigiu novas estratégias terapêuticas, colocando em circulação antimicrobianos antes utilizados como último recurso terapêutico. A forte pressão seletiva sobre linhagens ExPEC permitiu a emergência da resistência a esses antimicrobianos (Vila *et al.*, 2016).

A terminologia padrão proposta por sistemas de vigilância epidemiológica classifica como MDR bactérias que apresentam não suscetibilidade a pelo menos um agente de três ou mais classes de antimicrobianos (Magiorakos *et al.*, 2012).

1.3.1 Betalactâmicos

Os betalactâmicos foram introduzidos na prática médica na década de 1940, e desde então uma variedade desses agentes foi elaborada de acordo com a necessidade de aumento de espectro e atuação em novos alvos (Bush e Bradford, 2016). Esses antimicrobianos são conhecidos atualmente por seu amplo espectro e baixa toxicidade, sendo uma das classes de

antimicrobianos mais utilizadas no tratamento de infecções causadas por patógenos gram-negativos. Esses últimos incluem derivados da penicilina, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos. Os representantes da classe dos betalactâmicos são caracterizados pela presença de um anel betalactâmico em sua composição e atuam inibindo a síntese da parede bacteriana. O mecanismo de ação dos betalactâmicos se dá através da inibição da transpeptidação, ligando-se a proteínas ligantes de penicilina (PBP) nas cadeias peptidoglicanas em maturação, diminuindo a síntese de peptidoglicano, levando à lise e morte celular (Worthington e Melander, 2013).

O principal desafio da utilização de antimicrobianos é que os microrganismos evoluem à medida que os novos fármacos são introduzidos no tratamento das infecções, exigindo atualizações nas estratégias terapêuticas.

1.3.2 A resistência mediada por betalactamases

Entre os mecanismos de resistência aos antimicrobianos betalactâmicos é possível destacar a produção da enzima betalactamase, capaz de hidrolisar o anel betalactâmico. Existem dois esquemas de classificação para enzimas betalactamases: o sistema Ambler, de classificação molecular, e o de Bush-Jacoby, baseado nos perfis de hidrólise de substrato e perfil inibidor. Dentro da classificação de Ambler, as enzimas das classes A, C e D possuem uma serina no sítio ativo responsável pela hidrólise do anel betalactâmico, sendo reconhecidas como serino-betalactamases; e as de classe B, conhecidas como metalobetalactamases (MBL), dependem da presença de um cofator metálico (zinco) para a hidrólise do substrato. Já o sistema de Bush-Jacoby agrupa as enzimas em três diferentes grupos de acordo com os fenótipos clínicos: grupo 1, cefalosporinas (classe C); grupo 2, enzimas de amplo espectro (classes A e D); e grupo 3, MBL (classe B) (Bush e Jacoby, 2010; Bonomo, 2017).

A primeira betalactamase descrita em bactérias gram-negativas foi a cefalosporinase, chamada de AmpC (Abraham e Chain, 1988). A maioria dos bacilos gram-negativos de importância médica são capazes de produzir essa enzima, que pode ser encontrada como um mecanismo de resistência intrínseca (codificadas no cromossomo) ou adquirido (quando são codificadas em plasmídeos), emergente nas últimas décadas. Outras betalactamases foram sendo descritas, como por exemplo, as betalactamases de espectro restrito, como TEM-1 e TEM-2, codificadas em plasmídeos, e SHV-1, originalmente cromossômica, e posteriormente codificada em plasmídeos também. As betalactamases de espectro restrito são capazes de

degradar as penicilinas e as cefalosporinas de 1ª e 2ª geração. No início da década de 1980, houve o surgimento das cefalosporinas de 3ª geração. Com a pressão seletiva induzida pelo uso dos antimicrobianos, os genes que codificam as betalactamases de espectro restrito sofreram mutações, passando a conferir capacidade de hidrolisar as novas cefalosporinas (de 3ª geração) introduzidas na clínica. Essas novas enzimas foram denominadas de betalactamases de espectro estendido (ESBL), capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas de 1ª a 3ª geração, e monobactâmicos, sendo encontrados vários tipos, como os derivados de TEM e SHV, e CTX-M. Em paralelo à emergência das ESBL, ocorreu a disseminação das cefalosporinases AmpC plasmidiais (AmpCp) (Bonomo, 2017; Bush, 2018).

1.3.3 Betalactamases de espectro estendido

Kluyvera ascorbata é uma espécie da família *Enterobacteriaceae* indicada como progenitora de enzimas CTX-M codificadas por plasmídeos, devido à semelhança da sequência do gene que a codifica com a sequência cromossômica desse microrganismo ambiental (Humeniuk *et al.*, 2002). As enzimas do tipo CTX-M compõem o maior grupo das ESBL e são descritas desde 1990. Este grupo tornou-se um dos mais importantes em todo o mundo pela sua ampla e rápida disseminação (Bevan, Jones e Hawkey, 2017).

No início da década de 1990 ocorreram os primeiros relatos da detecção de bactérias produtoras de CTX-M em diferentes países, demonstrando sua habilidade de dispersão através de plasmídeos com grande potencial epidêmico. A mobilização através de EGM contribuiu para a transferência de genes de resistência a outros antimicrobianos de grande importância clínica, como fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e sulfametoxazol-trimetoprim (Bevan, Jones e Hawkey, 2017). Desde o ano 2000, a prevalência global de CTX-M tem aumentado, tendo como genótipos predominantes os genes *bla*_{CTX-M-15} e *bla*_{CTX-M-14} (Cantón, González-Alba e Galán, 2012; Peirano e Pitout, 2019). Estudos recentes demonstraram o aumento do número de casos de infecção causadas *E. coli* produtora de CTX-M-27, associados ao ambiente hospitalar (Merino *et al.* 2018). Essa circulação global de diferentes ESBL do tipo CTX-M dificulta o tratamento com penicilinas e cefalosporinas de terceira geração, aumentando a utilização de carbapenêmicos (Peirano e Pitout, 2019).

1.3.4 As betalactamases carbapenemases

Os carbapenêmicos são antimicrobianos de amplo espectro capazes de resistir à ação das betalactamases de espectro restrito e ESBL, sendo representados pelo imipenem, ertapenem, meropenem e doripenem. Carbapenêmicos são utilizados no tratamento de infecções causadas por patógenos MDR, responsáveis por infecções relacionadas à assistência em saúde. Devido ao aumento da frequência de infecções por enterobactérias produtoras de ESBL, o uso de carbapenêmicos aumentou, considerado entre as drogas de primeira linha para o tratamento de infecções causadas por estas cepas. Porém, nos últimos anos, gram-negativos produtores de carbapenemases têm sido cada vez mais isolados (Peirano e Pitout, 2019).

As carbapenemases são enzimas capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos. De acordo com a classificação de Ambler e Bush-Jacoby, essas enzimas são divididas em três subclasses baseadas na combinação de características estruturais, afinidade ao zinco e características da hidrólise. Dentro das betalactamases de classe A estão as enzimas de codificação cromossômica SME, NMC, IMI, NmcA e SFC-1, e as plasmidiais KPC, IMI-2 e GES, capazes de hidrolisar todos os betalactâmicos, sendo inibidas pelo ácido clavulânico (Queenan e Bush, 2007; Nordmann, Nass e Poirel, 2011). A enzima mais comum dessa classe é KPC, principal responsável pela resistência aos carbapenêmicos, identificada pela primeira vez em 1996 em uma amostra de *Klebsiella pneumoniae* (Yigit *et al.*, 2001). Nas betalactamases de classe B são encontradas, por exemplo, as MBL dos tipos VIM, NDM e IMP. As MBL são capazes hidrolisar todas as betalactâmicos, exceto o aztreonam, e são inibidas pelo EDTA. O terceiro grupo é das enzimas da classe D do tipo OXA, que hidrolisam carbapenêmicos e cefalosporinas de amplo espectro e não são inibidas por ácido clavulânico ou EDTA (Queenan e Bush, 2007; Nordmann, Nass e Poirel, 2011).

Em resposta a disseminação de genes de resistência e consequente aumento de falha terapêutica, investimentos são feitos em terapias antimicrobianas combinadas e desenvolvimento de novos inibidores de betalactamases. Em 2018 foi aprovado o uso combinado de um betalactâmico associado a um novo inibidor para o tratamento de infecções causadas por enterobactérias produtoras de ESBL, como a ceftazidima-avibactam. Esse inibidor é capaz de se ligar à betalactamase de forma reversível, o que pode resultar em uma maior eficácia do tratamento (Shirley, 2018). Outro exemplo é o meropenem-vaborbactam, utilizado no tratamento de ITU, sendo o vaborbactam um inibidor potente de carbapenemases de classe A, como por exemplo a KPC (Dhillon, 2018).

O desenvolvimento de inibidores de betalactamases tem grande contribuição para a preservação da eficácia dos betalactâmicos contra patógenos produtores de betalactamases; no entanto, a resistência a esses inibidores já foi relatada e pode se disseminar, sendo necessárias medidas no controle do uso dos antimicrobianos eficientes (Wang *et al.*, 2019).

1.3.5 As fluoroquinolonas

O primeiro passo no desenvolvimento das fluoroquinolonas (FQ) foi dado com a descoberta das quinolonas na década de 1960, e a introdução do ácido nalidíxico exclusivamente para o tratamento de ITU. A elaboração sintética de novos antimicrobianos dessa classe com a adição de um átomo de flúor deu origem a gerações com espectro ampliado, chamadas de FQ (Aldred, Kerns e Osheroff, 2014). Esses antimicrobianos foram introduzidos na clínica em 1983 e até hoje são utilizados no tratamento de infecções causadas por patógenos gram-negativos e gram-positivos. FQ são utilizadas para o tratamento de infecções de diferentes origens, sendo a ciprofloxacina uma das mais utilizadas. O mecanismo de ação dessa classe consiste na inibição de enzimas importantes na replicação e transcrição do DNA bacteriano. As enzimas alvo são a DNA girase e a topoisomerase IV, que são codificadas pelos genes *gyrA* e *gyrB*, *parC* e *parE*, respectivamente (Ruiz, 2003; Ashley *et al.*, 2017).

O principal mecanismo de resistência às FQ é a presença de mutações nos genes que codificam essas enzimas. A maioria dessas mutações encontram-se localizadas na região determinante de resistência a quinolonas (QRDR), que são regiões próximas ao local ativo de *gyrA*, *gyrB*, *parC* e *parE*. Mutações nessas regiões fazem com que o antimicrobiano não reconheça seu alvo, impedindo a inibição das enzimas DNA girase e a topoisomerase IV (Hooper e Jacoby, 2016). As principais alterações descritas em *E. coli* foram encontradas no gene *gyrA* que são capazes de conferir resistência a quinolonas de espectro restrito. Porém mutações adicionais em *gyrA* associadas ou não a mutações no gene *parC* já podem estar relacionadas a resistência de alto nível, atingindo as FQ (Ruiz, 2003).

Além das mutações, são encontrados genes de resistência à quinolona mediada por plasmídeos (PMQR), como *qnr*, *aac(6')-Ib-cr* e *qepA*. Os genes *qnr* são divididos em 5 famílias (*qnrA*, *qnrS*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*), e codificam proteínas que protegem a DNA girase e a topoisomerase IV da ação inibitória de quinolonas (Rodríguez-Martínez *et al.*, 2011). O gene *aac(6')-Ib-cr* codifica uma proteína variante de AAC (aminoglicosídeo acetiltransferases) capaz de reduzir a atividade de norfloxacina e ciprofloxacina por N-acetilação do nitrogênio amino

no anel de piperazina. O gene *qepA* codifica uma bomba de efluxo de quinolona (Robicsek *et al.*, 2006; Aldred, Kerns e Osheroff, 2014).

1.3.6 Outras classes de antimicrobianos importantes para o tratamento de infecções causadas por cepas multirresistentes

Os aminoglicosídeos estão entre as primeiras classes de antimicrobianos descobertas e utilizadas no tratamento de infecções. A estreptomicina foi introduzida na clínica na década de 1940, e desde então, novos antimicrobianos surgiram e são utilizados até hoje, como gentamicina e ampicacina. Com o surgimento de cefalosporinas de terceira e quarta geração, carbapenênicos e FQ o uso de aminoglicosídeos diminuiu devido ao seu potencial nefrotóxico. Aminoglicosídeos são utilizados no tratamento de infecções graves causadas principalmente por patógenos gram-negativos, mas também atuam em gram-positivos. O mecanismo de ação dessa classe é através da inibição da síntese de proteínas bacterianas, gerando proteínas de membrana defeituosas, com aumento da absorção do antimicrobiano, que contribui para o seu potencial bactericida. Os mecanismos de resistência incluem a produção de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (AME) frequentemente codificadas em associação a EGM, como por exemplo enzimas AAC, APH (aminoglicosídeo fosfotransferases) e ANT (aminoglicosídeo nucleotidiltransferases), além de modificações da molécula alvo (Serio *et al.*, 2018).

A classe das sulfonamidas surgiu em 1935 e tem como principal representante o sulfametoxazol. Este foi utilizado como antimicrobiano de primeira escolha para o tratamento de ITU até a introdução da penicilina na década de 1940 (Davies e Davies, 2010). A ação desse antimicrobiano ocorre através da inibição do metabolismo do ácido fólico, por mecanismo competitivo. A sulfonamida sulfametoxazol é utilizada em associação com trimetoprim, que inibe a redução do ácido fólico em ácido folínico na bactéria, atuando em sinergia com inibição da síntese do DNA bacteriano (Reeves, 1971). Essa associação possui atividade contra patógenos gram-negativos e gram-positivos. Seus principais mecanismos de resistência ocorrem através do efluxo e da alteração da molécula alvo do antimicrobiano (Davies e Davies, 2010).

A fosfomicina é um antimicrobiano descoberto em 1969, introduzido com o objetivo de tratar ITU não complicada. A fosfomicina é eficaz no tratamento de infecções causadas por patógenos gram-negativos e gram-positivos e atua inibindo a síntese da parede celular

bacteriana. Os principais mecanismos de resistência à fosfomicina são mutações nos genes responsáveis pelo transporte do antimicrobiano para dentro da célula, modificações do alvo MurA, alteração do sítio ativo e produção de enzimas, como as codificadas pelos genes *fos* (Sastry e Doi, 2016).

As polimixinas foram um dos primeiros antimicrobianos com atividade expressiva contra a maioria de infecções causadas por bactérias gram-negativas. Um de seus principais representantes é polimixina E, mais conhecida como colistina. A colistina foi disponibilizada para uso na clínica em 1959 e teve seu uso limitado a partir de 1970 devido ao aparecimento de novos fármacos com menor toxicidade, como os aminoglicosídeos. O mecanismo de ação das polimixinas envolve a interação com moléculas de LPS presentes na membrana externa, que levam a um aumento da sua permeabilidade, ao rompimento da célula e morte bacteriana. Os mecanismos de resistência incluem: mutações cromossômicas ou aquisição de genes de resistência, como o *mcr*, responsável pela transferência horizontal da resistência à colistina, através da produção de enzimas modificadoras de LPS (Poirel, Jayol e Nordmann, 2017). Esse antimicrobiano foi posteriormente reintroduzido na clínica como uma das últimas opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por bactérias MDR (Nation e Li, 2009).

Outro antimicrobiano utilizado como uma das últimas opções terapêuticas é a tigeciclina, uma glicilciclina bacteriostática derivada da tetraciclina. Seu mecanismo de ação é através da inibição da síntese proteica bacteriana. A tigeciclina atua contra patógenos gram-negativos e gram-positivos e tem destaque no tratamento de infecções causadas por cepas MDR, incluindo patógenos resistentes aos carbapenêmicos (Giammanco *et al.*, 2017). Sua principal vantagem é possuir afinidade 3 vezes maior que a tetraciclina à subunidade cromossômica alvo, superando os principais mecanismos de resistência à tetraciclina (Shankar *et al.*, 2017).

1.4 Aspectos atuais da resistência em *E. coli*

Amostras de *E. coli* são ubíquas e ao longo dos anos tornaram-se um patógeno bem adaptado ao seu hospedeiro através da perda e ganho de genes. Embora *E. coli* seja intrinsecamente susceptível à maioria dos agentes antimicrobianos, essa espécie bacteriana tem grande capacidade de acumular genes de resistência, dos quais representa um importante reservatório. Cepas resistentes a antimicrobianos são encontradas com frequência em humanos, animais, alimentos e no meio ambiente (Pormohammad, Nasiri e Azimi, 2019). A resistência encontrada em *E. coli* é mais frequente para agentes utilizados há mais tempo, como a

ampicilina, amoxicilina e sulfametoxazol-trimetoprim. Porém, nas últimas décadas, tem-se observado aumento no surgimento e disseminação de bactérias resistentes a diferentes antimicrobianos, incluindo os mais novos, como fluoroquinolonas e cefalosporinas de espectro estendido (Levy e Marshall, 2004; Nicolas-Chanoine, Bertrand e Madec, 2014). Os mecanismos de resistência que se destacam em *E. coli* são: a aquisição de genes que codificam ESBL, que conferem resistência a cefalosporinas de amplo espectro; carbapenemases, como a KPC, que conferem resistência a carbapenêmicos; 16S rRNA metilases como ArmA, RmtB e RmtH, que conferem resistência aos aminoglicosídeos; PMQR, e genes *mcr* que conferem resistência a polimixinas (Ruiz, 2003; Cai *et al.*, 2014; Poirel *et al.*, 2018; Serio *et al.*, 2018).

Alguns dos mecanismos de resistência surgiram nos chamados clones de alto risco, que facilitam a persistência e a disseminação da resistência pelo mundo como é o caso da linhagem em expansão pertencente ao ST131. Essa linhagem, definida por meio da técnica de sequenciamento de múltiplos loci (MLST, do inglês *multilocus sequence typing*), concentra diferentes genes de resistência associados aos principais antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções causadas por patógenos gram-negativos (Nicolas-Chanoine, Bertrand e Madec, 2014). Além da resistência bem documentada às fluoroquinolonas, cepas de *E. coli* ST131 são as principais responsáveis pela disseminação de ESBL do tipo CTX-M (Nicolas-Chanoine, Bertrand e Madec, 2014).

1.5 Tipificação de *E. coli*

A classificação de cepas de *E. coli* pode ser feita de acordo com diferentes critérios genotípicos ou fenotípicos. Segundo a classificação de Kauffman, esses microrganismos são classificados em sorotipos conforme os antígenos que apresentam, sendo eles o antígeno somático (O), o antígeno capsular (K) e o antígeno flagelar (H). Os sorotipos mais encontrados globalmente são O25b:H4 e O16:H5, agrupados em diferentes virotipos (Mora *et al.*, 2014; Blanc *et al.*, 2014). Os virotipos são classificados de acordo com a presença e ausência de quatro diferentes genes de virulência (*afa*, *iroN*, *ibeA*, *sat*) e são divididos em quatro principais virotipos: A, B, C e D.

Além dessa classificação, outras técnicas utilizadas para tipagem e agrupamento de amostras de *E. coli* são a eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE, do inglês *pulsed-field gel electrophoresis*), amplificação aleatória do DNA polimórfico (RAPD, do inglês *random amplified polymorphic DNA*) e MLST, sendo o último o método que permite definir “sequence

types” (ST) e complexos clonais (CC) de linhagens associadas a ExPEC (Nicolas-Chanoine, Bertrand e Madec, 2014).

1.5.1 *Multilocus sequence typing*

A técnica de MLST consiste em identificar sequências de fragmentos de sete genes de manutenção celular conservados no genoma bacteriano. Os genes utilizados na tipificação de *E. coli* são *adh* (adenilato quinase), *fumC* (fumarato hidratase), *gyrB* (DNA girase), *icd* (isocitrato/ isopropilmalato desidrogenase), *mdh* (malato desidrogenase), *purA* (adenilossuccinato desidrogenase) e *recA* (motivo de ligação ATP / GTP) (Wirth *et al.*, 2006). Cada combinação de alelos define o ST da cepa analisada. As cepas são agrupadas de acordo com o perfil alélico encontrado, podendo ser do mesmo clone quando apresentarem mesmo perfil alélico ou pertencer ao mesmo CC apresentando apenas um ou dois alelos diferentes (Wirth *et al.*, 2006).

Como uma alternativa para distinguir de forma rápida alguns dos principais ST de *E. coli* associados a infecções extraintestinais (ST69, ST73, ST95 e ST131) foi elaborado um esquema de reação em cadeia da polimerase (PCR) multiplex. A reação é feita utilizando iniciadores projetados para combinar regiões conservadas e gerar produtos de PCR de diferentes tamanhos dos quatro ST selecionadas com base em suas especificidades e ambientes genéticos (Doumith *et al.*, 2015).

Para elaboração desse PCR multiplex, Doumith e colaboradores compararam 318 genomas de *E. coli* depositados no GenBank em busca de alvos específicos entre amostras do mesmo ST, onde foram selecionadas regiões conservadas. Para testar a especificidade foram investigados, em 98 genomas de *E. coli*, 22 regiões específicas de linhagem para selecionar os melhores alvos. Para validação do ensaio foram utilizadas 515 amostras de *E. coli* com ST conhecidos, onde 142 que pertenciam a um dos quatro principais ST tiveram resultados correspondentes, enquanto dos outros ST, apenas 2 foram incluídos erroneamente no ST95.

Sendo assim, quando comparado com o MLST, esse multiplex apresenta 100% de sensibilidade e 99,5% de especificidade, permitindo a identificação rápida dos principais ST de *E. coli*, característica essencial em estudos epidemiológicos.

1.5.2 Grupos filogenéticos de *E. coli*

O avanço dos estudos sobre as relações filogenéticas entre amostras de *E. coli* levou à sua classificação em diferentes grupos filogenéticos ou filogrupos. Esses grupos são identificados com base na presença dos quatro genes: *chuA*, gene com atividade de transporte do heme em EHEC, *yjaA*, gene que codifica uma proteína de resposta ao estresse, identificado no genoma completo de *E. coli* K-12, *arpA*, gene regulador de acetilCoA sintetase, e o fragmento de DNA TspE4.C2, posteriormente caracterizado como um gene putativo da lipase esterase. De acordo com a classificação filogenética, cepas de *E. coli* são divididas em 8 grupos: A, B1, B2, C, D, E, F e Clado I (Clermont, Bonacorsi e Bingen, 2000; Clermont *et al.*, 2013).

Cepas comensais são relacionadas aos grupos A e B1, sendo cepas do grupo C intimamente relacionadas ao grupo B1; e cepas patogênicas são associadas aos grupos filogenéticos B2, D e F, conhecidos por possuírem mais genes de virulência quando comparados aos outros grupos (Johnson *et al.*, 2001; Clermont *et al.*, 2011). O grupo B2 inclui os principais ST relacionados a infecções causadas por ExPEC, sendo relatado como grupo basal ao lado do grupo F (Clermont *et al.*, 2011; Riley, 2014). O grupo E é representado pelo O157:H7 por ser o membro mais conhecido do grupo (Clermont *et al.*, 2011). Finalmente, linhagens de *E. coli* geneticamente distintas foram agrupadas, com base na recombinação entre estirpes, em um subgrupo denominado Clado I (Luo *et al.*, 2011; Clermont *et al.*, 2013).

1.5.3 Adesina FimH

Um dos fatores de virulência mais importantes na adesão de bactérias em células do hospedeiro é a adesina fimbrial do tipo 1, uma organela que se liga a estruturas com resíduos de manose, codificada por um conjunto de genes *fim*. O operon *fim* é caracterizados por 9 genes responsáveis pela síntese, montagem e regulação da fimbria tipo 1 de *E. coli*. Entre eles, o gene *fimH*, que é o responsável por codificar a adesina responsável pela ligação direta a essas estruturas com resíduo de manose, importante para a adesão celular inicial (Schwan, 2011). Sua identificação passou a ser utilizada como ferramenta discriminatória eficiente em estudos epidemiológicos (Dias, Moreira e Riley, 2010).

As amostras do ST131 são divididas em clados com base em alelos do gene *fimH*. Amostras desse ST são classificadas em clado A, B e C. O clado A contém mais frequentemente o alelo 41 do gene *fimH*, o clado B o alelo 22, e o subclado B0 o alelo 27. O clado C carrega

o alelo *fimH30*, atualmente o clado predominante. Além desses, outros alelos podem ser encontrados como *fimH35*, 27, 31 e 94 (Johnson *et al.*, 2013; Ludden *et al.*, 2020).

1.6 Linhagens pandêmicas de *E. coli*

Os estudos sobre as principais linhagens pandêmicas de *E. coli* mostram que apenas o fenótipo de resistência não é determinante para o sucesso de sua disseminação. Fatores epidemiológicos e características intrínsecas das cepas circulantes são essenciais para a sucesso de sua disseminação. Os fatores epidemiológicos incluem a capacidade de distribuição geográfica, podendo ser carreadas por diferentes hospedeiros e encontradas com frequência em alimentos contaminados. A característica intrínseca de destaque são os fatores de virulência e resistência, que proporcionam uma vantagem competitiva sobre outras cepas. Além disso, o clone disseminado sofre constante pressão seletiva pelo uso de antimicrobianos nos diferentes setores (Riley, 2014). Algumas bactérias são capazes de apresentar em seu genoma características que favorecem um fenótipo de resistência, como por exemplo a capacidade de amplificação genômica que confere resistência a sulfonamidas e trimetoprim (Brochet *et al.*, 2008).

Algumas das principais linhagens pandêmicas de ExPEC são ST131, ST95, ST69 e ST73, associadas a infecções relacionadas a saúde e na comunidade (Riley, 2014). ST131, membro do grupo filogenético B2, é a linhagem pandêmica mais estudada devido à frequência que amostras dessa linhagem apresentam resistência a vários agentes antimicrobianos e produção de ESBL, associadas a infecções no ambiente hospitalar e na comunidade (Nicolas-Chanoine, Bertrand e Madec, 2014). ST95, em contraponto ao ST131, tem como característica de destaque a baixa frequência de cepas MDR, sendo a segunda linhagem pandêmica mais encontrada. Apesar de seu perfil de susceptibilidade, é um patógeno com destaque em casos de meningite neonatal, comprovando que a resistência antimicrobiana não é o único fator determinante para o sucesso da disseminação de um clone. (Riley, 2014). ST69 é encontrado com maior frequência na comunidade, sendo um importante causador de ITU. Até o momento cepas dessa linhagem não costumam apresentar produção de ESBL, porém apresentam prevalência elevada de cepas resistentes a sulfametoxazol-trimetoprim (Riley, 2014). ST73 é outro membro do filogruppo B2, virulento, frequentemente encontrado em casos de infecções em humanos, com ocorrência crescente de cepas MDR devido à presença de plasmídeos contendo genes resistência (Alhashash *et al.*, 2016).

1.7 Características do clone de *E. coli* ST131

1.7.1 Surgimento e adaptação

A origem desse clone é desconhecida, porém estudos retrospectivos mostraram a presença de amostras deste ST em 1967 (Decano e Downing, 2019). O clone de ST131 emergiu em meados dos anos 2000 e tem se espalhado pelo mundo, sendo um importante responsável pelo aumento da resistência antimicrobiana em infecções causadas por cepas de *E. coli* (Manges *et al.*, 2019). ST131 foi identificado pela primeira vez em um surto de *E. coli* produtora de ESBL na Irlanda em 2006 (Pelly *et al.*, 2006). Em 2008 foi encontrado em diferentes países, sugerido como grupo basal do grupo filogenético B2, com amostras principalmente do sorotipo O25:H4, com um tipo específico O25b, havendo relatos também do sorogrupo O16:H5 (Coque *et al.*, 2008; Nicolas-Chanoine *et al.*, 2008). As cepas *E. coli* ST131 são umas das principais causadoras de ICS e ITU, sendo conhecidas por sua resistência a FQ e pela presença de ESBL do tipo CTX-M (Clermont *et al.*, 2009). Esse clone é geneticamente diverso e carrega antecedentes genéticos de virulência e resistência, destacando sua capacidade de persistência e adaptação em diversos ambientes.

Além de serem importantes causadores de infecções em humanos, amostras do ST131 são relatadas em diversas fontes como rios e esgoto (Colomer-Lluch *et al.*, 2013), em animais de companhia (Kidsley *et al.*, 2020), em animais selvagens (Zendri *et al.*, 2020) e na pecuária. ST131, incluindo cepas MDR, é encontrado principalmente na avicultura (Saidenberg *et al.*, 2020). Além disso, vários trabalhos relatam semelhanças entre cepas encontradas em animais de criação e cepas isoladas de infecções humanas (Reid, McKinnon e Djordjevic, 2019; Roer *et al.*, 2019).

O Anexo I contém uma tabela que reúne dados sobre *E. coli* ST131 depositados no Enterobase (<http://enterobase.warwick.ac.uk/> - acesso em 07/04/2021); e o Anexo II demonstra a diversidade encontrada na literatura, após busca no Pubmed utilizando a palavra-chave: ST131.

1.7.2 Genes virulência e resistência no ST131

O impulsionamento de ST131 tem relação com o conteúdo de seu genoma acessório, capaz de favorecer o transporte de múltipla resistência a antimicrobianos e FV sem grande custo à manutenção celular (McNally *et al.*, 2016). Os vários FV e genes de resistência acumulados

nesse clone são responsáveis pelo aumento global de infecções causadas por *E. coli* MDR do ST131.

São comuns em clones do ST131, ilhas de patogenicidade contendo genes que codificam FV, como *sat* (toxina autotransportadora), *fimH* (tipo 1 fimbriae), *fyuA* (receptor yersiniabactina), *kpsMIII* (síntese de cápsulas do grupo 2), *usp* (proteína uropatogênica específica), *malX* (marcador patogênico da ilha de patogenicidade), *iha* (receptor sideróforo de adesivo), *ompT* (receptor de membrana externa) *iucD* (aerobactina), *iutA* (receptor de aerobactina) e *trtT* (resistência ao soro) (Nicolas-Chanoine, Bertrand e Madec, 2014).

As características marcantes do ST131 são a resistência a FQ e a cefalosporinas de espectro estendido pela presença do gene *bla*_{CTX-M}, sendo encontrados diferentes genótipos como *bla*_{CTX-M15}, *bla*_{CTX-M14} e *bla*_{CTX-M27} (Peirano e Pitout, 2019). Além disso, esse clone apresenta maior resistência a ampicilina e amoxicilina quando comparado com outros ST. A resistência à ampicilina e amoxicilina pode ser mediada principalmente pela produção de TEM-1 e TEM-2 codificada por plasmídeos, SHV-1 ou OXA-1. (Nicolas-Chanoine, Bertrand e Madec, 2014). Outra característica importante é que genes que expressam CTX-M podem abrigar simultaneamente integrons com outros genes de resistência, como: *aac(6')-Ib-cr*, que confere resistência a ciprofloxacina, gene *mph(A)*, aos macrolídeos, *catB4*, a cloranfenicol, *tetA*, a tetraciclina, *dfrA7*, a trimetoprim, *aadA5*, a estreptomicina, *sulI*, a sulfonamidas e *aac(3)-II*, a gentamicina (Nicolas-Chanoine, Bertrand e Madec, 2014).

1.7.3 Plasmídeos

Vários processos evolutivos influenciaram no surgimento e adaptação desta linhagem resistente, tendo os plasmídeos como os principais veículos para o transporte de genes de resistência antimicrobianos em amostras de *E. coli* ST131, como por exemplo a aquisição de plasmídeos contendo genes que codificam CTX-M e a integração cromossômica de genes *bla*_{CTX-M}. (Stoesser *et al.*, 2016). São encontrados vários tipos de plasmídeos, de diferentes grupos de incompatibilidade, incluindo IncF, IncI1, IncN, IncA/C e do tipo *pir* (Nicolas-Chanoine, Bertrand e Madec, 2014). Plasmídeos da família IncF são os mais encontrados em cepas de *E. coli* ST131, sendo frequentemente maiores que 100kb de comprimento, conjugativos, desempenhando um papel importante na disseminação de genes de virulência e resistência, com destaque para o gene *bla*_{CTX-M-15} (Villa *et al.*, 2010). Plasmídeo do tipo *pir* pJIE143 foi identificado em 2006, semelhante ao plasmídeo IncX, carregando gene *bla*_{CTX-M-15}

(Partridge *et al.*, 2011). Além disso, podem ser encontrados plasmídeos de múltipla resistência como pEK499 e pEK516, por exemplo, que inclui genes de resistência a aminoglicosídeos e ciprofloxacina [*aac(6)-Ib-cr*], macrolídeos [*mph(A)*], cloranfenicol (*catB4*), tetraciclina (*tetA*), trimetoprim (*dfrA7*) e estreptomicina (*aadA5*), sulfonamida (*sulI*) e gentamicina (*aac(3)-II*) (Nicolas-Chanoine, Bertrand e Madec, 2014).

Outro elemento importante é o IS26, que desempenha um papel importante na evolução de plasmídeos de resistência através da transposição replicativa, gerando cópias adicionais que podem ser transpostas em eventos posteriores. Além disso, dependendo da direção da transposição intramolecular, IS26 é capaz de copiar genes alvo ou excluí-los, resultando em uma reorganização plasmidial significativa (He *et al.*, 2015).

A composição dos plasmídeos difere paralelamente com o surgimento dos subclados, cada vez mais especializados em armazenar diferentes genes de resistência (Kondratyeva, Salmon-Divon, e Navon-Venezia, 2020). Um plasmídeo IncF (F1:A2:B20) está associado ao subclado C1 codificando CTX-M-27, enquanto o subclado C2 está fortemente associado a IncF (F2:A1:B-) codificando CTX-M-15, sugerindo associações importantes entre plasmídeos e clados (Johnson *et al.*, 2016; Kondratyeva, Salmon-Divon, e Navon-Venezia, 2020).

1.7.4 Sublinhagens do ST131

A primeira análise filogenética de *E. coli* ST131 foi realizada por Petty e colaboradores (2014). Estes autores sequenciaram os genomas de 95 cepas de seis países, obtidas de 2000 a 2011, para examinar as suas relações espaciais e temporais. Esse estudo demonstrou que a estrutura da população poderia ser dividida em três clados de acordo com o alelo *fimH*. As cepas foram divididas então em clados A, B e C (Petty *et al.*, 2014).

O clado A contém cepas com alelo *fimH41*. São susceptíveis aos antimicrobianos e acredita-se que sua distribuição atual esteja sub-representada nos estudos devido aos modelos de triagem feitos de acordo com a presença de resistência antimicrobiana (Pitout e Finn, 2020). As cepas do clado B possuem predominantemente o alelo *fimH22*, sendo considerado como um clado que emergiu do clado A. Amostras do clado B possuem um perfil de genes de virulência conservado e são susceptíveis a antimicrobianos, podendo ser encontradas na microbiota intestinal de indivíduos saudáveis (Nicolas-Chanoine *et al.*, 2017). Além disso, o clado B também contém o subclado B0, com diferenças filogenéticas e presença do *fimH27*, sendo considerado ancestral do clado C (Decano e Downing, 2019). O clado C apresenta *fimH30* e surgiu do clado B por volta de 1985, divergindo nos subclados C0, C1 e C2 ao longo de 7 anos

(Ludden *et al.*, 2020). O clado C0 foi relatado como ancestral, composto por cepas susceptíveis a FQ. O clado C1, também conhecido como *H30R*, apresenta mutações nos genes *parC* (*parC1aAB*) e *gyrA* (*gyrA1AB*) que conferem resistência a FQ. O clado C2, conhecido como *H30Rx*, emergiu a partir de C1 e apresenta além da resistência a FQ, uma ESBL do tipo CTX-M, sendo apontada como a principal linhagem disseminadora da ESBL do tipo CTX-M-15 mundialmente (Stoesser *et al.*, 2016; Ludden *et al.*, 2020). Cepas de *E. coli* desse subclado emergiram a partir do ano 2000, tornando-se a linhagem dominante de *E. coli* MDR causadora de infecções extraintestinais (Johnson *et al.*, 2013). Esse sucesso está relacionado à aquisição de genes associados à virulência, como *sat* (toxina autotransportadora) e *iutA* (receptores sideróforo), integração das ilhas genômicas LeuX, PheV e o profago Phi1, além de genes associados a resistência antimicrobiana, contrariando a ideia de que virulência e resistência são inversamente proporcionais (Pitout e DeVinney, 2017). Após o surgimento de clones dos subclados C1 e C2 houve significativa expansão do ST131 atualmente predominantes (Decano e Downing, 2019). A associação com a extensa mobilidade horizontal de genes favorece a rápida expansão clonal dessa linhagem (Johnson *et al.*, 2013).

Esse sucesso genômico permite tanto a transmissão global quanto a expansão localizada da linhagem após a sua introdução em um novo local (Stoesser *et al.*, 2016; Ludden *et al.*, 2020). Além disso, a transmissão de amostras pode ocorrer diretamente de hospedeiro para hospedeiro, o que contribui para maior disseminação na comunidade (Nicolas-Chanoine, Bertrand e Madec, 2014).

1.7.5 *E. coli* ST131 no Brasil

Com frequência, cepas de *E. coli* ST131 patogênicas estão sendo identificadas associadas à produção de CTX-M-15, mutações cromossômicas em QRDR, e presença do alelo 30 de *fimH*. Esse subclone, reconhecido como *H30Rx*, é considerado o principal responsável pela dispersão de *E. coli* ST131 pelo mundo (Johnson *et al.*, 2013; Price *et al.*, 2013). No Brasil, o estudo desse subclone é recente e possui pouco conteúdo disponível na literatura.

Foram analisadas por Campos e colaboradores 107 amostras de urina de pacientes hospitalizados nos anos de 2015 e 2016 no Rio de Janeiro, sendo encontrado B2 como grupo filogenético mais frequente, com 52 amostras (50%). Entre o grupo B2, 26 amostras (50%) eram do ST131, com elevada frequência de resistência a diferentes antimicrobianos, principalmente da classe das FQ. As amostras que apresentavam produção de ESBL carregavam,

em sua maioria, o gene *bla_{CTX-M15}*, características compatíveis com o que tem sido relatado em outros países (Campos *et al.*, 2018). Outro estudo realizado pelo mesmo grupo, analisou, da mesma coleção de estudo, 49 amostras de *E. coli* pertencentes aos grupos filogenéticos B2 e D. De acordo com a tipagem *fimH*, 22 das amostras ST131 apresentaram *fimH30*, enquanto 2 foram *fimH22* e 2 *fimH41*. Foi observada uma alta diversidade de perfis pMLST entre os plasmídeos encontrados nas linhagens ST131 *fimH30*. Plasmídeos IncF estavam presentes em todas as amostras ST131, sendo a maioria desses IncFII (n = 21) ou IncFIA (n = 9). Além disso, foram encontrados em plasmídeos 35 (69%) dos genes de resistência identificados nas amostras, incluindo *bla_{CTX-M-15}*, *bla_{CTX-M-8}*, *bla_{CTX-M-2}*, *bla_{KPC-2}* e os genes *aac(6)-Ib-cr*. O maior número de genes foi identificado nas sublinhagens MDR e produtoras de ESBL pertencentes ao ST131 *fimH30* (Campos *et al.*, 2020).

Uma das possíveis fontes de ICS é ITU. Estas infecções apresentam uma alta mortalidade, principalmente em pacientes hospitalizados. Em 2011, foi publicado um estudo com 2.563 amostras de ICS coletadas nos anos de 2007 a 2010 de 16 hospitais distribuídos por todo o Brasil e não foram encontrados casos de infecções causadas por *E. coli*; consequentemente, poucos estudos relacionados a ICS causada por esse patógeno foram conduzidos até o momento (Marra *et al.*, 2011). No entanto, um estudo mais recente realizado em Londrina com 48 amostras de *E. coli* isoladas de corrente sanguínea de pacientes hospitalizados nos anos de 2015 a 2017 encontrou a predominância (46%, n=22) de amostras pertencentes ao grupo filogenético B2, produzindo majoritariamente ESBL dos tipos CTX-M-1 e CTX-M-15 (Daga *et al.*, 2019).

Um estudo recente realizado por da-Silva e colaboradores analisou 499 espécimes clínicos de *E. coli* obtidos a partir de amostras de urina de pacientes ambulatoriais com suspeita de ITU em novembro de 2015 no Rio de Janeiro. Os autores identificaram 128 (25%) amostras MDR, incluindo 41 (8%) amostras produtoras de ESBL. Entre essas últimas, 17 (42%) eram produtoras de CTX-M-15. O ST mais encontrado nas amostras analisadas foi ST69 com 77 amostras (15%), seguido do ST131 com 42 amostras (8%) (da-Silva *et al.*, 2020).

2. JUSTIFICATIVA

A emergência do clone de *E. coli* pertencente ao ST131 demonstra o sucesso da sua disseminação devido ao potencial patogênico geneticamente estruturado, permitindo a aquisição de genes de resistência e virulência, tornando-se importante causador de infecções extraintestinais (Nicolas-Chanoine *et al.*, 2008). A ocorrência de infecções causadas por essas amostras tem sido relatada em grandes proporções, sendo esse microrganismo propagado com facilidade em indivíduos na comunidade (Torres *et al.*, 2018).

O aumento crescente de ICS e ITU causadas por *E. coli* ST131 tem se tornado um problema preocupante de saúde pública devido à sua capacidade de apresentar múltipla resistência a drogas (Petty *et al.*, 2014; Merino *et al.*, 2016). Esse cenário pandêmico é justificado pela frequência com que esse clone apresenta acúmulo de uma variedade de genes de resistência, distribuídos através de EGM. Essa condição é influenciada pelo frequente uso de antimicrobianos no tratamento de infecções de diferentes origens. Amostras produtoras de ESBL, com destaque do tipo CTX-M, foram rapidamente disseminadas pelo mundo (Cantón *et al.*, 2012; Bevan, Jones e Hawkey, 2017).

Cepas de *E. coli* ST131 produtoras de ESBL estão estabelecidas no Brasil, e esse achado demanda novos estudos. Apesar da distribuição global dessas cepas patogênicas, a dinâmica de expansão desse clone ainda é pouco clara no Brasil, sendo necessário maior entendimento sobre a evolução e distribuição do clone.

3. OBJETIVO GERAL

Caracterizar amostras de *E. coli* pertencentes ao ST131 provenientes de infecções associadas a cuidados com a saúde e obtidas na comunidade em diferentes anos no Estado do Rio de Janeiro a fim de comparar o perfil de resistência das amostras ao longo do tempo.

3.1 Objetivos específicos

1. Selecionar amostras de *E. coli*, incluindo de ICS dos anos de 2013 à 2015 e de ITU dos anos de 2005, 2006, 2015 e 2019.
2. Identificar amostras do ST131 através da técnica de PCR multiplex.
3. Na coleção de amostras do ST131, realizar os seguintes testes
 - Disco-difusão para descrever as frequências de resistência a diferentes classes de antimicrobianos
 - Disco-aproximação para determinar a produção de ESBL
 - PCR multiplex de ESBL para detectar os genes que codificam esta enzima nas amostras que apresentarem resultado positivo para o fenótipo
 - Sequenciamento para identificar os tipos de betalactamases
4. Comparar os resultados dos testes realizados nas amostras de *E. coli* pertencentes ao ST131 de acordo com a origem da infecção (ICS e ITU) e ano de isolamento, para investigar mudanças no perfil e frequência de resistência.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Coleção de amostras

Foram selecionadas amostras de *E. coli* de diferentes origens para compor a coleção do estudo, sendo 3 coleções compostas por amostras obtidas de ITU diagnosticadas na comunidade e 1 coleção de amostras de ICS diagnosticadas no ambiente hospitalar. As coleções selecionadas são descritas a seguir. (i) Amostras de *E. coli* obtidas de cultura de urina de mulheres atendidas no Hospital Municipal Miguel Couto e no Hospital São Lucas no Rio de Janeiro de março de 2005 a novembro de 2006, previamente caracterizadas em um estudo de Dias e colaboradores (2009). (ii) Amostras de *E. coli* isoladas a partir de culturas de ICS obtidas do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) da Universidade Federal Fluminense (UFF) e do Hospital do Câncer I do Instituto Nacional do Câncer (INCA), localizados no Estado do Rio de Janeiro, no período de abril de 2013 a fevereiro de 2015, caracterizadas na dissertação de mestrado do Luís Guilherme de Araújo Longo (2017). (iii) Amostras de *E. coli* originadas de ITU obtidas da comunidade dos anos de 2015 e 2019 fornecidas pelo Laboratório Diagnósticos da América SA (DASA). A coleção de 2015, caracterizada e publicada por da-Silva e colaboradores (2020) e a coleção de 2019, compondo o projeto de Doutorado do Eduardo Moreira de Castro (2019), tendo parte sido caracterizada no atual estudo.

As amostras foram enviadas para o Laboratório de Investigação em Microbiologia Médica (LIMM) onde foram isoladas e armazenadas em suspensões de leite desnatado e glicerol (10%) a -20°C para a realização de novos testes.

4.2 Liberação do DNA bacteriano

As amostras foram semeadas em ágar triptona de soja (TSA, do inglês “Tryptic Soy Agar”; Oxoid, England) e incubadas de 18-24 horas a 35 ± 2 °C. Após o crescimento da amostra, uma colônia foi selecionada e homogeneizada em tubo eppendorf de 1,5mL contendo 100µL de água deionizada para liberação do DNA através da agitação em vórtex. O material obtido foi utilizado na preparação dos produtos de PCR.

4.3 Identificação de *E. coli* ST131 por PCR multiplex

Para a seleção de amostras do ST131 foi utilizada a técnica de PCR multiplex de acordo com o protocolo descrito a seguir (Doumith *et al.*, 2015).

Cada reação de PCR teve volume final de 10 μ L, sendo 5 μ L de Master Mix (Promega®), 0,2 μ L de cada iniciador mostrado na Tabela 1, 1 μ L de DNA e o restante de água sem DNase.

Tabela 1 - Iniciadores utilizados no PCR multiplex para identificação das linhagens pandêmicas de *Escherichia coli*

Iniciador	Sequência	Tamanho (pb)
ST73_for	TGGTTTTACCATTTTGTTCGGA	490
ST73_rev	GGAAATCGTTGATGTTGGCT	
ST131_for	GACTGCATTTTCGTCGCCATA	310
ST131_rev	CCGGCGGCATCATAATGAAA	
ST95_for	ACTAATCAGGATGGCGAGAC	200
ST95_rev	ATCACGCCCATTAATCCAGT	
ST69_for	ATCTGGAGGCAACAAGCATA	104
ST69_rev	AGAGAAAGGGCGTTCAGAAT	

pb: pares de bases (Doumith *et al.*, 2015)

As condições de ciclagem foram: uma etapa de desnaturação inicial de 94°C por 3 minutos, 30 ciclos de 94°C por 30 segundos, 60°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos e um ciclo final de 72°C por 5 minutos.

A leitura foi realizada através de eletroforese em gel de agarose (conforme descrito em 4.4), com base em regiões com alto grau de conservação, amplificadas de fragmentos de 104 bp (região 21), 200 bp (região 1), 310 bp (região 9) e 490 bp (região 19) para detecção de ST69, ST73, ST95 e ST131, respectivamente.

4.4 Eletroforese e obtenção de imagens

A visualização dos resultados das reações de amplificação foi feita através da técnica de eletroforese em gel de agarose. Para o preparo do gel foram adicionados tampão tris-borato-EDTA (TBE) a 0,5X, diluído a partir do estoque (1X - 89 mM tris [Promega], 89 mM ácido bórico [Sigma] e 0,05 M EDTA dissódico [Vetec]; pH 8,2) e agarose a 1,5% (Invitrogen®) em um Erlenmeyer, e a mistura homogeneizada por aquecimento. Após o resfriamento, brometo de

etídio (Sigma®; St. Louis, EUA) 1µg/mL foi adicionado como agente intercalante fluorescente, e foi montado o gel na cuba de eletroforese. O DNA amplificado das amostras foi colocado nos poços formados no gel, e uma corrente elétrica (100 volts) aplicada para separação dos fragmentos de acordo com suas cargas e pesos moleculares. Por fim, os géis foram observados sob luz ultravioleta e as imagens obtidas capturadas com auxílio do programa ImageQuant LAS 4000 (GE Healthcare Life Sciences).

4.5 Testes de determinação da susceptibilidade a antimicrobianos e produção de betalactamases

Para a execução da técnica de disco-difusão e disco-aproximação, as amostras foram semeadas em TSA e as culturas incubadas de 18-24 horas a 35 ± 2 °C. A partir do crescimento das amostras foi preparada uma suspensão em salina (NaCl 0,85%) seguindo o padrão de turbidez 0,5 da escala McFarland. A semeadura foi realizada com auxílio de *swab* em placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton (Becton, Dickinson and Company BD) previamente preparadas, onde foram adicionados os discos contendo os antimicrobianos listados a seguir. As culturas foram incubadas por 16-18 horas a 35 ± 2 °C e após o crescimento os diâmetros das zonas de inibição foram medidos e classificados de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2021). Para a técnica de disco difusão foram testados os seguintes antimicrobianos (Cefar, Brasil): amicacina (AMI) 30 µg, amoxicilina/ácido clavulânico (AMC) 20/10 µg, ampicilina (AMP) 10 µg, aztreonam (ATM) 30 µg, cefepima (CPM) 30 µg, cefotaxima (CTX) 30 µg, cefoxitina (CFO) 30 µg, ceftazidima (CAZ) 30 µg, ceftriaxona (CRO) 30 µg, cefuroxina (CRX) 30 µg, ciprofloxacina (CIP) 5 µg, ertapenem (ETP) 10 µg, fosfomicina (FOS) 200 µg, gentamicina (GEN) 10 µg, nitrofurantoína (NIT) 300 µg e sulfametoxazol-trimetoprim (SUT) 10 µg.

No teste de disco-aproximação, para caracterização fenotípica da produção de ESBL, foram inseridos discos de ATM, CAZ, CTX e CPM a uma distância de 2 cm de um disco de AMC no centro que permite a observação da zona fantasma ou uma distorção no halo de inibição indicativa de sinergismo quando a amostra é positiva. A cepa controle utilizada foi *E. coli* ATCC® 25922.

4.6 Classificação de amostra multirresistente

A classificação das amostras como MDR foi baseada no resultado do teste de susceptibilidade aos antimicrobianos, definida pela presença de não susceptibilidade em pelo menos um agente antimicrobiano em ≥ 3 categorias. As categorias consideradas são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Categorias dos agentes antimicrobianos utilizados para classificação das amostras multirresistentes a partir dos resultados obtidos nos testes de disco difusão.

Categoria	Agente antimicrobiano
Ácido fosfônico	Fosfomicina
Aminoglicosídeo	Amicacina e gentamicina
Carbapenema	Ertapenem
Cefalosporina	Cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, e cefepima
Cefamicina	Cefoxitina
Fluoroquinolona	Ciprofloxacina
Inibidor da via folato	Sulfametoxazol-trimetoprim
Monobactam	Aztreonam
Nitrofurano	Nitrofurantoína
Penicilina	Ampicilina
Penicilina + inibidor da β -lactamase	Amoxicilina/ácido clavulânico

(Magiorakos *et al.*, 2012)

4.7 Detecção de genes que codificam betalactamases

Amostras que apresentaram fenótipo positivo para ESBL ou resistência a amoxicilina /clavulanato e cefalosporinas de terceira geração, foram submetidas a PCR para identificação do gene responsável pela expressão da enzima. Foram realizados testes de PCR para detectar betalactamases de tipo CTX-M e AmpC plasmidial (AmpCp) (Wang *et al.*, 2012).

Foram realizadas 4 reações de PCR simplex para genes que codificam betalactamases dos tipos CTX-M, com volume final de 10 µL, sendo 5 µL de Master Mix (Promega®), 1 µL de cada par de iniciadores (F e R) mostrado na Tabela 3, 1 µL de DNA e o restante de água sem DNase.

Tabela 3 - Sequências de iniciadores usadas nos ensaios de PCR simplex para a detecção de genes produtores de betalactamases

Iniciador	Sequência	Tamanho (pb)
CTX-M-1 F	TGTTATTTTCGTCTCTTTCAG	926
CTX-M-1 R	CATTCCTTTCCGCTATTAC	
CTX-M-9 F	CGTATTGGGAGTTTGAGATG	907
CTX-M-9 R	TTCAACAAAACCAGTTACAG	
CTX-M-2 F	GAAGGCCGAGGGATAATAC	986
CTX-M-2 R	GTTGCAAGACAAGACTGAAG	
CTX-M-8 F	CAGGAGTTTGAGATGATGAG	910
CTX-M-8 R	GAGCGCTCCACATTTTTTAG	

pb: pares de bases (Wang *et al.*, 2012); F: Forward; R: Reverse

As condições de ciclagem para detecção de genes que codificam CTX-M dos grupos 1 e 9 foram: uma etapa de desnaturação inicial de 94°C por 3 minutos, 35 ciclos de 94°C por 30 segundos, 51°C por 60 segundos e 72°C por 2 minutos e um ciclo final de 72°C por 5 minutos. Foram utilizados os seguintes controles: *E. coli* *bla*_{CTX-M-15} C19 e *Enterobacter cloacae* *bla*_{CTX-M-9} C18.

As condições de ciclagem para CTX-M dos grupos 2 e 8 foram: uma etapa de desnaturação inicial de 94°C por 3 minutos, 35 ciclos de 94°C por 30 segundos, 56°C por 60 segundos e 72°C por 2 minutos e um ciclo final de 72°C por 5 minutos. Foram utilizados os seguintes controles: *E. coli* *bla*_{CTX-M-2} C14, *E. coli* *bla*_{CTX-M-8} C15.

Cada reação de PCR multiplex para betalactamases do tipo AmpCp teve volume final 20µL, sendo 10 µL de Master Mix (Promega®), 0,6 µL dos pares de iniciadores MOX, CIT e DHA, 0,5 µL dos pares de iniciadores ACC e EBC e 0,4 µL do par de iniciadores de FOX mostrados na Tabela 4, 1 µL de DNA e o restante de água sem DNase.

Tabela 4 - Sequências de iniciadores usadas no ensaio de PCR multiplex para a detecção de genes produtores de betalactamases do tipo AmpCp

Iniciador	Sequência	Tamanho (pb)
MOX-F	GATCGGATTGGAGAACCAGA	520
MOX-R	ATTTCTGACCGCATTTCAT	
CIT-F	GGTTAGTTGGCCCCCTAAA	462
CIT-R	AGTTGAGCGAAAAGGGGATT	
DHA-F	TAATGCTTTGATCGGCCTTG	405
DHA-R	TGGATTGCACTTCATCTTGG	
ACC F	AAGTATTGGGGCTTGTGCTG	346
ACC R	TTCGCCGCAATCATCCCTAGC	
EBC-F	TCGGTAAAGCCGATGTTGCGG	302
EBC-R	CTTCCACTGCGGCTGCCAGTT	
FOX-F	AACATGGGGTATCAGGGAGATG	190
FOX-R	CAAAGCGCGTAACCGGATTGG	

pb: pares de bases (Pérez-Pérez e Hanson, 2002)

As condições de ciclagem foram: uma etapa de desnaturação inicial de 94°C por 3 minutos, 25 ciclos de 94°C por 30 segundos, 64°C por 30 segundos e 72°C por 60 segundos e um ciclo final de 72°C por 7 minutos. Foram utilizados os seguintes controles: *E. coli* PHPI-5 *bla*_{CIT-like}, *M. morgani* DHA-1 *bla*_{DHA-like}, *H. alvei* ACC *bla*_{ACC-like}, *E. coli* C600R96D *bla*_{EBC-like} e *E. coli* 200 *bla*_{FOX-like}. Não foi utilizado controle para *bla*_{MOX}.

4.8 Sequenciamento para tipificação de betalactamases

O sequenciamento foi realizado nas amostras que tiveram o gene responsável pela expressão da enzima identificado por PCR.

Para os produtos de PCR que amplificaram nas reações de multiplex foi realizado o PCR simplex para cada gene detectado. Esta reação de PCR foi efetuada em volume final de 25µL, sendo 12µL de Master Mix (Promega), 9µL de água destilada estéril, 1µL de cada par de

iniciadores da tabela 4 e 2 μ L de DNA molde. Nas mesmas condições de ciclagem descritas em 4.7.

Uma vez amplificados, os produtos de PCR foram purificados com o sistema ExoSAP-IT (ThermoFisher Scientific) e adicionado um primer por reação (os mesmos utilizados nas tabelas 3 e 4). O material foi preparado em placas de 96 poços, com volume final da reação (por poço) de 7 μ l, sendo 1 μ l primer (3.2 pmol/ μ L), 2 μ l de DNA (20ng/ μ L) e 4 μ l de água ultrapura. O material preparado foi enviado para sequenciamento na Unidade Multidisciplinar de Genômica Darcy Fountoura de Almeida (Biofísica, UFRJ). O material recebido foi submetido a reação de sequenciamento pela metodologia de Sanger no sequenciador automático ABI3130XL (Applied Biosystems), utilizando o Kit BigDye™, na temperatura padrão de anelamento da reação recomendada pelo fabricante do equipamento (50°C). As análises das sequências foram feitas através do programa Geneious R10 (Biomatters Ltd. Auckland, New Zealand) e comparadas com as sequências depositadas no *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) através da ferramenta BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

5. RESULTADOS

5.1 Coleção de amostras e prevalência de *E. coli* ST131

O número de amostras de *E. coli* obtidas nas coleções foram: 139 amostras de ITU de 2005 a 2006, sendo 3 (2%) do ST131; 166 amostras de *E. coli* isoladas a partir de culturas de ICS de 2013 à 2015, sendo 14 (8%) do ST131; 499 amostras originadas de ITU obtidas da comunidade em 2015 e 937 em 2019, com 45 (9%) e 125 (13%) do ST131, respectivamente. No total 1.741 amostras de *E. coli* foram analisadas com a prevalência de 10% (187 amostras) do ST131. A Figura 1 demonstra a prevalência de ST131 em cada uma das coleções analisadas e no total. No presente estudo, somente as amostras do ST131 (n=187) foram consideradas.

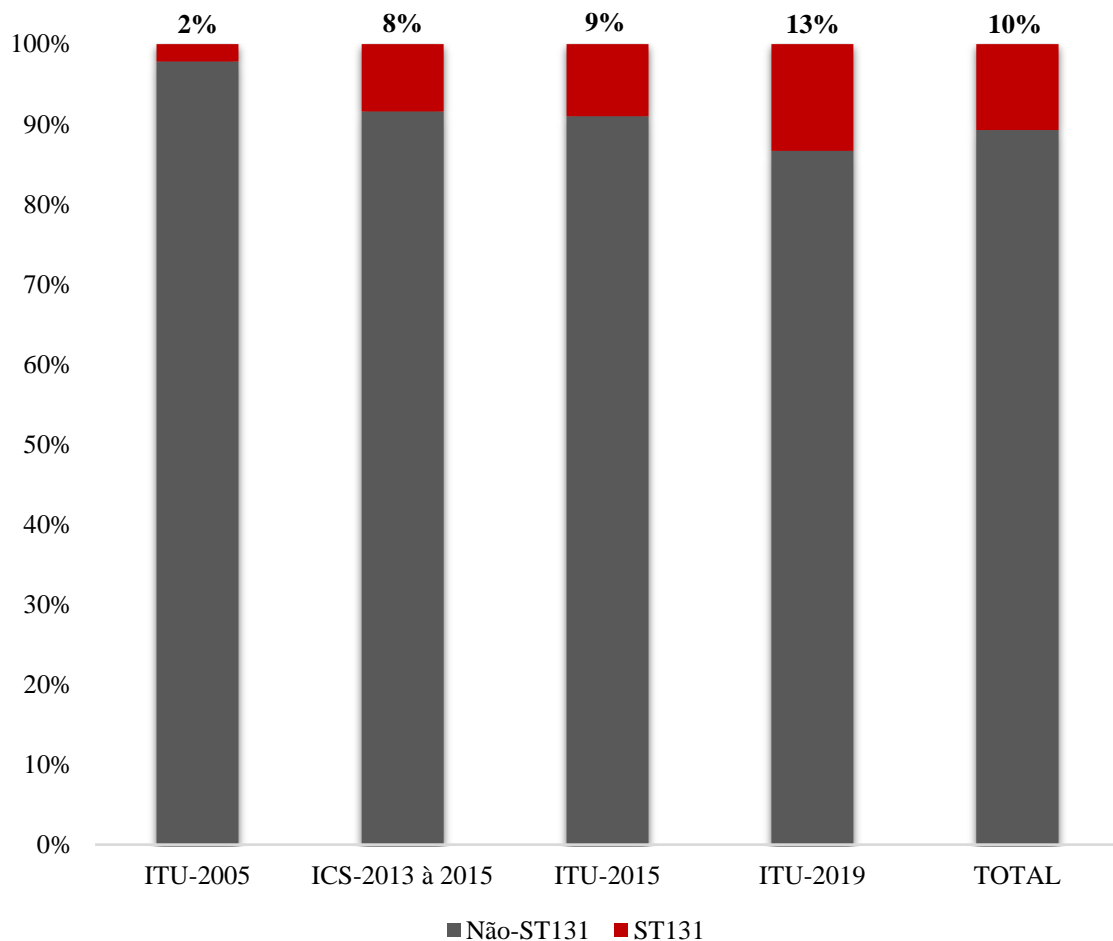


Figura 1 - Prevalência do ST131 nas coleções analisadas.

5.2 Teste de susceptibilidade aos antimicrobianos e caracterização das amostras como produtoras de betalactamases de espectro estendido e resistentes à múltiplas drogas

Para o teste de susceptibilidade aos antimicrobianos foram analisadas 187 amostras da coleção ST131, exceto 6 amostras que não puderam ser recuperadas para testes adicionais, sendo 4 amostras da coleção de ICS não testadas para CRO, NIT, CRX e FOS; e 2 amostras de ITU-2015 não testadas para CTX, ATM, CAZ, CFO, AMI e FOS. Nos resultados encontrados nos testes de susceptibilidade as amostras apresentaram resistência a 15 dos 16 antimicrobianos testados. Os maiores percentuais de resistência foram encontrados para ampicilina (76%; 142 amostras), ciprofloxacina (65%; 120 amostras) e sulfametoxazol/ trimetoprim (44%; 83 amostras). Nenhuma amostra apresentou resistência ao ertapenem. O número de amostras e as porcentagens de resistência a todos os antimicrobianos são mostradas na Figura 2 e Tabela 5.

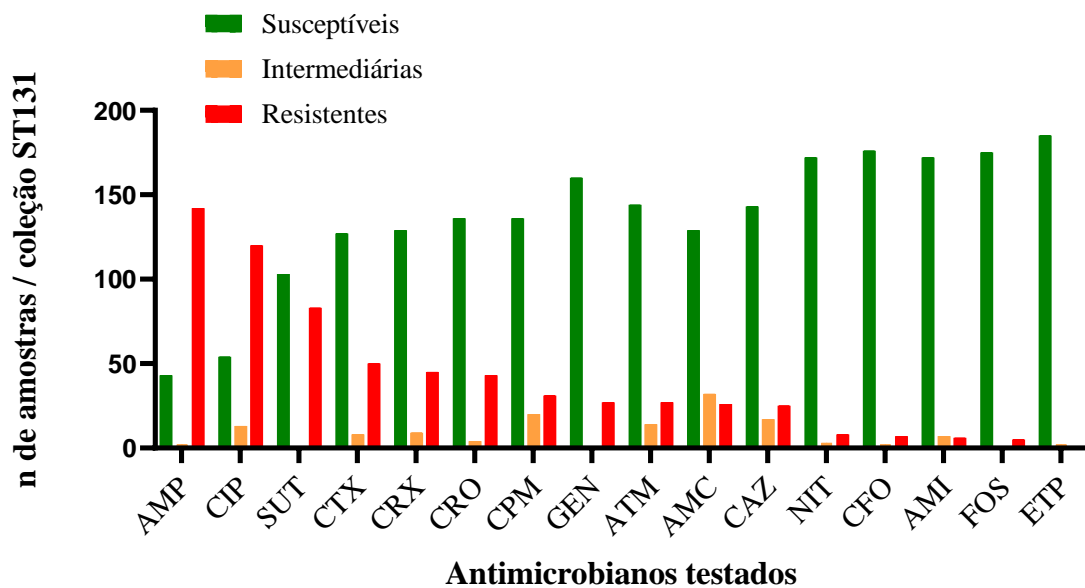


Figura 2 - Frequência dos diferentes perfis de resistência analisados na coleção total de amostras de *E. coli* ST131.

Tabela 5 – Número e porcentagem de amostras de *E. coli* ST131 resistentes aos diferentes antimicrobianos nas coleções isoladas de infecção do trato urinário e infecção de corrente sanguínea.

Antimicrobianos	S	%	I	%	R	%	Total de amostras*
AMP	43	23%	2	1%	142	76%	187
CIP	54	29%	13	7%	120	64%	187
SUT	103	55%	1	1%	83	44%	187
CTX	127	69%	8	4%	50	27%	185
CRX	129	70%	9	5%	45	25%	183
CRO	136	74%	4	2%	43	23%	183
CPM	136	73%	20	11%	31	17%	187
GEN	160	86%	0	0%	27	14%	187
ATM	144	78%	14	8%	27	15%	185
AMC	129	69%	32	17%	26	14%	187
CAZ	143	77%	17	9%	25	14%	185
NIT	172	94%	3	2%	8	4%	183
CFO	176	95%	2	1%	7	4%	185
AMI	172	93%	7	4%	6	3%	185
FOS	175	97%	1	1%	5	3%	181
ETP	185	99%	2	1%	0	0%	187

S: amostras susceptíveis; I: amostras intermediárias; R: amostras resistentes

AMI: amicacina, AMC: amoxicilina/ácido clavulânico, AMP: ampicilina, ATM: aztreonam, CPM: cefepima, CTX: cefotaxima, CFO: cefoxitina, CAZ: ceftazidima, CRO: ceftriaxona, CRX: cefuroxina, CIP: ciprofloxacina, ETP: ertapenem, FOS: fosfomicina, GEN: gentamicina, NIT: nitrofurantoína e SUT: sulfametoxazol-trimetoprim.

*A % foi calculada para diferentes números totais pois 6 amostras não puderam ser recuperadas para testes adicionais (4 amostras da coleção de ICS não foram testadas para CRO NIT CRX e FOS; e 2 amostras de ITU-2015 não foram testadas para CTX, ATM, CAZ, CFO, AMI e FOS).

Considerando somente as amostras resistentes e estratificando os resultados quanto a origem da infecção (ICS x ITU), observamos uma maior resistência na coleção de ICS para os antimicrobianos CTX, CRX, CRO, AMC, CAZ, CFO e AMI. Nas coleções de ITU, as porcentagens de amostras resistentes foram maiores para AMP, CIP, SUT, CPM, ATM, NIT e FOS. A frequência de resistência foi a mesma nas duas coleções apenas para GEN. Conforme mostrado na Figura 3 e Tabela 6.

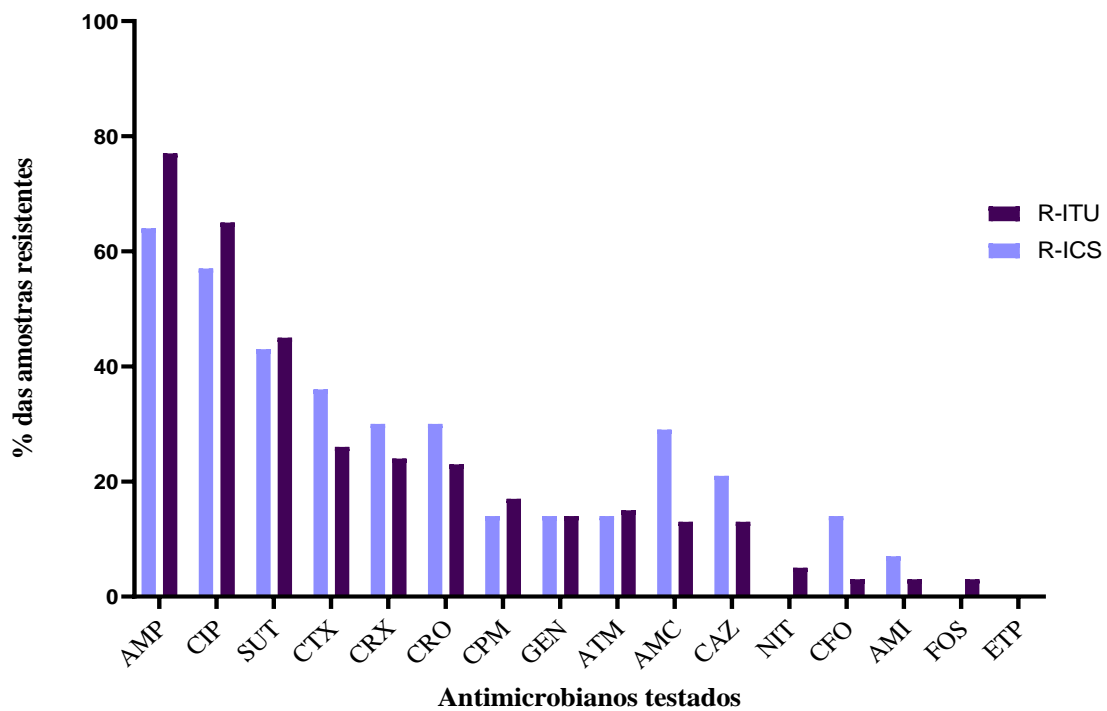


Figura 3 - Porcentagem de amostras de *E. coli* ST131 resistentes estratificadas por coleção: ITU x ICS

Tabela 6. Comparação da resistência entre amostras de *E. coli* ST131 isoladas de infecção do trato urinário e infecção de corrente sanguínea.

Antimicrobianos	ICS		ITU	
	N=14	%	N=173	%
AMP	9	64%	133	77%
CIP	8	57%	112	65%
SUT	6	43%	77	45%
CTX	5	36%	45 ^a	26% ^a
CRX	3 ^b	30% ^b	42	24%
CRO	3 ^b	30% ^b	40	23%
CPM	2	14%	29	17%
GEN	2	14%	25	14%
ATM	2	14%	25 ^a	15% ^a
AMC	4	29%	22	13%
CAZ	3	21%	22 ^a	13% ^a
NIT	0 ^b	0% ^b	8	5%
CFO	2	14%	5 ^a	3% ^a
AMI	1	7%	5 ^a	3% ^a
FOS	0 ^b	0% ^b	5 ^a	3% ^a
ETP	0	0%	0	0%

AMI = amicacina, AMC = amoxicilina/ácido clavulânico, AMP = ampicilina, ATM = aztreonam, CPM = cefepima, CTX = cefotaxima, CFO = ceftaxina, CAZ = ceftazidima, CRO = ceftriaxona, CRX = cefuroxina, CIP = ciprofloxacina, ETP = ertapenem, FOS = fosfomicina, GEN = gentamicina, NIT = nitrofurantoína e SUT = sulfametoxazol-trimetoprim.

^aNúmero e porcentagem calculada com o total de 171 amostras

^bNúmero e porcentagem calculada com o total de 10 amostras

Quando avaliada a resistência pelo ano de isolamento, as amostras apresentaram diferentes perfis de evolução. AMP e SUT mantiveram suas taxas de resistência semelhantes ao longo dos anos; porém, amostras resistentes a CIP apresentaram aumento de 0% em 2005/2006 para 65% em 2019, conforme mostrado na Tabela 7.

Tabela 7. Comparação da resistência entre amostras de *E. coli* ST131 nos diferentes anos.

Antimicrobianos	ITU-2005/2006		ICS-2013/2015		ITU-2015		ITU-2019	
	N=3	%	N=14	%	N=45	%	N=125	%
AMP	3	100%	9	64%	35	78%	95	76%
CIP	0	0%	8	57%	31	69%	81	65%
SUT	1	33%	6	43%	24	53%	52	42%
CTX	1	33%	5	36%	12*	28%*	32	26%
CRX	0	0%	3*	30%*	11	24%	31	25%
CRO	0	0%	3*	30%*	11	24%	29	23%
CPM	0	0%	2	14%	8	18%	21	17%
ATM	1	33%	2	14%	8*	19%*	16	13%
CAZ	1	33%	3	21%	5*	12%*	16	13%
GEN	0	0%	2	14%	11	24%	14	11%
AMC	2	67%	4	29%	8	18%	12	10%
NIT	0	0%	0*	0%*	3	7%	5	4%
AMI	0	0%	1	7%	2*	5%*	3	2%
FOS	0	0%	0*	0%*	2*	5%*	3	2%
ETP	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
CFO	1	33%	2	14%	4*	9%*	0	0%

AMI = amicacina, AMC = amoxicilina/ácido clavulânico, AMP = ampicilina, ATM = aztreonam, CPM = cefepima, CTX = cefotaxima, CFO = cefoxitina, CAZ = ceftazidima, CRO = ceftriaxona, CRX = cefuroxina, CIP = ciprofloxacina, ETP = ertapenem, FOS = fosfomicina, GEN = gentamicina, NIT = nitrofurantoína e SUT = sulfametoxazol-trimetoprim.

*A % foi calculada para diferentes números totais pois 6 amostras não puderam ser recuperadas para testes adicionais (4 amostras da coleção de ICS não foram testadas para CRO NIT CRX e FOS; e 2 amostras de ITU-2015 não foram testadas para CTX, ATM, CAZ, CFO, AMI e FOS).

A prevalência encontrada de amostras produtoras de ESBL nas 187 amostras analisadas pelo teste de disco aproximação foi de 24% (44/187), sendo 11% (5/44) na coleção de ICS-2013/2015, 20% (9/44) na coleção de ITU-2015 e 68% (30/44) na coleção de ITU-2019. Não foram encontrados fenótipos de produção de ESBL nas amostras da coleção de ITU-2005/2006. Este fenótipo esteve presente em 36% (5/14) da coleção de ICS-2013/2015, 20% (9/45) da coleção de ITU-2015 e 24% (30/125) da coleção de ITU-2019. Não foram encontrados fenótipos de produção de ESBL nas amostras da coleção de ITU-2005/2006.

Das 187 amostras analisadas, 105 foram classificadas como MDR (56%). Dessas, 44 (42%) amostras eram produtoras de ESBL. Das 105 amostras MDR, 2% (2/105) foram encontradas na coleção de ITU-2005/2006, 6% (7/105) na coleção de ICS-2013/2015, 26% (27/105) na coleção de ITU-2015 e 66% (69/105) na coleção de ITU-2019. Essas amostras eram correspondentes a 67% (2/3) da coleção de ITU-2005/2006, 50% (7/14) da coleção de ICS-2013/2015, 60% (27/45) da coleção de ITU-2015 e 55% (69/125) da coleção de ITU-2019.

5.3 Detecção e sequenciamento de genes que codificam betalactamases

Todas as 44 amostras que apresentaram fenótipo para produção de ESBL, pertencentes as coleções ICS-2013/2015, ITU-2015 e ITU-2019, foram submetidas a técnica de PCR para identificação de genes que codificam para ESBL. Das 5 amostras de ICS-2013/2015, 4 foram positivas para CTX-M, sendo 3 do grupo 1 e 1 do grupo 8; e 1 para AmpC. Das 9 amostras de ITU-2015, todas foram positivas para CTX-M, sendo 6 do grupo 1, 1 do grupo 8, 1 do grupo 2 e 1 do grupo 9; e duas para AmpC. E das 30 amostras da coleção ITU-2019, 27 foram positivas para CTX-M, sendo 19 do grupo 1, 7 do grupo 9, 4 do grupo 8 e 1 do grupo 2.

O material amplificado foi submetido ao sequenciamento para identificação das variantes dos grupos genéticos identificados. Quando sequenciadas foram encontradas na coleção de ICS-2013/2015, 3 amostras carregando o gene *bla*_{CTX-M-15}, 1 *bla*_{CTX-M-8}, 1 *bla*_{CTX-M-2} e 1 *bla*_{CMY-2}. No sequenciamento das amostras de ITU-2015, realizado e publicado por da-Silva e colaboradores (2020), foram identificadas 6 amostras carregando o gene *bla*_{CTX-M-15}, 1 *bla*_{CTX-M-27}, 1 *bla*_{CTX-M-8} e 2 *bla*_{CMY-2}. As amostras da coleção de ITU-2019 não foram sequenciadas. Os resultados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 - Genes responsáveis pela produção de betalactamases de espectro estendido identificados nas coleções de *E. coli* ST131 de ICS-2013/2015, ITU-2015 e ITU-2019.

Coleção	Amostra	CTX-M	Grupo (PCR)	AmpC	Sequenciamento
ICS-2013/2015	14U-26	ND	ND	x	<i>bla</i> _{CMY-2}
ICS-2013/2015	13I-219	x	CTX-M-1	ND	<i>bla</i> _{CTX-M-15} + <i>bla</i> _{CTX-M-2}
ICS-2013/2015	14I-415	x	CTX-M-1	ND	<i>bla</i> _{CTX-M-15}
ICS-2013/2015	14I-441	x	CTX-M-1	ND	<i>bla</i> _{CTX-M-15}
ICS-2013/2015	14I-502	x	CTX-M-8	ND	<i>bla</i> _{CTX-M-8}
ITU-2015	D20	x	CTX-M-1	ND	<i>bla</i> _{CTX-M-15}
ITU-2015	D146	x	CTX-M-8	ND	<i>bla</i> _{CTX-M-8}
ITU-2015	D208	x	CTX-M-1	x	<i>bla</i> _{CTX-M-15} + <i>bla</i> _{CMY-2}
ITU-2015	D318	x	CTX-M-1	ND	<i>bla</i> _{CTX-M-15}
ITU-2015	D410	x	CTX-M-2	ND	<i>bla</i> _{CTX-M-2}
ITU-2015	D423	x	CTX-M-1	ND	<i>bla</i> _{CTX-M-15}
ITU-2015	D454	x	CTX-M-1	ND	<i>bla</i> _{CTX-M-15}
ITU-2015	D494	x	CTX-M-1	ND	<i>bla</i> _{CTX-M-15}
ITU-2015	D500	x	CTX-M-9	x	<i>bla</i> _{CTX-M-27} + <i>bla</i> _{CMY-2}
ITU-2019	D37	x	CTX-M-1	ND	NT
ITU-2019	D40	x	CTX-M-1	ND	NT
ITU-2019	D123	x	CTX-M-9	ND	NT
ITU-2019	D131	x	CTX-M-1	ND	NT
ITU-2019	D142	x	CTX-M-1	ND	NT
ITU-2019	D257	x	CTX-M-1	ND	NT
ITU-2019	D270	x	CTX-M-8	ND	NT
ITU-2019	D328	x	CTX-M-1 e 8	ND	NT
ITU-2019	D330	x	CTX-M-9	ND	NT
ITU-2019	D505	x	CTX-M-1	ND	NT

ITU-2019	D507	x	CTX-M-1	ND	NT
ITU-2019	D522	x	CTX-M-1	ND	NT
ITU-2019	D636	x	CTX-M-1	ND	NT
ITU-2019	D640	x	CTX-M-1 e 8	ND	NT
ITU-2019	D708	x	CTX-M-1	ND	NT
ITU-2019	D735	x	CTX-M-9	ND	NT
ITU-2019	D738	x	CTX-M-1 e 8	ND	NT
ITU-2019	D739	x	CTX-M-1	ND	NT
ITU-2019	D754	x	CTX-M-9	ND	NT
ITU-2019	D761	ND	ND	ND	NT
ITU-2019	D842	x	CTX-M-1	ND	NT
ITU-2019	D850	ND	ND	ND	NT
ITU-2019	D858	ND	ND	ND	NT
ITU-2019	D870	x	CTX-M-1	ND	NT
ITU-2019	D881	x	CTX-M-1	ND	NT
ITU-2019	D887	x	CTX-M-9	ND	NT
ITU-2019	D905	x	CTX-M-9	ND	NT
ITU-2019	D920	x	CTX-M-1	ND	NT
ITU-2019	D928	x	CTX-M-2 e 9	ND	NT
ITU-2019	929	x	CTX-M-1	ND	NT

ICS: Infecção de corrente sanguínea; ITU: Infecção do trato urinário; ND: Não detectado; NT: Não testado; x: amostra positiva para o gene pesquisado

6. DISCUSSÃO

A partir da análise dos resultados de prevalência entre as coleções do estudo foi possível observar um aumento crescente na identificação do ST131 ao longo dos anos no estado do Rio de Janeiro. Na coleção de ITU-2005/2006, foram encontradas 2% (3/139) das amostras sendo do ST131, ocorrendo sucessivos aumentos representado por 8% (14/166) na coleção de ICS de 2013 a 2015, 9% (45/499) nas amostras originadas de ITU diagnosticadas na comunidade em 2015 e 13% (125/937) em 2019. Outro estudo, realizado no Rio de Janeiro por Campos e colaboradores, observou uma prevalência de 24% (26/107) deste clone em amostras de *E. coli* obtidas de pacientes hospitalizados com ITU em 2015 e 2016, mostrando que a circulação pode ser ainda maior no ambiente hospitalar (Campos *et al.*, 2018). Porém, a prevalência do ST131 apresenta variações de acordo com diferentes regiões do mundo. Um estudo realizado por Adams-Sapper e colaboradores analisou amostras de *E. coli* obtidas de pacientes atendidos em um hospital em São Francisco, com ICS de 2007 a 2010, onde foi encontrada a prevalência de 23% do ST131 (Adams-Sapper *et al.*, 2013). Na Ásia, *E. coli* ST131 representou 21% das amostras obtidas de bacteremia em 2015; e um estudo incluindo amostras de ITU de 2010 a 2018, demonstrou uma prevalência agrupada de 25% (Chen *et al.*, 2019; Jafari *et al.*, 2020). Outro estudo recente realizado em pacientes com ITU no Iraque, identificou uma prevalência de 31% nas amostras analisadas (Al-Guranie e Al-Mayahie, 2020). Essa variação pode estar relacionada ao surgimento e disseminação das diferentes linhagens, associadas à aquisição de plasmídeos de resistência e expansão local nas diferentes regiões geográficas (Stoesser *et al.*, 2016). Nos últimos anos, a resistência a antimicrobianos como AMP, SUT e CIP apresenta constante aumento em vários países (Concia, Bragantini e Mazzaferri, 2017). Amostras resistentes a AMP, SUT e CIP tiveram destaque no trabalho, nas diferentes coleções analisadas. Porém, quando comparado com outros estudos realizados no Rio de Janeiro em anos anteriores, a resistência a CIP apresenta um aumento expressivo. A resistência a CIP era representada por 27% das amostras em 2013 (Correal *et al.*, 2014), 52% em 2016 (Campos *et al.*, 2018) e 65% identificada em 2019 no presente estudo. Esse aumento pode estar relacionado com a disseminação dos subclados C1 e C2, compostos por cepas resistentes às fluoroquinolonas (Banerjee e Johnson, 2014). Além disso, apesar do crescimento na detecção de enterobactérias produtoras de carbapenemases no mundo (Nordmann, Naas e Poirel, 2011), não foram encontradas amostras resistentes ao ertapenem no nosso estudo.

Cepas do ST131 são comumente mais associadas a infecções relacionadas aos cuidados de saúde com início na comunidade, devido ao elevado número de prescrições de antimicrobianos e frequentes recorrências dessas infecções (Tchesnokova *et al.*, 2019). Porém, quando comparadas, as amostras do presente estudo apresentaram diferentes perfis de resistência de acordo com a origem de infecção. Amostras de ITU apresentaram maior perfil de resistência a antimicrobianos amplamente utilizados no tratamento de infecções na comunidade como AMP, CIP, SUT, CPM, ATM, NIT e FOS. NIT, FOS e SUT, considerados antimicrobianos de primeira linha; e fluoroquinolonas e betalactâmicos, como antimicrobianos de segunda linha para o tratamento de ITU não complicadas (Bader, Loeb e Brooks, 2017). NIT e FOS apresentaram as menores taxas de resistência nas amostras analisadas, mostrando-se úteis para o tratamento de ITU não complicados causados pela *E. coli* produtora de CTX-M. Amostras obtidas de ICS apresentaram maior resistência às cefalosporinas CTX, CRX, CRO, CAZ, CFO, e AMC, um betalactâmico associado a um inibidor de betalactamases; e uma menor resistência ao aminoglicosídeo AMI.

A prevalência de amostras produtoras de ESBL foi maior na coleção de ICS, representadas por 36%. As amostras produtoras de ESBL isoladas de ITU representaram 23% das coleções obtidas da comunidade. No entanto, foi possível observar um aumento da prevalência ao longo dos anos nas coleções de amostras diagnosticadas na comunidade, conforme visto em outras regiões do mundo, principalmente na Europa (Bevan *et al.*, 2017). Um estudo realizado em quatro hospitais na Europa apresentou uma prevalência de 21% (141/688) em amostras de colonização obtidas através de *swab* retal de pacientes hospitalizados em 2014 e 2015 (Merino *et al.*, 2018). O Brasil pode apresentar taxas mais altas de produção de ESBL, sendo uma grande preocupação devido à falta de saneamento básico e políticas de saúde que reduzam o impacto do surgimento desses clones (Bonelli, Moreira e Picão, 2014).

Embora as infecções de início comunitário tenham uma associação com menor gravidade quando comparadas com infecções diagnosticadas no ambiente hospitalar, estudos demonstram evidências de que a maioria dessas infecções são adquiridas antes da internação (Adams-Sapper, Perdreau-Remington e Riley, 2013; Muller *et al.*, 2021). Um estudo recente realizado com viajantes relatou um aumento na colonização por *E. coli* produtora de ESBL com aumento da prevalência de 1% (1 amostra) em 2015 para 11% (9 amostras) em 2019 na cidade do Rio de Janeiro. Além disso, houve aquisição de amostras produtoras de ESBL após o retorno da viagem em 22% dos 43 participantes do estudo, que pode ser considerado um fator importante de circulação desses clones (Tufic-Garutti *et al.*, 2021). Essa circulação é preocupante pois há

relatos de seu compartilhamento domiciliar, causando graves infecções (Ender *et al.*, 2009; Owens *et al.*, 2011).

ST131 é conhecido por transportar diferentes subtipos de *bla*_{CTX-M}. O genótipo de produção de ESBL mais encontrado entre as amostras analisadas foi o *bla*_{CTX-M-15}, conhecido por sua disseminação global (Nicolas-Chanoine, Bertrand e Madec, 2014). Além desse, foram encontrados outros genes como *bla*_{CTX-M-27}, *bla*_{CTX-M-2} e *bla*_{CTX-M-8}. Antes da disseminação de CTX-M-15, *bla*_{CTX-M-2} era o principal genótipo encontrado na América do Sul (Bevan *et al.*, 2017). O gene *bla*_{CTX-M-8}, identificado no Brasil nos anos 2000, também perdeu espaço para o *bla*_{CTX-M-15} (Bonnet *et al.*, 2000). O gene *bla*_{CTX-M-27} é considerado uma variante de *bla*_{CTX-M-14} que vem se expandindo nos últimos anos (Matsumura *et al.*, 2016; Merino *et al.*, 2018). Além de amostras produtoras de CTX-M, foram encontradas amostras com genótipo *bla*_{CMY-2}, uma AmpC mediada por plasmídeos com maior difusão geográfica, menos comum em *E. coli* quando comparada com as outras ESBL (Jacoby, 2009).

7. CONCLUSÕES

O presente estudo demonstra a crescente disseminação do clone ST131 no estado do Rio de Janeiro, no ambiente hospitalar e na comunidade. Além disso, foram identificadas características compatíveis às sublinhagens bem sucedidas do ST131, como resistência a fluoroquinolonas e produção de ESBL do tipo CTX-M-15.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abraham, E. P. & Chain, E. (1988). An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Reviews of Infectious Diseases*, 10(4), 677.
- Accogli, M., Giani, T., Monaco, M., Giufrè, M., García-Fernández, A., Conte, V., D'Ancona, F., Pantosti, A., Rossolini, G.M. & Cerquetti, M. (2014). Emergence of *Escherichia coli* ST131 sub-clone H30 producing VIM-1 and KPC-3 carbapenemases, Italy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(8), 2293-2296.
- Adams-Sapper, S., Diep, B. A., Perdreau-Remington, F. & Riley, L. W. (2013). Clonal composition and community clustering of drug-susceptible and-resistant *Escherichia coli* isolates from bloodstream infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(1), 490-497.
- Adefioye, O. J., Weinreich, J., Rödiger, S., Schierack, P. & Olowe, O. A. (2021). Phylogenetic characterization and *multilocus sequence typing* of extended-spectrum beta lactamase-producing *Escherichia coli* from food-producing animals, beef, and humans in Southwest Nigeria. *Microbial Drug Resistance*, 27(1), 111-120.
- Adler, A., Miller-Roll, T., Assous, M. V., Geffen, Y., Paikin, S., Schwartz, D., Well, Y.W, Hussein, K., Cohen, R. & Carmeli, Y. (2015). A multicenter study of the clonal structure and resistance mechanism of KPC-producing *Escherichia coli* isolates in Israel. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(3), 230-235.
- Agabou, A., Pantel, A., Ouchenane, Z., Lezzar, N., Khemissi, S., Satta, D., Sotto, A. & Lavigne, J. P. (2014). First description of OXA-48-producing *Escherichia coli* and the pandemic clone ST131 from patients hospitalised at a military hospital in Algeria. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 33(9), 1641-1646.
- Ahmed, S., Kawaguchiya, M., Ghosh, S., Paul, S. K., Urushibara, N., Mahmud, C., Nahar, K., Hossain, M.A. & Kobayashi, N. (2015). Drug resistance and molecular epidemiology of aerobic bacteria isolated from puerperal infections in Bangladesh. *Microbial Drug Resistance*, 21(3), 297-306.
- Aires-de-Sousa, M., Lopes, E., Gonçalves, M. L., Pereira, A. L., Costa, A. M., de Lencastre, H. & Poirel, L. (2020). Intestinal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* at admission in a Portuguese hospital. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39(4), 783-790.
- Al-Agamy, M. H., Shibl, A. M., Hafez, M. M., Al-Ahdal, M. N., Memish, Z. A. & Khubnani, H. (2014). Molecular characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Riyadh: emergence of CTX-M-15-producing *E. coli* ST131. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 13(1), 1-7.
- Al-Farsi, H. M., Camporeale, A., Ininbergs, K., Al-Azri, S., Al-Muharrmi, Z., Al-Jardani, A. & Giske, C. G. (2020). Clinical and molecular characteristics of carbapenem non-susceptible *Escherichia coli*: A nationwide survey from Oman. *PloS One*, 15(10), 1-23.
- Al-Guranie, D. R. & Al-Mayahie, S. M. (2020). Prevalence of *E. coli* ST131 among Uropathogenic *E. coli* Isolates from Iraqi Patients in Wasit Province, Iraq. *International Journal of Microbiology*, 2020.
- Albrechtova, K., Dolejska, M., Cizek, A., Tausova, D., Klimes, J., Bebor, L. & Literak, I. (2012). Dogs of nomadic pastoralists in northern Kenya are reservoirs of plasmid-mediated cephalosporin- and quinolone-resistant *Escherichia coli*, including pandemic clone B2-O25-ST131. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(7), 4013-4017.
- Aldred, K. J., Kerns, R. J. & Osheroff, N. (2014). Mechanism of quinolone action and resistance. *OECD Observer*, 53(10), 1565-1574.
- Algoribi, M. F., Gibreel, T. M., Farnham, G., Al Johani, S. M., Balkhy, H. H. & Upton, M. (2015). Antibiotic-resistant ST38, ST131 and ST405 strains are the leading uropathogenic *Escherichia coli* clones in Riyadh, Saudi Arabia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(10), 2757-2762.

- Alhashash, F., Wang, X., Paszkiewicz, K., Diggle, M., Zong, Z. & McNally, A. (2016). Increase in bacteraemia cases in the East Midlands region of the UK due to MDR *Escherichia coli* ST73: high levels of genomic and plasmid diversity in causative isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(2), 339-343.
- Alqasim, A., Jaffal, A. A. & Alyousef, A. A. (2020). Prevalence and molecular characteristics of sequence type 131 clone among clinical uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(1), 296-302.
- Amos, G. C., Hawkey, P. M., Gaze, W. H. & Wellington, E. M. (2014). Waste water effluent contributes to the dissemination of CTX-M-15 in the natural environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(7), 1785-1791.
- Arpin, C., Quentin, C., Grobost, F., Cambau, E., Robert, J., Dubois, V., Coulanges, L. & Andre, C. (2009). Nationwide survey of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in the French community setting. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(6), 1205-1214.
- Arvand, M., Moser, V. & Pfeifer, Y. (2013). Prevalence of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* and spread of the epidemic clonal lineage ST131 in nursing homes in Hesse, Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(11), 2686-2688.
- Ashley, R. E., Dittmore, A., McPherson, S. A., Turnbough Jr, C. L., Neuman, K. C. & Osheroff, N. (2017). Activities of gyrase and topoisomerase IV on positively supercoiled DNA. *Nucleic Acids Research*, 45(16), 9611-9624.
- Athanasakopoulou, Z., Tsilipounidaki, K., Sofia, M., Chatzopoulos, D. C., Giannakopoulos, A., Karakousis, I., Giannakis, V., Spyrou, V., Touloudi, A., Satra, M., Galamatis, D., Diamantopoulos, V., Mpellou, S., Petinaki, E. & Billinis, C. (2021). Poultry and Wild Birds as a Reservoir of CMY-2 Producing *Escherichia coli*: The First Large-Scale Study in Greece. *Antibiotics*, 10(3), 235.
- Bader, M. S., Loeb, M. & Brooks, A. A. (2017). An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgraduate Medicine*, 129(2), 242-258.
- Badran, E. F., Din, R. Q. & Shehabi, A. A. (2016). Low intestinal colonization of *Escherichia coli* clone ST131 producing CTX-M-15 in Jordanian infants. *Journal of Medical Microbiology*, 65(2), 137-141.
- Báez, J., Hernández-García, M., Guamparito, C., Díaz, S., Olave, A., Guerrero, K., Cantón, R., Baquero, F., Gahona, J., Valenzuela, N., Campo, R. D. & Silva, J. (2015). Molecular characterization and genetic diversity of ESBL-producing *Escherichia coli* colonizing the migratory Franklin's gulls (*Leucophaeus pipixcan*) in Antofagasta, North of Chile. *Microbial Drug Resistance*, 21(1), 111-116.
- Banerjee, R. & Johnson, J. R. (2014). A new clone sweeps clean: the enigmatic emergence of *Escherichia coli* sequence type 131. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(9), 4997-5004.
- Banerjee, R., Robicsek, A., Kuskowski, M. A., Porter, S., Johnston, B. D., Sokurenko, E., Tchesnokova, V., Price, L.B. & Johnson, J. R. (2013). Molecular epidemiology of *Escherichia coli* sequence type 131 and its H30 and H30-Rx subclones among extended-spectrum- β -lactamase-positive and-negative *E. coli* clinical isolates from the Chicago region, 2007 to 2010. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(12), 6385-6388.
- Berman, H., Barberino, M. G., Moreira, E. D., Riley, L. & Reis, J. N. (2014). Distribution of strain type and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates causing meningitis in a large urban setting in Brazil. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(5), 1418-1422.
- Bevan, E.R., Jones, A.M. & Hawkey, P.M. (2017) Global epidemiology of CTX-M β -lactamases: temporal and geographical shifts in genotype. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(8), 2145-2155.
- Bilal, H., Rehman, T. U., Khan, M. A., Hameed, F., Jian, Z. G., Han, J. & Yang, X. (2021). Molecular Epidemiology of *mcr-1*, *bla_{KPC-2}*, and *bla_{NDM-1}* Harboring Clinically Isolated *Escherichia coli* from Pakistan. *Infection and Drug Resistance*, 14, 1467-1479.

- Birgy, A., Madhi, F., Jung, C., Levy, C., Cointe, A., Bidet, P., Hobson, C.A., Bechet, S., Sobral, E., Vuthien, H., Ferroni, A., Aberrane, S., Cuzon, G., Beraud, L., Gajdos, V., Launay, E., Pinquier, D., Haas, H., Desmarest, M., Dommergues, M.A., Cohen, R. & Bonacorsi, S. (2020). Diversity and trends in population structure of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in febrile urinary tract infections in children in France from 2014 to 2017. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(1), 96-105.
- Birgy, A., Mariani-Kurkdjian, P., Bidet, P., Doit, C., Genel, N., Courroux, C., Arlet, G. & Bingen, E. (2013). Characterization of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains involved in maternal-fetal colonization: prevalence of *E. coli* ST131. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(6), 1727-1732.
- Blaak, H., Lynch, G., Italiaander, R., Hamidjaja, R. A., Schets, F. M. & de Roda Husman, A. M. (2015). Multidrug-resistant and extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Dutch surface water and wastewater. *PLoS One*, 10(6), 1-16.
- Blanc, V., Leflon-Guibout, V., Blanco, J., Haenni, M., Madec, J. Y., Raftery, G., Bruno, P., Mora, A., Lopez, C., Dahbi, G., Dunais, B., Anastay, M., Branger, C., Moreau, R., Pradier, C. & Nicolas-Chanoine, M. H. (2014). Prevalence of day-care centre children (France) with faecal CTX-M-producing *Escherichia coli* comprising O25b: H4 and O16: H5 ST131 strains. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(5), 1231-1237.
- Blanco, J., Mora, A., Mamani, R., López, C., Blanco, M., Dahbi, G., Herrera, A., Blanco, J.E., Alonso, M.P., García-Garrote, F., Chaves, F., Orellana, M.P., Martínez-Martínez, L., Calvo, J., Prats, G., Larrosa, M.N., González-Lopez, J.J., López-Cerero, L., Rodríguez-Baño, J. & Pascual, Á. (2011). National survey of *Escherichia coli* causing extraintestinal infections reveals the spread of drug-resistant clonal groups O25b: H4-B2-ST131, O15: H1-D-ST393 and CGA-D-ST69 with high virulence gene content in Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(9), 2011-2021.
- Bonelli, R. R., Moreira, B. M. & Picão, R. C. (2014). Antimicrobial resistance among *Enterobacteriaceae* in South America: history, current dissemination status and associated socioeconomic factors. *Drug Resistance Updates*, 17(1-2), 24-36.
- Bonnet, R., Sampaio, J. L. M., Labia, R., De Champs, C., Sirot, D., Chanal, C. & Sirot, J. (2000). A Novel CTX-M β -Lactamase (CTX-M-8) in Cefotaxime-Resistant *Enterobacteriaceae* Isolated in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(7), 1936-1942.
- Bonomo, R. A. (2017). β -Lactamases: A Focus on Current Challenges. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(1), 1-15.
- Borges, C. A., Tarlton, N. J. & Riley, L. W. (2019). *Escherichia coli* from commercial broiler and backyard chickens share sequence types, antimicrobial resistance profiles, and resistance genes with human extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Foodborne Pathogens and Disease*, 16(12), 813-822.
- Bradford, P. A. (2001). Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews*, 14(4), 933-951.
- Brahmi, S., Dunyach-Rémy, C., Touati, A. & Lavigne, J. P. (2015). CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and the pandemic clone O25b-ST131 isolated from wild fish in Mediterranean Sea. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(3), 18-20.
- Brisse, S., Diancourt, L., Laouénan, C., Vigan, M., Caro, V., Arlet, G., Drioux, L., Leflon-Guibout, V., Mentré, F., Jarlier, V., Nicolas-Chanoine M.H. & Coli β Study Group. (2012). Phylogenetic distribution of CTX-M-and non-extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolates: group B2 isolates, except clone ST131, rarely produce CTX-M enzymes. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(9), 2974-2981.
- Brochet, M., Couvé, E., Zouine, M., Poyart, C. & Glaser, P. (2008). A naturally occurring gene amplification leading to sulfonamide and trimethoprim resistance in *Streptococcus agalactiae*. *Journal of Bacteriology*, 190(2), 672-680.
- Brolund, A., Edquist, P. J., Mäkitalo, B., Olsson-Liljequist, B., Söderblom, T., Wisell, K. T. & Giske, C. G. (2014). Epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Sweden 2007–2011. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(6), 344-352.

- Bush, K. (2018). Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(10), 1-20.
- Bush, K. & Jacoby, G. A. (2010). Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 969-976.
- Bush, K. & Bradford, P. A. (2016). β -Lactams and β -lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(8), 341-82.
- Cai, J. C., Zhang, R., Hu, Y. Y., Zhou, H. W. & Chen, G. X. (2014). Emergence of *Escherichia coli* sequence type 131 isolates producing KPC-2 carbapenemase in China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(2), 1146-1152.
- Calhau, V., Mendes, C., Pena, A., Mendonça, N. & Da Silva, G. J. (2015). Virulence and plasmidic resistance determinants of *Escherichia coli* isolated from municipal and hospital wastewater treatment plants. *Journal of Water and Health*, 13(2), 311-318.
- Campos, A.C.C., Andrade, N.L., Ferdous, M., Chlebowicz, M.A., Santos, C.C., Correal, J.C.D., Lo Ten Foe, J.R., Rosa, A.C.P., Damasco, P.V., Friedrich, A.W. & Rossen, J.W.A. (2018) Comprehensive Molecular Characterization of *Escherichia coli* Isolates from Urine Samples of Hospitalized Patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1-12.
- Campos, A.C.C., Couto, N., da Silva Andrade, N. L., Friedrich, A. W., de Paula Rosa, A. C., Damasco, P.V., Chlebowicz-Fliss, M. A., Rossen, J. W. A. & SOLIDNESS Working Group. (2020). 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*, 310(8), 151453.
- Cantón, R., Alba, J.M.G. & Galán, J.C. (2012) CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Frontiers in Microbiology*, 3, 110.
- Cao, X., Cavaco, L. M., Lv, Y., Li, Y., Zheng, B., Wang, P., Hasman, H., Liu, Y. & Aarestrup, F. M. (2011). Molecular characterization and antimicrobial susceptibility testing of *Escherichia coli* isolates from patients with urinary tract infections in 20 Chinese hospitals. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(7), 2496-2501.
- Carattoli, A. (2009). Resistance plasmid families in *Enterobacteriaceae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(6), 2227-2238.
- Castro, E.M. (2019). Caracterização da resistência a antimicrobianos, genes de virulência e estrutura populacional de amostras clínicas e ambientais de *Escherichia coli* do ST95 e do ST131 isoladas no Estado do Rio de Janeiro. (Projeto de Doutorado em Ciências - Microbiologia) - Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- Cerquetti, M., Giufrè, M., García-Fernández, A., Accogli, M., Fortini, D., Luzzi, I. & Carattoli, A. (2010). Ciprofloxacin-resistant, CTX-M-15-producing *Escherichia coli* ST131 clone in extraintestinal infections in Italy. *Clinical Microbiology and Infection*, 16(10), 1555-1558.
- Chandramohan, L. & Revell, P. A. (2012). Prevalence and molecular characterization of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a pediatric patient population. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(9), 4765-4770.
- Chanoine, M.H.N., Blanco, J., Guibout, V.L., Demarty, R., Alonso, M.P., Caniça, M.M., Park, Y.J., Lavigne, J.P., Pitout, J. & Johnson, J.R. (2008) Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61, 273-281.
- Chen, J. W., Huang, H. H., Chang, S. M., Scaria, J., Chiu, Y. L., Chen, C. M., Ko, W.C. & Wang, J. L. (2020). Antibiotic-resistant *Escherichia coli* and sequence type 131 in fecal colonization in dogs in Taiwan. *Microorganisms*, 8(9), 1439.

- Chen, S. L., Ding, Y., Apisarnthanarak, A., Kalimuddin, S., Archuleta, S., Omar, S. F. S., De, P.P., Koh, T.H., Chew, K.L., Atiya, N., Suwantararat, N., Velayuthan, R.D., Wong, J.G.X. & Lye, D. C. (2019). The higher prevalence of extended spectrum beta-lactamases among *Escherichia coli* ST131 in Southeast Asia is driven by expansion of a single, locally prevalent subclone. *Scientific Reports*, 9(1), 1-14.
- Chen, L. F., Freeman, J. T., Nicholson, B., Keiger, A., Lancaster, S., Joyce, M., Woods, C.W., Cook, E., Adcock, L., Louis, S., Cromer, A.L., Sexton, D.J. & Anderson, D. J. (2014). Widespread dissemination of CTX-M-15 genotype extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among patients presenting to community hospitals in the southeastern United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(2), 1200-1202.
- Chenouf, N. S., Carvalho, I., Messaï, C. R., Ruiz-Ripa, L., Mama, O. M., Titouche, Y., Zitouni, A. & Torres, C. (2021). Extended Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Broiler Liver in the Center of Algeria, with Detection of CTX-M-55 and B2/ST131-CTX-M-15 in *Escherichia coli*. *Microbial Drug Resistance*, 27(2), 268-276.
- Cho, S., Gupta, S. K., McMillan, E. A., Sharma, P., Ramadan, H., Jové, T., Jackson, C.R. & Frye, J. G. (2020). Genomic Analysis of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* from Surface Water in Northeast Georgia, United States: Presence of an ST131 Epidemic Strain Containing *bla*_{CTX-M-15} on a Phage-Like Plasmid. *Microbial Drug Resistance*, 26(5), 447-455.
- Ciesielczuk, H., Doumith, M., Hope, R., Woodford, N. & Wareham, D. W. (2015). Characterization of the extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* ST131 clone among isolates recovered from urinary and bloodstream infections in the United Kingdom. *Journal of Medical Microbiology*, 64(12), 1496-1503.
- Clermont, O., Bonacorsi, S. & Bingen, E. (2000). Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(10), 4555-4558.
- Clermont, O., Dhanji, H., Upton, M., Gibreel, T., Fox, A., Boyd, D., Mulvey, M.R., Nordmann, P., Ruppe, E., Sarthou, J.L., Frank, T., Vimont, S.V., Arlet, G., Branger, C., Woodford, N. & Denamur, E. (2009). Rapid detection of the O25b-ST131 clone of *Escherichia coli* encompassing the CTX-M-15-producing strains. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 64(2), 274-277.
- Clermont, O., Olier, M., Hoede, C., Diancourt, L., Brisse, S., Keroudean, M., Glodt, J., Picard, B., Oswald, E. & Denamur, E. (2011). Animal and human pathogenic *Escherichia coli* strains share common genetic backgrounds. *Infection, Genetics and Evolution*, 11(3), 654-662.
- Clermont, O., Christenson, J.K., Denamur, E. & Gordon, D.M. (2013). The Clermont *Escherichia coli* phylo-typing method revisited: improvement of specificity and detection of new phylogroups. *Environmental Microbiology* 5, 58-65.
- Clinical & Laboratory Standards Institute* (2021). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. M100, 31th ed.
- Chmielarczyk, A., Pobiega, M., Wójkowska-Mach, J., Romaniszyn, D., Adamski, P., Heczko, P. B. & Bulanda, M. (2013). Molecular epidemiology, plasmid analysis, virulence, and resistance of *Escherichia coli* isolated from neonatal intensive care units in Poland. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 76(4), 542-545.
- Chung, H. C., Lai, C. H., Lin, J. N., Huang, C. K., Liang, S. H., Chen, W. F., Shih, Y.C., Lin, H.H. & Wang, J. L. (2012). Bacteremia caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* sequence type ST131 and non-ST131 clones: comparison of demographic data, clinical features, and mortality. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(2), 618-622.
- Coelho, A., Mora, A., Mamani, R., López, C., González-López, J. J., Larrosa, M. N., Quintero-Zarate, J.N, Dahbi, G., Herrera, A., Blanco, J.E., Blanco, M., Alonso, M.P., Prats, G. & Blanco, J. (2011). Spread of *Escherichia coli* O25b: H4-B2-ST131 producing CTX-M-15 and SHV-12 with high virulence gene content in Barcelona (Spain). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(3), 517-526.
- Colomer-Lluch, M., Mora, A., López, C., Mamani, R., Dahbi, G., Marzoa, J., Herrera, A., Viso, S., Blanco, J.E., Blanco, M., Alonso, M.P., Jofre, J., Muniesa, M. & Blanco, J. (2013). Detection of quinolone-resistant

- Escherichia coli* isolates belonging to clonal groups O25b: H4-B2-ST131 and O25b: H4-D-ST69 in raw sewage and river water in Barcelona, Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(4), 758-765.
- Courpon-Claudinon, A., Lefort, A., Panhard, X., Clermont, O., Dornic, Q., Fantin, B., Mentré, F., Wolff, M., Denamur, E. & Branger, C. (2011). Bacteraemia caused by third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* in France: prevalence, molecular epidemiology and clinical features. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(4), 557-565.
- Colmenarejo, C., Hernández-García, M., Muñoz-Rodríguez, J. R., Huertas, N., Navarro, F. J., Mateo, A. B., Pellejero, E.M., Illescas, S., Vidal, M.D. & Del Campo, R. (2020). Prevalence and risks factors associated with ESBL-producing faecal carriage in a single long-term-care facility in Spain: emergence of CTX-M-24-and CTX-M-27-producing *Escherichia coli* ST131-H 30R. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(9), 2480-2484.
- Colpan, A., Johnston, B., Porter, S., Clabots, C., Anway, R., Thao, L., Kuskowski, M.A., Tchesnokova, V., Sokurenko, E.V., Johnson, J.R. & VICTORY Investigators. (2013). *Escherichia coli* Sequence type 131 (ST131) subclone H30 as an emergent multidrug-resistant pathogen among US veterans. *Clinical Infectious Diseases*, 57(9), 1256-1265.
- Concia, E., Bragantini, D. & Mazzaferri, F. (2017). Clinical evaluation of guidelines and therapeutic approaches in multi drug-resistant urinary tract infections. *Journal of Chemotherapy*, 29(1), 19-28.
- Coque, T. M., Novais, Â., Carattoli, A., Poirel, L., Pitout, J., Peixe, L., Baquero, F., Cantón, R. & Nordmann, P. (2008). Dissemination of clonally related *Escherichia coli* strains expressing extended-spectrum β -lactamase CTX-M-15. *Emerging Infectious Diseases*, 14(2), 195.
- Correal, J. C. D., de Oliveira Sant'Anna, L., Carvalho, A. F. C., de Carvalho Seraphim, C. P. A., Mendes, G. B., de Souza, G. H., Rioja, S.S., Castro, E.A.R., Jr, R.H., Rosa, A.C.P., Mattos-Guaraldi, A.L., Pereira, J.A.A. & Damasco, P. V. (2014). Trimethoprim-sulfamethoxazole and fluoroquinolones resistant *Escherichia coli* in community-acquired and nosocomial urinary tract infections in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Infectious Diseases and Therapy*, 2(6), 6-10.
- Cortés, P., Blanc, V., Mora, A., Dahbi, G., Blanco, J. E., Blanco, M., López, C., Andreu, A., Navarro, F., Alonso, M.P., Bou, G., Blanco, J. & Llagostera, M. (2010). Isolation and characterization of potentially pathogenic antimicrobial-resistant *Escherichia coli* strains from chicken and pig farms in Spain. *Applied and Environmental Microbiology*, 76(9), 2799-2805.
- Courtice, R., Sniatynski, M. & Rubin, J. E. (2021). Characterization of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* causing urinary tract infections in dogs: Passive surveillance in Saskatchewan, Canada 2014 to 2018. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(3), 1389-1396.
- Croxall, G., Hale, J., Weston, V., Manning, G., Cheetham, P., Achtman, M. & McNally, A. (2011). Molecular epidemiology of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolates from a regional cohort of elderly patients highlights the prevalence of ST131 strains with increased antimicrobial resistance in both community and hospital care settings. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(11), 2501-2508.
- da-Silva, A. P. S., de Sousa, V. S., de Araújo Longo, L. G., Caldera, S., Baltazar, I. C. L., Bonelli, R. R., Santoro-Lopes, G., Riley, L.W. & Moreira, B. M. (2020). Prevalence of fluoroquinolone-resistant and broad-spectrum cephalosporin-resistant community-acquired urinary tract infections in Rio de Janeiro: Impact of *Escherichia coli* genotypes ST69 and ST131. *Infection, Genetics and Evolution*, 85, 104452.
- Dadgostar, P. (2019). Antimicrobial resistance: implications and costs. *Infection and Drug Resistance*, 12, 3903-3910.
- Daga, A.P., Koga, V.L., Soncini, J.G.M., Matos, C.M., Perugini, M.R.E., Pelisson, M., Kobayashi, R.K.T. & Vespero, E.C. (2019) *Escherichia coli* Bloodstream Infections in Patients at a University Hospital: Virulence Factors and Clinical Characteristics. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 191.
- Dahbi, G., Mora, A., López, C., Alonso, M. P., Mamani, R., Marzoa, J., Coira, A., García-Garrote, F., Pita, J.M., Velasco, D., Herrera, A., Viso, S., Blanco, J.E., Blanco, M. & Blanco, J. (2013). Emergence of new variants of

ST131 clonal group among extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamases. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 42(4), 347-351.

Dahbi, G., Mora, A., Mamani, R., López, C., Alonso, M. P., Marzoa, J., Blanco, M., Herrera, A., Viso, S., García-Garrote, F., Tchesnokova, V., Billig, M., Cruz, F., Toro, M., González-López, J.J., Prats, G., Chaves, F., Martínez-Martínez, L. & Blanco, J. (2014). Molecular epidemiology and virulence of *Escherichia coli* O16: H5-ST131: comparison with H30 and H30-Rx subclones of O25b: H4-ST131. *International Journal of Medical Microbiology*, 304(8), 1247-1257.

Dahmen, S., Haenni, M., Châtre, P. & Madec, J. Y. (2013). Characterization of *bla*_{CTX-M} IncFII plasmids and clones of *Escherichia coli* from pets in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(12), 2797-2801.

Dallenne, C., Da Costa, A., Decré, D., Favier, C. & Arlet, G. (2010). Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important β -lactamases in *Enterobacteriaceae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(3), 490-495.

Dashti, A. A., Vali, L., El-Shazly, S. & Jadaon, M. M. (2014). The characterization and antibiotic resistance profiles of clinical *Escherichia coli* O25b-B2-ST131 isolates in Kuwait. *BMC Microbiology*, 14(1), 1-9.

Davies, J. & Davies, D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74(3), 417-433.

Decano, A. G. & Downing, T. (2019). An *Escherichia coli* ST131 pangenome atlas reveals population structure and evolution across 4,071 isolates. *Scientific Reports*, 9(1), 1-13.

Denisuk, A. J., Lagacé-Wiens, P. R., Pitout, J. D., Mulvey, M. R., Simner, P. J., Taylor, F., Karlowsky, J.A., Hoban, D.J., Adam, H.J., Zhanel, G.G., on behalf of the Canadian Antimicrobial Resistance Alliance (CARA) (2013). Molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-, AmpC β -lactamase- and carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from Canadian hospitals over a 5 year period: CANWARD 2007–11. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(suppl_1), 57-65.

Dhanji, H., Doumith, M., Rooney, P. J., O'Leary, M. C., Loughrey, A. C., Hope, R., Woodford, N. & Livermore, D. M. (2011a). Molecular epidemiology of fluoroquinolone-resistant ST131 *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum β -lactamases in nursing homes in Belfast, UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(2), 297-303.

Dhanji, H., Murphy, N. M., Akhigbe, C., Doumith, M., Hope, R., Livermore, D. M., & Woodford, N. (2011b). Isolation of fluoroquinolone-resistant O25b: H4-ST131 *Escherichia coli* with CTX-M-14 extended-spectrum β -lactamase from UK river water. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(3), 512-516.

Dhanji, H., Patel, R., Wall, R., Doumith, M., Patel, B., Hope, R., Livermore, D.M. & Woodford, N. (2011c). Variation in the genetic environments of *bla*_{CTX-M-15} in *Escherichia coli* from the faeces of travellers returning to the United Kingdom. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(5), 1005-1012.

Dhillon, S. (2018). Meropenem/vaborbactam: a review in complicated urinary tract infections. *Drugs*, 78(12), 1259-1270.

Dias, R. C., Marangoni, D. V., Smith, S. P., Alves, E. M., Pellegrino, F. L., Riley, L. W. & Moreira, B. M. (2009). Clonal composition of *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infections in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Microbial Drug Resistance*, 15(4), 303-308.

Dias, R. C., Moreira, B. M. & Riley, L. W. (2010). Use of *fimH* single-nucleotide polymorphisms for strain typing of clinical isolates of *Escherichia coli* for epidemiologic investigation. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(2), 483-488.

Díaz-Jiménez, D., García-Meniño, I., Fernández, J., García, V. & Mora, A. (2020). Chicken and turkey meat: Consumer exposure to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* including *mcr*-carriers, uropathogenic *E. coli* and high-risk lineages such as ST131. *International Journal of Food Microbiology*, 331, 108750.

- Díaz, M. A., Hernández-Bello, J. R., Rodríguez-Baño, J., Martínez-Martínez, L., Calvo, J., Blanco, J., Pacual, A. & Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH) (2010). Diversity of *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum β -lactamases in Spain: second nationwide study. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(8), 2840-2845.
- Dimou, V., Dhanji, H., Pike, R., Livermore, D. M. & Woodford, N. (2012). Characterization of *Enterobacteriaceae* producing OXA-48-like carbapenemases in the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(7), 1660-1665.
- Dimude, J. U. & Amyes, S. G. (2013). Molecular diversity associated with the dissemination of CTX-M-15 beta-lactamase gene in blood culture isolates of *Escherichia coli* from Edinburgh. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 45(1), 32-37.
- Doi, Y., Park, Y. S., Rivera, J. I., Adams-Haduch, J. M., Hingwe, A., Sordillo, E. M., Lewis, J.S., Howard, W.J., Johnson, L.E., Polsky, B., Jorgensen, J.H., Richter, S.S., Shutt, K.A. & Paterson, D. L. (2013). Community-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 56(5), 641-648.
- Dolejska, M., Brhelova, E., Dobiasova, H., Krivdova, J., Jurankova, J., Sevcikova, A., Dubska L., Literak, I., Cizek, A., Vavrina, M., Kutnikova, L. & Sterba, J. (2012). Dissemination of IncFIIK-type plasmids in multiresistant CTX-M-15-producing *Enterobacteriaceae* isolates from children in hospital paediatric oncology wards. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40(6), 510-515.
- Dolejska, M., Frolkova, P., Florek, M., Jamborova, I., Purgertova, M., Kutilova, I., Cizek, A., Guenther, S. & Literak, I. (2011). CTX-M-15-producing *Escherichia coli* clone B2-O25b-ST131 and *Klebsiella* spp. isolates in municipal wastewater treatment plant effluents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(12), 2784-2790.
- Donk, V.D.C.F., Bovenkamp, V.D.J. H., De Brauwer, E. I., De Mol, P., Feldhoff, K. H., Kalka-Moll, W. M., Nys, S., Thoelen, I., Trienekens, T.A.M. & Stobberingh, E. E. (2012). Antimicrobial resistance and spread of multi drug resistant *Escherichia coli* isolates collected from nine urology services in the Euregion Meuse-Rhine. *Plos One*, 7(10), 47707.
- Doumith, M., Day, M., Ciesielczuk, H., Hope, R., Underwood, A., Reynolds, R., Wain, J., Livermore, D.M. & Woodford, N. (2015). Rapid identification of major *Escherichia coli* sequence types causing urinary tract and bloodstream infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(1), 160.
- Dropa, M., Lincopan, N., Balsalobre, L. C., Oliveira, D. E., Moura, R. A., Fernandes, M. R., Silva, Q.M., Matté, G.R., Sato, M.I.Z. & Matté, M. H. (2016). Genetic background of novel sequence types of CTX-M-8-and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from public wastewater treatment plants in São Paulo, Brazil. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(5), 4953-4958.
- Du, X., Huang, J., Wang, D., Zhu, Y., Lv, H. & Li, X. (2020). Whole genome sequence of an *Escherichia coli* ST131 strain isolated from a patient with bloodstream infection in China co-harboring *blaKPC-2*, *blaCTX-M-3*, *blaCTX-M-14*, *qnrS1*, *aac* (3)-IIa and *aac* (6')-Ib-cr genes. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 22, 700-702.
- Dziri, O., Dziri, R., Maraoub, A. & Chouchani, C. (2020). Characterization of O25b-ST131 *Escherichia coli* clone producing CTX-M-15, DHA-4, and CMY-42 in urinary tract infections in a Tunisian island. *Microbial Drug Resistance*, 26(7), 741-746.
- Eichenberger, E. M. & Thaden, J. T. (2019). Epidemiology and mechanisms of resistance of extensively drug resistant Gram-negative bacteria. *Antibiotics*, 8(2), 37.
- Elsas, J.D.V., Semenov, A.V., Costa, R. & Trevors, J.T. (2011) Survival of *Escherichia coli* in the environment: fundamental and public health aspects. *The ISME Journal*, 5(2), 173-83.
- Ender, P. T., Gajanana, D., Johnston, B., Clabots, C., Tamarkin, F. J. & Johnson, J. R. (2009). Transmission of an extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (sequence type ST131) strain between a father

and daughter resulting in septic shock and emphysematous pyelonephritis. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(11), 3780-3782.

Enoch, D. A., Brown, F., Sismey, A. W., Mlangeni, D. A., Curran, M. D., Karas, J. A., Cone, D.B., Aliyu, S.H., Dhanji, H., Doumith, M., Maharjan, S., Meunier, D. & Woodford, N. (2012). Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a UK district hospital; an observational study. *Journal of Hospital Infection*, 81(4), 270-277.

Ewers, C., Grobbel, M., Stamm, I., Kopp, P. A., Diehl, I., Semmler, T., Fruth, A., Beutlich, J., Guerra, B., Wieler, L.H. & Guenther, S. (2010). Emergence of human pandemic O25: H4-ST131 CTX-M-15 extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* among companion animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(4), 651-660.

Fam, N., Leflon-Guibout, V., Fouad, S., Aboul-Fadl, L., Marcon, E., Desouky, D., El-Defrawy, I., Abou-Aitta, A., Klena, J. & Nicolas-Chanoine, M. H. (2011). CTX-M-15-producing *Escherichia coli* clinical isolates in Cairo (Egypt), including isolates of clonal complex ST10 and clones ST131, ST73, and ST405 in both community and hospital settings. *Microbial Drug Resistance*, 17(1), 67-73.

Ferjani, S., Saidani, M., Ennigrou, S., Hsairi, M., Slim, A. F. & Boubaker, I. B. B. (2014). Multidrug resistance and high virulence genotype in uropathogenic *Escherichia coli* due to diffusion of ST131 clonal group producing CTX-M-15: an emerging problem in a Tunisian hospital. *Folia Microbiologica*, 59(3), 257-262.

Fernández, J., Montero, I., Fleites, A. & Rodicio, M. R. (2014). Cluster of *Escherichia coli* isolates producing a plasmid-mediated OXA-48 β -lactamase in a Spanish hospital in 2012. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(9), 3414-3417.

Fernández-Romero, N., Romero-Gómez, M. P., Gómez-Gil, M. R. & Mingorance, J. (2011). Epidemic population structure of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* determined by single nucleotide polymorphism pyrosequencing. *Infection, Genetics and Evolution*, 11(7), 1655-1663.

Findlay, J., Gould, V. C., North, P., Bowker, K. E., Williams, M. O., MacGowan, A. P. & Avison, M. B. (2020). Characterization of cefotaxime-resistant urinary *Escherichia coli* from primary care in South-West England 2017–18. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(1), 65-71.

Flament-Simon, S. C., García, V., Duprilot, M., Mayer, N., Alonso, M. P., García-Meniño, I., Blanco, J.E., Blanco, M., Nicolas-Chanoine, M.H. & Blanco, J. (2020). High prevalence of ST131 subclades C2-H30Rx and C1-M27 among extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* causing human extraintestinal infections in patients from two hospitals of Spain and France during 2015. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 125.

Foxman, B. (2010). The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*, 7(12), 653-660.

Giammanco, A., Calà, C., Fasciana, T. & Dowzicky, M. J. (2017). Global assessment of the activity of tigecycline against multidrug-resistant Gram-negative pathogens between 2004 and 2014 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *MSphere*, 2(1).

Gibreel, T. M., Dodgson, A. R., Cheesbrough, J., Fox, A. J., Bolton, F. J. & Upton, M. (2012). Population structure, virulence potential and antibiotic susceptibility of uropathogenic *Escherichia coli* from Northwest England. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(2), 346-356.

Giuffrè, M., Cipolla, D., Bonura, C., Geraci, D. M., Aleo, A., Di Noto, S., Nociforo, F., Corsello, G. & Mammina, C. (2013). Outbreak of colonizations by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* sequence type 131 in a neonatal intensive care unit, Italy. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 2(1), 1-7.

Giufre, M., Graziani, C., Accogli, M., Luzzi, I., Busani, L. & Cerquetti, M. (2012). *Escherichia coli* of human and avian origin: detection of clonal groups associated with fluoroquinolone and multidrug resistance in Italy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(4), 860-867.

- Gqunta, K. & Govender, S. (2015). Characterization of ESBL-producing *Escherichia coli* ST131 isolates from Port Elizabeth. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 81(1), 44-46.
- Guenther, S., Grobbel, M., Beutlich, J., Guerra, B., Ulrich, R. G., Wieler, L. H. & Ewers, C. (2010). Detection of pandemic B2-O25-ST131 *Escherichia coli* harbouring the CTX-M-9 extended-spectrum β -lactamase type in a feral urban brown rat (*Rattus norvegicus*). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(3), 582-584.
- Guillard, T., Bertrand, X., de Champs, C., Cholley, P., Bajolet, O. & Gbaguidi-Haore, H. (2014). *aac* (6')-Ib-cr is the major plasmid-mediated quinolone resistance determinant in extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in eastern France. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2(2), 111-113.
- Ha, Y. E., Kang, C. I., Cha, M. K., Park, S. Y., Wi, Y. M., Chung, D. R., Peck, K.R., Lee, N.Y. & Song, J. H. (2013). Epidemiology and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with cancer. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 42(5), 403-409.
- Habeeb, M. A., Haque, A., Iversen, A. & Giske, C. G. (2014). Occurrence of virulence genes, 16S rRNA methylases, and plasmid-mediated quinolone resistance genes in CTX-M-producing *Escherichia coli* from Pakistan. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 33(3), 399-409.
- Haenni, M., Saras, E., Métayer, V., Médaille, C. & Madec, J. Y. (2014). High prevalence of *bla*CTX-M-1/Inc11/ST3 and *bla*CMY-2/Inc11/ST2 plasmids in healthy urban dogs in France. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(9), 5358-5362.
- Hall, J. P., Brockhurst, M. A. & Harrison, E. (2017). Sampling the mobile gene pool: innovation via horizontal gene transfer in bacteria. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 372(1735), 20160424.
- Hall, R. M. (2012). Integrons and gene cassettes: hotspots of diversity in bacterial genomes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1267(1), 71-78.
- Hammami, S., Saidani, M., Ferjeni, S., Aissa, I., Slim, A. & Boutiba-Ben Boubaker, I. (2013). Characterization of extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections in Tunisia. *Microbial Drug Resistance*, 19(3), 231-236.
- Harada, K., Nakai, Y. & Kataoka, Y. (2012). Mechanisms of resistance to cephalosporin and emergence of O25b-ST131 clone harboring CTX-M-27 β -lactamase in extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* from dogs and cats in Japan. *Microbiology and Immunology*, 56(7), 480-485.
- He, S., Hickman, A. B., Varani, A. M., Siguier, P., Chandler, M., Dekker, J. P. & Dyda, F. (2015). Insertion sequence IS26 reorganizes plasmids in clinically isolated multidrug-resistant bacteria by replicative transposition. *MBio*, 6(3).
- Helldal, L., Karami, N., Florén, K., Welinder-Olsson, C., Moore, E. R. & Åhrén, C. (2013). Shift of CTX-M genotypes has determined the increased prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in south-western Sweden. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(2), 87-90.
- Hansen, F., Olsen, S. S., Heltberg, O., Justesen, U. S., Fuglsang-Damgaard, D., Knudsen, J. D. & Hammerum, A. M. (2014). Characterization of third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* from bloodstream infections in Denmark. *Microbial Drug Resistance*, 20(4), 316-324.
- Hasan, B., Melhus, Å., Sandegren, L., Alam, M. & Olsen, B. (2014). The gull (*Chroicocephalus brunnicephalus*) as an environmental bioindicator and reservoir for antibiotic resistance on the coastlines of the Bay of Bengal. *Microbial Drug Resistance*, 20(5), 466-471.
- Heiden, S. E., Kurz, M. S., Bohnert, J., Bayingana, C., Ndoli, J. M., Sendegeya, A., Gahutu, J.B., Eger, E., Mockenhaupt, F.P. & Schaufler, K. (2020). Flies from a tertiary hospital in Rwanda carry multidrug-resistant Gram-negative pathogens including extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* sequence type 131. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 9(1), 1-4.

- Hernandez, J., Bonnedahl, J., Eliasson, I., Wallensten, A., Comstedt, P., Johansson, A., Granholm, S., Melhus, A., Olsen, B. & Drobni, M. (2010). Globally disseminated human pathogenic *Escherichia coli* of O25b-ST131 clone, harbouring *bla*CTX-M-15, found in Glaucous-winged gull at remote Commander Islands, Russia. *Environmental Microbiology Reports*, 2(2), 329-332.
- Hernández-García, M., Sánchez-López, J., Martínez-García, L., Becerra-Aparicio, F., Morosini, M. I., Ruiz-Garbajosa, P. & Cantón, R. (2021). Emergence of the New KPC-49 Variant Conferring an ESBL Phenotype with Resistance to Ceftazidime-Avibactam in the ST131-H30R1 *Escherichia coli* High-Risk Clone. *Pathogens*, 10(1), 67.
- Hilty, M., Betsch, B. Y., Bögli-Stuber, K., Heiniger, N., Stadler, M., Küffer, M., Kronenberg, A., Rohrer, C., Aebi, S., Endimiani, A., Droz, S. & Mühlemann, K. (2012). Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in the tertiary care hospital and the household setting. *Clinical Infectious Diseases*, 55(7), 967-975.
- Hirai, I., Fukui, N., Taguchi, M., Yamauchi, K., Nakamura, T., Okano, S. & Yamamoto, Y. (2013). Detection of chromosomal *bla*CTX-M-15 in *Escherichia coli* O25b-B2-ST131 isolates from the Kinki region of Japan. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 42(6), 500-506.
- Ho, P. L., Chu, Y. P. S., Lo, W. U., Chow, K. H., Law, P. Y., Tse, C. W. S., Ng, T.K., Cheng, V.C.C. & Que, T. L. (2015)a. High prevalence of *Escherichia coli* sequence type 131 among antimicrobial-resistant *E. coli* isolates from geriatric patients. *Journal of Medical Microbiology*, 64(3), 243-247.
- Ho, P. L., Lo, W. U., Lai, E. L., Law, P. Y., Leung, S. M., Wang, Y. & Chow, K. H. (2015)b. Clonal diversity of CTX-M-producing, multidrug-resistant *Escherichia coli* from rodents. *Journal of Medical Microbiology*, 64(2), 185-190.
- Ho, P. L., Yeung, M. K., Lo, W. U., Tse, H., Li, Z., Lai, E. L., Chow, K.H., To, K.K. & Yam, W. C. (2012). Predominance of pHK01-like incompatibility group FII plasmids encoding CTX-M-14 among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Hong Kong, 1996–2008. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 73(2), 182-186.
- Hooban, B., Fitzhenry, K., Cahill, N., Joyce, A., O'Connor, L., Bray, J. E., Brisse, S., Passet, V., Syed, R.A., Cormican, M. & Morris, D. (2021). A Point Prevalence Survey of Antibiotic Resistance in the Irish Environment, 2018–2019. *Environment International*, 152, 106466.
- Hooper, D. C. & Jacoby, G. A. (2016). Topoisomerase inhibitors: fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(9), 025320.
- Hristea, A., Olaru, I. D., Adams-Sapper, S. & Riley, L. W. (2015). Characterization of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from bloodstream infections in three hospitals in Bucharest, Romania: a preliminary study. *Infectious Diseases*, 47(1), 46-51.
- Hu, F., O'Hara, J. A., Rivera, J. I. & Doi, Y. (2014). Molecular features of community-associated extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(11), 6953-6957.
- Hu, Y. Y., Cai, J. C., Zhou, H. W., Chi, D., Zhang, X. F., Chen, W. L., Zhang, R. & Chen, G. X. (2013). Molecular typing of CTX-M-producing *Escherichia coli* isolates from environmental water, swine feces, specimens from healthy humans, and human patients. *Applied and Environmental Microbiology*, 79(19), 5988-5996.
- Huang, Y. H., Kuan, N. L. & Yeh, K. S. (2020). Characteristics of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* From Dogs and Cats Admitted to a Veterinary Teaching Hospital in Taipei, Taiwan From 2014 to 2017. *Frontiers in Veterinary Science*, 7.

- Humeniuk, C., Arlet, G., Gautier, V., Grimont, P., Labia, R. & Philippon, A. (2002). Beta-lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(9), 3045-3049.
- Hussain, A., Ewers, C., Nandanwar, N., Guenther, S., Jadhav, S., Wieler, L. H., & Ahmed, N. (2012). Multiresistant uropathogenic *Escherichia coli* from a region in India where urinary tract infections are endemic: genotypic and phenotypic characteristics of sequence type 131 isolates of the CTX-M-15 extended-spectrum- β -lactamase-producing lineage. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(12), 6358-6365.
- Hussain, A., Ranjan, A., Nandanwar, N., Babbar, A., Jadhav, S. & Ahmed, N. (2014). Genotypic and phenotypic profiles of *Escherichia coli* isolates belonging to clinical sequence type 131 (ST131), clinical non-ST131, and fecal non-ST131 lineages from India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(12), 7240-7249.
- Ilyas, S., Rasool, M. H., Arshed, M. J., Qamar, M. U., Aslam, B., Almatroudi, A. & Khurshid, M. (2021). The *Escherichia coli* Sequence Type 131 Harboring Extended-Spectrum Beta-Lactamases and Carbapenemases Genes from Poultry Birds. *Infection and Drug Resistance*, 14, 805.
- Inwezerua, C., Mendonça, N., Calhau, V., Domingues, S., Adeleke, O. E. & Da Silva, G. J. (2014). Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in human and bovine isolates of *Escherichia coli* from Oyo state, Nigeria. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 8(06), 774-779.
- Izdebski, R., Baraniak, A., Fiett, J., Adler, A., Kazma, M., Salomon, J., Lawrence, C., Rossini, A., Salvia, A., Samsó, J.V., Fierro, J., Paul, M., Lerman, Y., Malhotra-Kumar, S., Lammens, C., Goossens, H., Hryniewicz, W., Brun-Buisson, C., Carmeli, Y. & Gniadkowski, M. (2013). Clonal structure, extended-spectrum β -lactamases, and acquired AmpC-type cephalosporinases of *Escherichia coli* populations colonizing patients in rehabilitation centers in four countries. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(1), 309-316.
- Jadhav, S., Hussain, A., Devi, S., Kumar, A., Parveen, S., Gandham, N., Wieler, L.H., Ewers, C. & Ahmed, N. (2011). Virulence characteristics and genetic affinities of multiple drug resistant uropathogenic *Escherichia coli* from a semi urban locality in India. *PLoS One*, 6(3), 18063.
- Jafari, A., Falahatkar, S., Delpasand, K., Sabati, H. & Sedigh Ebrahim-Saraie, H. (2020). Emergence of *Escherichia coli* ST131 causing urinary tract infection in Western Asia: a systematic review and meta-analysis. *Microbial Drug Resistance*, 26(11), 1357-1364.
- Jamborova, I., Dolejska, M., Vojtech, J., Guenther, S., Uricariu, R., Drozdowska, J., Papousek, I., Pasekova, K., Meissner, W., Hordowski, J., Cizek, A. & Literak, I. (2015). Plasmid-mediated resistance to cephalosporins and fluoroquinolones in various *Escherichia coli* sequence types isolated from rooks wintering in Europe. *Applied and Environmental Microbiology*, 81(2), 648-657.
- Jeong, S. H., Lee, K. M., Lee, J., Bae, I. K., Kim, J. S., Kim, H. S. & Song, W. (2015). Clonal and horizontal spread of the *bla*_{OXA-232} gene among *Enterobacteriaceae* in a Korean hospital. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 82(1), 70-72.
- Johnson, J. R. & Stell, A. L. (2000). Extended virulence genotypes of *Escherichia coli* strains from patients with urosepsis in relation to phylogeny and host compromise. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(1), 261-272.
- Johnson, J. R., Delavari, P., Kuskowski, M. & Stell, A. L. (2001). Phylogenetic distribution of extraintestinal virulence-associated traits in *Escherichia coli*. *The Journal of Infectious Diseases*, 183(1), 78-88.
- Johnson, J. R., Menard, M., Johnston, B., Kuskowski, M. A., Nichol, K. & Zhanel, G. G. (2009). Epidemic clonal groups of *Escherichia coli* as a cause of antimicrobial-resistant urinary tract infections in Canada, 2002 to 2004. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(7), 2733-2739.
- Johnson, J. R., Johnston, B., Clabots, C., Kuskowski, M. A., Pendyala, S., DebRoy, C., Nowicki, B. & Rice, J. (2010). *Escherichia coli* sequence type ST131 as an emerging fluoroquinolone-resistant uropathogen among renal transplant recipients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(1), 546-550.

- Johnson, J.R., Tchesnokova, V., Johnston, B., Clabots, C., Roberts, P.L., Billig, M., Riddell, K., Rogers, P., Qin, X., Wu, S.B., Price, L.B., Aziz, M., Chanoine, M.H.N., DebRoy, C., Robicsek, A., Hansen, G., Urban, C., Platell, J., Trott, D.J., Zhanel, G., Weissman, S.J., Cookson, B.T., Fang, F.C., Limaye, A.P., Scholes, D., Chattopadhyay, S., Hooper, D.C. & Sokurenko, E.V. (2013) Abrupt Emergence of a Single Dominant Multidrug-Resistant Strain of *Escherichia coli*. *The Journal of Infectious Diseases*, 28, 207-919.
- Johnson, J. R., Urban, C., Weissman, S. J., Jorgensen, J. H., Lewis, J. S., Hansen, G., Johnston, B.D., Clabots, C., Kuskowski, M.A. & AMERECUS Investigators. (2012). Molecular epidemiological analysis of *Escherichia coli* sequence type ST131 (O25: H4) and *bla*_{CTX-M-15} among extended-spectrum- β -lactamase-producing *E. coli* from the United States, 2000 to 2009. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(5), 2364-2370.
- Johnson, T. J., Danzeisen, J. L., Youmans, B., Case, K., Llop, K., Munoz-Aguayo, J., Figueroa, C.F., Aziz, M., Stoesser, N., Sokurenko, E., Price, L.B. & Johnson, J. R. (2016). Separate F-type plasmids have shaped the evolution of the H30 subclone of *Escherichia coli* sequence type 131. *MSphere*, 1(4).
- Jouini, A., Ben Slama, K., Vinué, L., Ruiz, E., Saenz, Y., Somalo, S., Klibi, N., Zarazaga, M., Moussa, M.B., Boudabous, A. & Torres, C. (2010). Detection of unrelated *Escherichia coli* strains harboring genes of CTX-M-15, OXA-1, and AAC (6')-Ib-cr enzymes in a Tunisian hospital and characterization of their integrons and virulence factors. *Journal of Chemotherapy*, 22(5), 318-323.
- Kalantar-Neyestanaki, D., Mansouri, S., Ghahraman, M. R. K., Tabatabaeifar, F. & Hashemizadeh, Z. (2020). Dissemination of different sequence types lineages harboring *bla*_{CTX-M-15} among uropathogenic *Escherichia coli* in Kerman, Iran. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23(12), 1551.
- Karfunkel, D., Carmeli, Y., Chmelnitsky, I., Kotlovsky, T. & Navon-Venezia, S. (2013). The emergence and dissemination of CTX-M-producing *Escherichia coli* sequence type 131 causing community-onset bacteremia in Israel. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 32(4), 513-521.
- Kang, C. I., Cha, M. K., Kim, S. H., Ko, K. S., Wi, Y. M., Chung, D. R., Peck, K.R., Lee, N.Y. & Song, J. H. (2013). Clinical and molecular epidemiology of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* over a 6-year period. *Journal of Korean Medical Science*, 28(7), 998.
- Kaper, J., Nataro, J. & Mobley, H. (2004) Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology*, 2, 123-140.
- Kawamura, K., Goto, K., Nakane, K. & Arakawa, Y. (2014). Molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamases and *Escherichia coli* isolated from retail foods including chicken meat in Japan. *Foodborne Pathogens and Disease*, 11(2), 104-110.
- Kidsley, A. K., White, R. T., Beatson, S. A., Saputra, S., Schembri, M. A., Gordon, D., Johnson, J.R., O'Dea, M., Mollinger, J.L., Abraham, S. & Trott, D. J. (2020). Companion animals are spillover hosts of the multidrug-resistant human extraintestinal *Escherichia coli* pandemic clones ST131 and ST1193. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1968.
- Kim, B., Kim, J., Seo, M. R., Wie, S. H., Cho, Y. K., Lim, S. K., Lee, J.S., Kwon, K.T., Lee, H., Cheong, H.J., Park, D.W., Ryu, S.Y., Chung, M.H., Ki, M. & Pai, H. (2013). Clinical characteristics of community-acquired acute pyelonephritis caused by ESBL-producing pathogens in South Korea. *Infection*, 41(3), 603-612.
- Kim, B., Seo, M. R., Kim, J., Kim, Y., Wie, S. H., Ki, M., Cho, Y.K., Lim, S., Lee, J.S., Kwon, K.T., Lee, H., Cheong, H.J., Park, D.W., Ryu, S.Y., Chung, M.H. & Pai, H. (2020). Molecular epidemiology of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections in Korea. *Infection & Chemotherapy*, 52(2), 194.
- Kim, J., Bae, I. K., Jeong, S. H., Chang, C. L., Lee, C. H. & Lee, K. (2011). Characterization of IncF plasmids carrying the *bla*_{CTX-M-14} gene in clinical isolates of *Escherichia coli* from Korea. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(6), 1263-1268.
- Kidsley, A. K., White, R. T., Beatson, S. A., Saputra, S., Schembri, M. A., Gordon, D., Johnson, J.R., O'Dea, M., Mollinger, J.L., Abraham, S. & Trott, D. J. (2020). Companion animals are spillover hosts of the multidrug-

- resistant human extraintestinal *Escherichia coli* pandemic clones ST131 and ST1193. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1968.
- Kondratyeva, K., Salmon-Divon, M. & Navon-Venezia, S. (2020). Meta-analysis of Pandemic *Escherichia coli* ST131 Plasmidome Proves Restricted Plasmid-clade Associations. *Scientific Reports*, 10(1), 1-11.
- Lahlaoui, H. & Moussa, M. B. (2011). CTX-M-14 type β -Lactamase producing *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients in Tunisia. *Apmis*, 119(11), 759-761.
- Lau, S. H., Reddy, S., Cheesbrough, J., Bolton, F. J., Willshaw, G., Cheasty, T., Fox, A.J. & Upton, M. (2008). Major uropathogenic *Escherichia coli* strain isolated in the northwest of England identified by *multilocus sequence typing*. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(3), 1076-1080.
- Lau, S. H., Kaufmann, M. E., Livermore, D. M., Woodford, N., Willshaw, G. A., Cheasty, T., Stamper, K., Reddy, S., Cheesbrough, J., Bolton, F.J., Fox, A.J. & Upton, M. (2008). UK epidemic *Escherichia coli* strains A–E, with CTX-M-15 β -lactamase, all belong to the international O25: H4-ST131 clone. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(6), 1241-1244.
- Lee, M. Y., Choi, H. J., Choi, J. Y., Song, M., Song, Y., Kim, S. W., Chang, H.H., Jung, S.I., Kim, Y.S, Ki, H.K., Son, J.S., Kwon, K.T., Heo, S.T., Yeom, J.S., Shin, S.Y., Chung, D.R., Peck, K.R., Song, J.H. & Ko, K. S. (2010). Dissemination of ST131 and ST393 community-onset, ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* clones causing urinary tract infections in Korea. *Journal of Infection*, 60(2), 146-153.
- Leflon-Guibout, V., Blanco, J., Amaqdouf, K., Mora, A., Guize, L. & Nicolas-Chanoine, M. H. (2008). Absence of CTX-M enzymes but high prevalence of clones, including clone ST131, among fecal *Escherichia coli* isolates from healthy subjects living in the area of Paris, France. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(12), 3900-3905.
- Levy, S. B. & Marshall, B. (2004). Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Medicine*, 10(12), 122-129.
- Li, B., Sun, J. Y., Liu, Q. Z., Han, L. Z., Huang, X. H. & Ni, Y. X. (2011). High prevalence of CTX-M β -lactamases in faecal *Escherichia coli* strains from healthy humans in Fuzhou, China. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 43(3), 170-174.
- Li, S., Zhu, Z. C., Wang, L., Zhou, Y. F., Tang, Y. J. & Miao, Z. M. (2015). Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in spring waters. *Letters in Applied Microbiology*, 61(6), 544-548.
- Loncaric, I., Mistic, D., Szostak, M. P., Künzel, F., Schäfer-Somi, S. & Spargser, J. (2020). Broad-spectrum cephalosporin-resistant and/or fluoroquinolone-resistant *Enterobacterales* associated with canine and feline urogenital infections. *Antibiotics*, 9(7), 387.
- Longo, L.G.A. (2017) Investigação da relação entre virulência e resistência a ciprofloxacina em amostras clínicas de *Escherichia coli*. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas - Microbiologia) - Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- Lopes, R., Furlan, J. P. R., Dos Santos, L. D. R., Gallo, I. F. L. & Stehling, E. G. (2021). Colistin-Resistant *mcr-1*-Positive *Escherichia coli* ST131-H22 Carrying *bla*_{CTX-M-15} and *qnrB19* in Agricultural Soil. *Frontiers in Microbiology*, 12, 753.
- Louka, C., Ravensbergen, S. J., Ott, A., Zhou, X., García-Cobos, S., Friedrich, A. W., Pournaras, S., Rosema, S., Rossen, J.W., Stienstra, Y. & Bathoorn, E. (2021). Predominance of CTX-M-15-producing ST131 strains among ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from asylum seekers in the Netherlands. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(1), 70-76.
- Ludden, C., Cormican, M., Austin, B. & Morris, D. (2013). Rapid environmental contamination of a new nursing home with antimicrobial-resistant organisms preceding occupation by residents. *Journal of Hospital Infection*, 83(4), 327-329.

- Ludden, C., Decano, A. G., Jamrozy, D., Pickard, D., Morris, D., Parkhill, J., Peacock, S.J., Cormican, M. & Downing, T. (2020). Genomic surveillance of *Escherichia coli* ST131 identifies local expansion and serial replacement of subclones. *Microbial Genomics*, 6(4).
- Luo, C., Walk, S. T., Gordon, D. M., Feldgarden, M., Tiedje, J. M. & Konstantinidis, K. T. (2011). Genome sequencing of environmental *Escherichia coli* expands understanding of the ecology and speciation of the model bacterial species. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(17), 7200-7205.
- Lüthje, P. & Brauner, A. (2014). Virulence factors of uropathogenic *E. coli* and their interaction with the host. In *Advances in Microbial Physiology*, 65, 337-372.
- Maciuca, I. E., Williams, N. J., Tuchilus, C., Dorneanu, O., Guguianu, E., Carp-Carare, C., Rimbu, C. & Timofte, D. (2015). High prevalence of *Escherichia coli*-producing CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamases in poultry and human clinical isolates in Romania. *Microbial Drug Resistance*, 21(6), 651-662.
- Madigan, M. T., Martinko, J. M., Bender, K. S., Buckley, D. H. & Stahl, D. A. (2016). *Microbiologia de Brock-14ª Edição*. Artmed Editora.
- Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. T., Carmeli, Y., Falagas, M. T., Giske, C. T. & Monnet, D. T. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3), 268-281.
- Manges, A. R., Geum, H. M., Guo, A., Edens, T. J., Fibke, C. D. & Pitout, J. D. (2019). Global extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) lineages. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(3).
- Magoué, C. L., Melin, P., Gangoué-Piéboji, J., Assoumou, M. C. O., Boreux, R. & De Mol, P. (2013). Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Ngaoundere, Cameroon. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(9), E416-E420.
- March, A., Aschbacher, R., Pagani, E., Sleghe, F., Soelva, G., Hopkins, K. L., Doumith, M., Innocenti, P., Burth, J., Piazzani, F. & Woodford, N. (2014). Changes in colonization of residents and staff of a long-term care facility and an adjacent acute-care hospital geriatric unit by multidrug-resistant bacteria over a four-year period. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 46(2), 114-122.
- Markovska, R., Schneider, I., Ivanova, D., Keuleyan, E., Stoeva, T., Sredkova, M., Markova, B., Bojkova, K., Gergova, R., Bauernfeind, A. & Mitov, I. (2012). High prevalence of CTX-M-15-producing O25b-ST131 *Escherichia coli* clone in Bulgarian hospitals. *Microbial Drug Resistance*, 18(4), 390-395.
- Marra, A.R., Camargo, L.F.A., Pignatari, A.C.C., Sukiennik, T., Behar, P.R.P., Medeiros, E.A.S., Ribeiro, J., Girão, E., Correa, L., Guerra, C., Brites, C., Pereira, C.A.P., Carneiro, I., Reis, M., Souza, M.A., Tranches, R., Barata, C.U., Edmond, M.B. & the Brazilian SCOPE Study Group. (2011) Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2,563 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Journal of Clinical Microbiology*, 49, 1866-1871.
- Matsumura, Y., Nagao, M., Iguchi, M., Yagi, T., Komori, T., Fujita, N., Yamamoto, M., Matsushima, A., Takakura, S. & Ichiyama, S. (2013)a. Molecular and clinical characterization of plasmid-mediated AmpC β -lactamase-producing *Escherichia coli* bacteraemia: a comparison with extended-spectrum β -lactamase-producing and non-resistant *E. coli* bacteraemia. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(2), 161-168.
- Matsumura, Y., Pitout, J. D., Gomi, R., Matsuda, T., Noguchi, T., Yamamoto, M., Peirano, G., DeVinney, R., Bradford, P.A., Motyl, M.R., Tanaka, M., Nagao, M., Takakura, S. & Ichiyama, S. (2016). Global *Escherichia coli* sequence type 131 clade with *bla*_{CTX-M-27} gene. *Emerging Infectious Diseases*, 22(11), 1900.
- Matsumura, Y., Yamamoto, M., Higuchi, T., Komori, T., Tsuboi, F., Hayashi, A., Sugimotoe, Y., Hotta, G., Matsushimaa, A., Nagao, M., Takakura, S. & Ichiyama, S. (2012). Prevalence of plasmid-mediated AmpC β -lactamase-producing *Escherichia coli* and spread of the ST131 clone among extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli* in Japan. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40(2), 158-162.

- Matsumura, Y., Yamamoto, M., Nagao, M., Ito, Y., Takakura, S. & Ichiyama, S. (2013)b. Association of fluoroquinolone resistance, virulence genes, and IncF plasmids with extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* sequence type 131 (ST131) and ST405 clonal groups. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(10), 4736-4742.
- Mavroidi, A., Miriagou, V., Liakopoulos, A., Tzelepi, E., Stefos, A., Dalekos, G. N. & Petinaki, E. (2012). Ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in Central Greece: mechanisms of resistance and molecular identification. *BMC Infectious Diseases*, 12(1), 1-7.
- Mazumder, R., Abdullah, A., Ahmed, D. & Hussain, A. (2020). High Prevalence of *bla*_{CTX-M-15} Gene among Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolates Causing Extraintestinal Infections in Bangladesh. *Antibiotics*, 9(11), 796.
- McNally, A., Oren, Y., Kelly, D., Pascoe, B., Dunn, S., Sreecharan, T., Vehkala, M., Välimäki, N., Prentice, M.B., Ashour, A., Avram, O., Pupko, T., Dobrindt, U., Literak, I., Guenther, S., Schaufler, K., Wieler, L.H., Zhiyong, Z., Sheppard, S.K., McInerney, J.O. & Corander, J. (2016). Combined analysis of variation in core, accessory and regulatory genome regions provides a super-resolution view into the evolution of bacterial populations. *PLoS Genetics*, 12(9), 1006280.
- Melnyk, A.H., Wong, A. & Kassen, R. (2015) The fitness costs of antibiotic resistance mutations. *Evolutionary Applications*, 8(3), 273-283.
- Mendes, R.E., Kiyota, K.A., Monteiro, J., Castanheira, M., Andrade, S.S., Gales, A.C., Pignatari, A.C.C. & Tufik, S. (2007) Rapid Detection and identification of Metallo- β -Lactamase-Encoding Genes by Multiplex Real-Time PCR Assay and Melt Curve Analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(2), 544-547
- Merino, I., Shaw E., Horcajada, J.P., Cercenado, E., Mirelis, B., Pallares, M.A., Gomez, J., Xercavins, M., Martinez, L., Cueto, M., Canton, R. & Garbajosa, P.R. (2016) CTX-M-15-H30Rx-ST131 subclone is one of the main causes of healthcare-associated ESBL-producing *Escherichia coli* bacteraemia of urinary origin in Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71, 2125-2130.
- Merino, I., Hernández-García, M., Turrientes, M. C., Pérez-Viso, B., López-Fresneña, N., Díaz-Agero, C., Maechler, F., Fankhauser-Rodriguez, C., Kola, A., Schrenzel, J., Harbarth, S., Bonten, M., Gastmeier, P., Canton, R. & Garbajosa, R. (2018). Emergence of ESBL-producing *Escherichia coli* ST131-C1-M27 clade colonizing patients in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(11), 2973-2980.
- Micenková, L., Šišková, P., Bosák, J., Jamborová, I., Černohorská, L. & Šmajš, D. (2014). Characterization of human uropathogenic ESBL-producing *Escherichia coli* in the Czech Republic: spread of CTX-M-27-producing strains in a university hospital. *Microbial Drug Resistance*, 20(6), 610-617.
- Mills, J. P., Kaye, K. S., Evans, R., Salzman, E., Pogue, J., Hayakawa, K., Marchaim, D., Awasthy, P., Salim, M. & Martin, E. T. (2020). Clinical and Molecular Epidemiology of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Infections in Metro Detroit: Early Dominance of the ST-131 Clone. *Infectious Diseases and Therapy*, 9(3), 683-690.
- Mnif, B., Harhour, H., Jdidi, J., Mahjoubi, F., Genel, N., Arlet, G. & Hammami, A. (2013). Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Tunisia and characterization of their virulence factors and plasmid addiction systems. *BMC Microbiology*, 13(1), 1-9.
- Mora, A., Dahbi, G., Lopez, C., Mamani, R., Marzoa, J., Dion, S., Picard, B., Blanco, M., Alonso, M.P., Denamur, E. & Blanco, J. (2014) Virulence Patterns in a Murine Sepsis Model of ST131 *Escherichia coli* Clinical Isolates Belonging to Serotypes O25b:H4 and O16:H5 Are Associated to Specific Virotypes. *PLoS One*, 9(1), 87025.
- Mostafa, H. H., Cameron, A., Taffner, S. M., Wang, J., Malek, A., Dumyati, G., Hardy, D.J. & Pecora, N. D. (2020). Genomic Surveillance of Ceftriaxone-Resistant *Escherichia coli* in Western New York Suggests the Extended-Spectrum β -Lactamase *bla*_{CTX-M-27} Is Emerging on Distinct Plasmids in ST38. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1747.

- Mshana, S. E., Imirzalioglu, C., Hain, T., Domann, E., Lyamuya, E. F. & Chakraborty, T. (2011). Multiple ST clonal complexes, with a predominance of ST131, of *Escherichia coli* harbouring *bla*_{CTX-M-15} in a tertiary hospital in Tanzania. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(8), 1279-1282.
- Muller, A., Stephan, R. & Nuesch-Inderbinen, M. (2016) Distribution of virulence factors in ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from the environment, livestock, food and humans. *Science of the Total Environment*, 541, 667-672.
- Muller, A., Gbaguidi-Haore, H., Cholley, P., Hocquet, D., Sauget, M. & Bertrand, X. (2021). Hospital-diagnosed infections with *Escherichia coli* clonal group ST131 are mostly acquired in the community. *Scientific Reports*, 11(1), 1-6.
- Musumeci, R., Rausa, M., Giovannoni, R., Cialdella, A., Bramati, S., Sibra, B., Giltri, G., Viganò, F. & Cocuzza, C. E. (2012). Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in uropathogenic *Escherichia coli* isolated in a teaching hospital of northern Italy. *Microbial Drug Resistance*, 18(1), 33-41.
- Nakamura, T., Komatsu, M., Yamasaki, K., Fukuda, S., Miyamoto, Y., Higuchi, T., Ono, T., Nishio, H., Sueyoshi, N., Kida, K., Satoh, K., Toda, H., Toyokawa, M., Nishi, I., Sakamoto, M., Akagi, M., Nakai, I., Kofuku, T., Orita, T., Wada, Y., Zikimoto, T., Koike, C., Kinoshita, S., Hirai, I., Takahashi, H., Matsuura, N. & Yamamoto, Y. (2012). Epidemiology of *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, and *Proteus mirabilis* strains producing extended-spectrum β -lactamases from clinical samples in the Kinki Region of Japan. *American Journal of Clinical Pathology*, 137(4), 620-626.
- Naseer, U., Haldorsen, B., Simonsen, G. S. & Sundsfjord, A. (2010). Sporadic occurrence of CMY-2-producing multidrug-resistant *Escherichia coli* of ST-complexes 38 and 448, and ST131 in Norway. *Clinical Microbiology and Infection*, 16(2), 171-178.
- Nation, R. L. & Li, J. (2009). Colistin in the 21st century. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 22(6), 535.
- Nebbia, P., Tramuta, C., Odore, R., Nucera, D., Zanatta, R. & Robino, P. (2014). Genetic and phenotypic characterisation of *Escherichia coli* producing cefotaximase-type extended-spectrum β -lactamases: first evidence of the ST131 clone in cats with urinary infections in Italy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(12), 966-971.
- Nicolas-Chanoine, M. H., Bertrand, X. & Madec, J. Y. (2014). *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(3), 543-574.
- Nicolas-Chanoine, M. H., Gruson, C., Bialek-Davenet, S., Bertrand, X., Thomas-Jean, F., Bert, F., Moyat, M., Meiller, E., Marcon, E., Danchin, N., Noussair, L., Moreau, R. & Leflon-Guibout, V. (2013). 10-Fold increase (2006–11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(3), 562-568.
- Nicolas-Chanoine, M. H., Blanco, J., Leflon-Guibout, V., Demarty, R., Alonso, M. P., Caniça, M. M., Yeon-Joon, P., Lavigne, J.P., Pitout, J. & Johnson, J. R. (2008). Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(2), 273-281.
- Nicolas-Chanoine, M. H., Petitjean, M., Mora, A., Mayer, N., Lavigne, J. P., Boulet, O., Guibout, V.L., Blanco, J. & Hocquet, D. (2017). The ST131 *Escherichia coli* H22 subclone from human intestinal microbiota: Comparison of genomic and phenotypic traits with those of the globally successful H 30 subclone. *BMC Microbiology*, 17(1), 1-12.
- Nielsen, J. B., Albayati, A., Jørgensen, R. L., Hansen, K. H., Lundgren, B. & Schønning, K. (2013). An abbreviated MLVA identifies *Escherichia coli* ST131 as the major extended-spectrum β -lactamase-producing lineage in the Copenhagen area. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 32(3), 431-436.
- Nordmann, P., Naas, T. & Poirel, L. (2011). Global spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerging Infectious Diseases*, 17(10), 1791-1798.

- Novais, A., Rodrigues, C., Branquinho, R., Antunes, P., Grosso, F., Boaventura, L., Ribeiro, G. & Peixe, L. (2012). Spread of an OmpK36-modified ST15 *Klebsiella pneumoniae* variant during an outbreak involving multiple carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* species and clones. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 31(11), 3057-3063.
- Nüesch-Inderbinen, M. T., Abgottspon, H., Zurfluh, K., Nüesch, H. J., Stephan, R. & Hächler, H. (2013). Cross-sectional study on fecal carriage of *Enterobacteriaceae* with resistance to extended-spectrum cephalosporins in primary care patients. *Microbial Drug Resistance*, 19(5), 362-369.
- Nüesch-Inderbinen, M., Zurfluh, K., Peterhans, S., Hächler, H. & Stephan, R. (2015). Assessment of the prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in ready-to-eat salads, fresh-cut fruit, and sprouts from the swiss market. *Journal of Food Protection*, 78(6), 1178-1181.
- Olesen, B., Hansen, D. S., Nilsson, F., Frimodt-Møller, J., Leihof, R. F., Struve, C., Scheutz, F., Johnston, B., Krogfelt, K.A. & Johnson, J. R. (2013). Prevalence and characteristics of the epidemic multiresistant *Escherichia coli* ST131 clonal group among extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* isolates in Copenhagen, Denmark. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(6), 1779-1785.
- Ortega, A., Oteo, J., Aranzamendi-Zaldumbide, M., Bartolomé, R. M., Bou, G., Cercenado, E., Conejo, M.C., González-López, J.J., Marín, M., Martínez-Martínez, L., Merino, M., Navarro, F., Oliver, A., Pascual, A., Rivera, A., Rodríguez-Baño, J., Weber, I., Aracil, B. & Campos, J. (2012). Spanish multicenter study of the epidemiology and mechanisms of amoxicillin-clavulanate resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(7), 3576-3581.
- Osawa, K., Shigemura, K., Shimizu, R., Kato, A., Kusuki, M., Jikimoto, T., Nakamura, T., Yoshida, H., Arakawa, S., Fujisawa, M. & Shirakawa, T. (2015). Molecular Characteristics of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in a University Teaching Hospital. *Microbial Drug Resistance*, 21(2), 130-139.
- Oteo, J., Cercenado, E., Cuevas, Ó., Bautista, V., Delgado-Iribarren, A., Orden, B., Pérez-Vázquez, M., García-Cobos, S. & Campos, J. (2010). AmpC β -lactamases in *Escherichia coli*: emergence of CMY-2-producing virulent phylogroup D isolates belonging mainly to STs 57, 115, 354, 393, and 420, and phylogroup B2 isolates belonging to the international clone O25b-ST131. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 67(3), 270-276.
- Oteo, J., Cercenado, E., Fernández-Romero, S., Saéz, D., Padilla, B., Zamora, E., Cuevas, O., Bautista, V. & Campos, J. (2012). Extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of pediatric infections: report of a neonatal intensive care unit outbreak due to a CTX-M-14-producing strain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(1), 54-58.
- Owens, R. C., Johnson, J. R., Stogsdill, P., Yarmus, L., Lolans, K. & Quinn, J. (2011). Community transmission in the United States of a CTX-M-15-producing sequence type ST131 *Escherichia coli* strain resulting in death. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(9), 3406-3408.
- Paltansing, S., Kraakman, M. E. M., Ras, J. M. C., Wessels, E. & Bernards, A. T. (2013). Characterization of fluoroquinolone and cephalosporin resistance mechanisms in *Enterobacteriaceae* isolated in a Dutch teaching hospital reveals the presence of an *Escherichia coli* ST131 clone with a specific mutation in *parE*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(1), 40-45.
- Pannaraj, P. S., Bard, J. D., Cerini, C. & Weissman, S. J. (2015). Pediatric carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in Los Angeles, California, a high-prevalence region in the United States. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 34(1), 11.
- Papagiannitsis, C. C., Študentová, V., Jakubů, V., Španělová, P., Urbášková, P., Žemličková, H., Hrabak, J. & Czech Participants of European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. (2015). High prevalence of ST131 among CTX-M-producing *Escherichia coli* from community-acquired infections, in the Czech Republic. *Microbial Drug Resistance*, 21(1), 74-84.

- Perez-Lopez, A., Sundararaju, S., Al-Mana, H., Tsui, K. M., Hasan, M. R., Suleiman, M., Jahahi, M., Maslamani, E.A. & Tang, P. (2020). Molecular Characterization of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Among the Pediatric Population in Qatar. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1-9.
- Park, S. H., Byun, J. H., Choi, S. M., Lee, D. G., Kim, S. H., Kwon, J. C., Park, C., Choi, J.H. & Yoo, J. H. (2012). Molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community and hospital in Korea: emergence of ST131 producing CTX-M-15. *BMC Infectious Diseases*, 12(1), 1-11.
- Partridge, S. R., Ellem, J. A., Tetu, S. G., Zong, Z., Paulsen, I. T. & Iredell, J. R. (2011). Complete sequence of pJIE143, a *pir*-type plasmid carrying ISEcp1-blaCTX-M-15 from an *Escherichia coli* ST131 isolate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(12), 5933-5935.
- Partridge, S. R., Ginn, A. N., Wiklendt, A. M., Ellem, J., Wong, J. S., Ingram, P., Guy, S., Garner, S. & Iredell, J. R. (2015). Emergence of *bla*_{KPC} carbapenemase genes in Australia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 45(2), 130-136.
- Peirano, G., Laupland, K. B., Gregson, D. B. & Pitout, J. D. (2011). Colonization of returning travelers with CTX-M-producing *Escherichia coli*. *Journal of Travel Medicine*, 18(5), 299-303.
- Partridge, S. R., Kwong, S. M., Firth, N. & Jensen, S. O. (2018). Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(4).
- Peirano, G., Costello, M. & Pitout, J. D. (2010). Molecular characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from the Chicago area: high prevalence of ST131 producing CTX-M-15 in community hospitals. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 36(1), 19-23.
- Peirano, G., Richardson, D., Nigrin, J., McGeer, A., Loo, V., Toye, B., Alfa, M., Pienaar, C., Kibsey, P. & Pitout, J. D. (2010). High prevalence of ST131 isolates producing CTX-M-15 and CTX-M-14 among extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolates from Canada. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 1327-1330.
- Peirano, G., Asensi, M. D., Pitondo-Silva, A. & Pitout, J. D. D. (2011). Molecular characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from Rio de Janeiro, Brazil. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(7), 1039-1043.
- Peirano, G., van Greune, C. H. & Pitout, J. D. (2011). Characteristics of infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from community hospitals in South Africa. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 69(4), 449-453.
- Peirano, G. & Pitout, J. D. (2019). Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: update on molecular epidemiology and treatment options. *Drugs*, 79(14), 1529-1541.
- Pelly, H., Morris, D., O'Connell, E., Hanahoe, B., Chambers, C., Biernacka, K., Gray, S. & Cormican, M. (2006). Outbreak of extended spectrum beta-lactamase producing *E. coli* in a nursing home in Ireland, May 2006. *Weekly Releases (1997–2007)*, 11(35), 3036.
- Petty, N.K., Zakour, N.L.B., Cook, M.S., Skippington, E., Totsik, M., Forde B.M., Phan, M.D., Moriel, D.G., Peter, K.M., Davies, M., Rogers, B.A., Dougan, G., Baño J.R., Pascual, A., Pitout J.D.D., Upton, M., Paterson, D.L., Walsh, T.R., Schembri, M.A. & Beatson, S.A. (2014) Global dissemination of a multidrug resistant *Escherichia coli* clone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 5694-5699.
- Pitout, J. D., Gregson, D. B., Campbell, L. & Laupland, K. B. (2009). Molecular characteristics of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolates causing bacteremia in the Calgary Health Region from 2000 to 2007: emergence of clone ST131 as a cause of community-acquired infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(7), 2846-2851.
- Pitout, J. D. & DeVinney, R. (2017). *Escherichia coli* ST131: a multidrug-resistant clone primed for global domination. *F1000Research*, 6, 1-7.

- Pitout, J. D. & Finn, T. J. (2020). The evolutionary puzzle of *Escherichia coli* ST131. *Infection, Genetics and Evolution*, 81, 104265.
- Platell, J. L., Cobbold, R. N., Johnson, J. R., Heisig, A., Heisig, P., Clabots, C., Kuskowski, M.A. & Trott, D. J. (2011). Commonality among fluoroquinolone-resistant sequence type ST131 extraintestinal *Escherichia coli* isolates from humans and companion animals in Australia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(8), 3782-3787.
- Poirel, L., Lartigue, M. F., Decousser, J. W. & Nordmann, P. (2005). ISEcp1B-mediated transposition of *bla*_{CTX-M} in *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(1), 447-450.
- Poirel, L., Jayol, A. & Nordmann, P. (2017). Polymyxins: antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(2), 557-596.
- Pomba, C., da Fonseca, J. D., Baptista, B. C., Correia, J. D. & Martínez-Martínez, L. (2009). Detection of the pandemic O25-ST131 human virulent *Escherichia coli* CTX-M-15-producing clone harboring the *qnrB2* and *aac* (6')-Ib-cr genes in a dog. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(1), 327-328.
- Pormohammad, A., Nasiri, M. J. & Azimi, T. (2019). Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains simultaneously isolated from humans, animals, food, and the environment: a systematic review and meta-analysis. *Infection and Drug Resistance*, 12, 1181.
- Price, L.B., Johnson, J.R., Aziz, M., Clabots, C., Johnston, B., Tchesnokova, V., Nordstrom, L., Billig, M., Chattopadhyay, S., Stegger, M., Andersen, P.S., Pearson, T., Riddell, K., Rogers, P., Scholes, D., Kahl, B., Keim, P. & Sokurenkod, E.V. (2013) The Epidemic of Extended-Spectrum--Lactamase-Producing *Escherichia coli* ST131 Is Driven by a Single Highly Pathogenic Subclone, H30-Rx. *American Society for Microbiology*, 4, 377-13.
- Queenan, A. M. & Bush, K. (2007). Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(3), 440-458.
- Quiñones, D., Aung, M. S., Carmona, Y., González, M. K., Pereda, N., Hidalgo, M., Rivero, M., Zayas, A., Campo, R.D., Urushibara, N. & Kobayashi, N. (2020). High Prevalence of CTX-M Type Extended-Spectrum Beta-Lactamase Genes and Detection of NDM-1 Carbapenemase Gene in Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* in Cuba. *Pathogens*, 9(1), 65.
- Rafaï, C., Frank, T., Manirakiza, A., Gaudeuille, A., Mbecko, J. R., Nghario, L., Serdouma, E., Tekpa, B., Garin, B. & Breurec, S. (2015). Dissemination of IncF-type plasmids in multiresistant CTX-M-15-producing *Enterobacteriaceae* isolates from surgical-site infections in Bangui, Central African Republic. *BMC Microbiology*, 15(1), 1-10.
- Rakotonirina, H. C., Garin, B., Randrianirina, F., Richard, V., Talarmin, A. & Arlet, G. (2013). Molecular characterization of multidrug-resistant extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolated in Antananarivo, Madagascar. *BMC Microbiology*, 13(1), 1-10.
- Reeves, D. S. (1971). Sulphamethoxazole-trimethoprim: the first two years. *Journal of Clinical Pathology*, 24(5), 430.
- Reid, C. J., McKinnon, J. & Djordjevic, S. P. (2019). Clonal ST131-H22 *Escherichia coli* strains from a healthy pig and a human urinary tract infection carry highly similar resistance and virulence plasmids. *Microbial Genomics*, 5(9).
- Reuland, E. A., Overdeest, I. T. M. A., Al Naiemi, N., Kalpoe, J. S., Rijnsburger, M. C., Raadsen, S. A., Ligtenberg-Burgman, I., Zwaluw, K.W.V.D., Heck, M., Savelkoul, P.H.M., Kluytmans, J.A.J.W. & Vandenbroucke-Grauls, C. M. J. E. (2013). High prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* carriage in Dutch community patients with gastrointestinal complaints. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(6), 542-549.

- Reyna-Flores, F., Barrios, H., Garza-Ramos, U., Sánchez-Pérez, A., Rojas-Moreno, T., Uribe-Salas, F. J., Sierra, R.F. & Silva-Sanchez, J. (2013). Molecular epidemiology of *Escherichia coli* O25b-ST131 isolates causing community-acquired UTIs in Mexico. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 76(3), 396-398.
- Riley, L. W. (2014). Pandemic lineages of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(5), 380-390.
- Robicsek, A., Strahilevitz, J., Jacoby, G. A., Macielag, M., Abbanat, D., Park, C. H., Bush, K. & Hooper, D. C. (2006). Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nature Medicine*, 12(1), 83-88.
- Rodríguez-Martínez, J. M., Cano, M. E., Velasco, C., Martínez-Martínez, L. & Pascual, A. (2011). Plasmid-mediated quinolone resistance: an update. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 17(2), 149-182.
- Rodríguez-Villalobos, H., Bogaerts, P., Berhin, C., Bauraing, C., Deplano, A., Montesinos, I., Mendonça, R., Jans, B. & Glupczynski, Y. (2011). Trends in production of extended-spectrum β -lactamases among *Enterobacteriaceae* of clinical interest: results of a nationwide survey in Belgian hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(1), 37-47.
- Roer, L., Overballe-Petersen, S., Hansen, F., Johannesen, T. B., Stegger, M., Bortolaia, V., Leekitcharoenphon, P., Korsgaard, H.B., Seyfarth, A.M., Mossong, J., Wattiau, P., Boland, C., Hansen, D.S., Hasman, H., Hammerum, A.M. & Hendriksen, R. S. (2019). ST131 *fimH* 22 *Escherichia coli* isolate with a *bla*CMY-2/*IncI1*/ST12 plasmid obtained from a patient with bloodstream infection: highly similar to *E. coli* isolates of broiler origin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(3), 557-560.
- Roy, S., Datta, S., Das, P., Gaind, R., Pal, T., Tapader, R., Mukherjee, S. & Basu, S. (2015). Insight into neonatal septicaemic *Escherichia coli* from India with respect to phylogroups, serotypes, virulence, extended-spectrum- β -lactamases and association of ST131 clonal group. *Epidemiology & Infection*, 143(15), 3266-3276.
- Rooney, P. J., O'Leary, M. C., Loughrey, A. C., McCalmont, M., Smyth, B., Donaghy, P., Badri, M., Woodford, N., Karisik, E. & Livermore, D. M. (2009). Nursing homes as a reservoir of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 64(3), 635-641.
- Ruiz, J. (2003). Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(5), 1109-1117.
- Ruiz, S. J., Montealegre, M. C., Ruiz-Garrajosa, P., Correa, A., Briceño, D. F., Martínez, E., Rosso, F., Muñoz, M., Quinn, J.P., Contón, R. & Villegas, M. V. (2011). First characterization of CTX-M-15-producing *Escherichia coli* ST131 and ST405 clones causing community-onset infections in South America. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(5), 1993-1996.
- Ruiz, E., Sáenz, Y., Zarazaga, M., Rocha-Gracia, R., Martínez-Martínez, L., Arlet, G. & Torres, C. (2012). *qnr*, *aac* (6')-Ib-cr and *qepA* genes in *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.*: genetic environments and plasmid and chromosomal location. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(4), 886-897.
- Said, L. B., Jouini, A., Klibi, N., Dziri, R., Alonso, C. A., Boudabous, A., Slama, K.B. & Torres, C. (2015). Detection of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* in vegetables, soil and water of the farm environment in Tunisia. *International Journal of Food Microbiology*, 203, 86-92.
- Saidenberg, A. B. S., Stegger, M., Price, L. B., Johannesen, T. B., Aziz, M., Cunha, M. P., Moreno, A.M. & Knöbl, T. (2020). *mcr*-Positive *Escherichia coli* ST131-H22 from Poultry in Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, 26(8), 1951.
- Sana, F., Mabrouka, S., Claudine, Q., Faouzi, S. A., Ilhem, B. B. B. & Véronique, D. (2014). Prevalence and characterization of uropathogenic *Escherichia coli* harboring plasmid-mediated quinolone resistance in a Tunisian university hospital. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 79(2), 247-251.

- Sandegren, L., Linkevicius, M., Lytsy, B., Melhus, Å. & Andersson, D. I. (2012). Transfer of an *Escherichia coli* ST131 multiresistance cassette has created a *Klebsiella pneumoniae*-specific plasmid associated with a major nosocomial outbreak. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(1), 74-83.
- Sastry, S. & Doi, Y. (2016). Fosfomycin: resurgence of an old companion. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 22(5), 273-280.
- Schwan, W. R. (2011). Regulation of *fim* genes in uropathogenic *Escherichia coli*. *World journal of clinical infectious diseases*, 1(1), 17.
- Seenama, C., Thamlikitkul, V. & Rathawongjirakul, P. (2019). *Multilocus sequence typing* and *bla*ESBL characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from healthy humans and swine in Northern Thailand. *Infection and Drug Resistance*, 12, 2201.
- Seiffert, S. N., Hilty, M., Kronenberg, A., Droz, S., Perreten, V. & Endimiani, A. (2013). Extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* in community, specialized outpatient clinic and hospital settings in Switzerland. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(10), 2249-2254.
- Sennati, S., Santella, G., Di Conza, J., Pallecchi, L., Pino, M., Ghiglione, B., Rossolini, G.M., Radice, M. & Gutkind, G. (2012). Changing epidemiology of extended-spectrum β -lactamases in Argentina: emergence of CTX-M-15. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(11), 6003-6005.
- Sepp, E., Andreson, R., Balode, A., Bilozor, A., Brauer, A., Egorova, S., M., Kaftyreva, L., Kõljalg, S., Kõressaar, T., Makarova, M., Miciuleviciene, J., Pai, K., Remm, M., Roop, T. & Naaber, P. (2019). Phenotypic and molecular epidemiology of ESBL-, AmpC-, and Carbapenemase-producing *Escherichia coli* in Northern and Eastern Europe. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2465.
- Serio, A. W., Keepers, T., Andrews, L. & Krause, K. M. (2018). Aminoglycoside Revival: Review of a Historically Important Class of Antimicrobials Undergoing Rejuvenation. *EcoSal Plus*, 8(1).
- Severin, J. A., Mertaniasih, N. M., Kuntaman, K., Lestari, E. S., Purwanta, M., Lemmens-Den Toom, N., Duerink, D.O., Hadi, S., Belkum, A.V., Verbrugh, H.A., Goessens, W.H. & study group 'Antimicrobial Resistance in Indonesia: Prevalence and Prevention' (AMRIN). (2010). Molecular characterization of extended-spectrum β -lactamases in clinical *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Surabaya, Indonesia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(3), 465-469.
- Shankar, C., Nabarro, L. E., Anandan, S. & Veeraraghavan, B. (2017). Minocycline and tigecycline: what is their role in the treatment of carbapenem-resistant gram-negative organisms. *Microbial Drug Resistance*, 23(4), 437-446.
- Shin, J., Kim, D. H. & Ko, K. S. (2011). Comparison of CTX-M-14-and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from patients with bacteremia. *Journal of Infection*, 63(1), 39-47.
- Shin, S. R., Noh, S. M., Jung, W. K., Shin, S., Park, Y. K., Moon, D. C., Lim, S.K., Park, Y.H. & Park, K. T. (2021). Characterization of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing and AmpC β -Lactamase-Producing *Enterobacterales* Isolated from Companion Animals in Korea. *Antibiotics*, 10(3), 249.
- Shirley, M. (2018). Ceftazidime-avibactam: a review in the treatment of serious gram-negative bacterial infections. *Drugs*, 78(6), 675-692.
- Sidjabat, H. E., Derrington, P., Nimmo, G. R. & Paterson, D. L. (2010). *Escherichia coli* ST131 producing CTX-M-15 in Australia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(6), 1301-1303.
- Slama, K. B., Sallem, R. B., Jouini, A., Rachid, S., Moussa, L., Sáenz, Y., Estepa, V., Somalo, S., Boudabous, A. & Torres, C. (2011). Diversity of genetic lineages among CTX-M-15 and CTX-M-14 producing *Escherichia coli* strains in a Tunisian hospital. *Current Microbiology*, 62(6), 1794-1801.
- Smet, A., Martel, A., Persoons, D., Dewulf, J., Heyndrickx, M., Claeys, G., Lontie, M., Meensel, B.V., Herman, L., Haesebrouck, F. & Butaye, P. (2010). Characterization of extended-spectrum β -lactamases produced by

Escherichia coli isolated from hospitalized and non hospitalized patients: emergence of CTX-M-15-producing strains causing urinary tract infections. *Microbial Drug Resistance*, 16(2), 129-134.

Simner, P. J., Zhanel, G. G., Pitout, J., Taylor, F., McCracken, M., Mulvey, M. R., Lagacé-Wiens, P.R.S., Adam, H.J., Hoban, D.J. & Canadian Antimicrobial Resistance Alliance (CARA) (2011). Prevalence and characterization of extended-spectrum β -lactamase–and AmpC β -lactamase–producing *Escherichia coli*: results of the CANWARD 2007–2009 study. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 69(3), 326-334.

Solà-Ginés, M., Cameron-Veas, K., Badiola, I., Dolz, R., Majó, N., Dahbi, G., Viso, S., Mora, A., Blanco, J., Piedra-Carrasco, N., González-López, J.J. & Migura-García, L. (2015). Diversity of multi-drug resistant avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) causing outbreaks of colibacillosis in broilers during 2012 in Spain. *PLoS One*, 10(11), 0143191.

Stoesser, N., Sheppard, A. E., Pankhurst, L., De Maio, N., Moore, C. E., Sebra, R., Turner, P., Anson, L.W., Kasarskis, A., Batty, E.M., Kos, V., Wilson, D.J., Phetsouvanh, R., Wyllic, D., Sokurenko, E., Manges, A.R., Johnson, T.J., Price, L.B., Peto, T.E.A., Johnson, J.R., Didelot, X., Walker, A.S., Crook, D.W. & Kos, V. (2016). Evolutionary history of the global emergence of the *Escherichia coli* epidemic clone ST131. *MBio*, 7(2).

Subramanya, S. H., Bairy, I., Metok, Y., Baral, B. P., Gautam, D. & Nayak, N. (2021). Detection and characterization of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* from the gut of subsistence farmers, their livestock, and the surrounding environment in rural Nepal. *Scientific Reports*, 11(1), 1-13.

Sun, J., Liao, X., Li, L., Yang, Y., Liu, B., Wang, Y., Zhu, H., Zhu, L., Tu, C. & Liu, Y. (2011). Emergence of pandemic B2-O25b-ST131 *Escherichia coli* harbouring *bla*_{CTX-M-3}, *bla*_{CTX-M-27} and *qnrS1* genes. *Journal of Medical Microbiology*, 60(11), 1711-1712.

Tanaka, H., Hayashi, W., Iimura, M., Taniguchi, Y., Soga, E., Matsuo, N., Kawamura, K., Arakawa, Y., Nagano, Y. & Nagano, N. (2019). Wastewater as a Probable Environmental Reservoir of Extended-Spectrum- β -Lactamase Genes: Detection of Chimeric β -Lactamases CTX-M-64 and CTX-M-123. *Applied and Environmental Microbiology*, 85(22).

Tausova, D., Dolejska, M., Cizek, A., Hanusova, L., Hrusakova, J., Svoboda, O., Camlik, G. & Literak, I. (2012). *Escherichia coli* with extended-spectrum β -lactamase and plasmid-mediated quinolone resistance genes in great cormorants and mallards in Central Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(5), 1103-1107.

Tavares, R. D., Tacão, M., Figueiredo, A. S., Duarte, A. S., Esposito, F., Lincopan, N., Manaia, C.M. & Henriques, I. (2020). Genotypic and phenotypic traits of *bla*_{CTX-M}-carrying *Escherichia coli* strains from an UV-C-treated wastewater effluent. *Water Research*, 184, 116079.

Tchesnokova, V., Riddell, K., Scholes, D., Johnson, J. R. & Sokurenko, E. V. (2019). The Uropathogenic *Escherichia coli* Subclone Sequence Type 131-H 30 Is Responsible for Most Antibiotic Prescription Errors at an Urgent Care Clinic. *Clinical Infectious Diseases*, 68(5), 781-787.

Timofte, D., Maciuca, I. E., Kemmett, K., Wattret, A. & Williams, N. J. (2014). Detection of the human-pandemic *Escherichia coli* B2-O25b-ST131 in UK dogs. *Veterinary Record*, 174(14), 352-352.

Tiruvury, H., Johnson, J. R., Mariano, N., Grenner, L., Colon-Urban, R., Erritouni, M., Wehbeh, W., Segal-Maurer, S., Rahal, J.J., Johnston, B. & Urban, C. (2012). Identification of CTX-M β -lactamases among *Escherichia coli* from the community in New York City. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 72(3), 248-252.

Titelman, E., Karlsson, I. M., Ge, Y. & Giske, C. G. (2011). In vitro activity of CXA-101 plus tazobactam (CXA-201) against CTX-M-14–and CTX-M-15–producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 70(1), 137-141.

Torres, E., Cerero L.L., Morales, I., Navarro M.D., Baño J.R. & Pascual, A. (2018) Prevalence and transmission dynamics of *Escherichia coli* ST131 among contacts of infected community and hospitalized patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 24, 618-623.

- Tufic-Garutti, S.S., Ramalho, J. V. A., Longo, L. G. A., de Oliveira, G. C., Rocha, G. T., Vilar, L. C., Costa, M. D., Picão, R. C., Girão, V. B. C., Santoro-Lopes, G., Moreira, B.M. & Rodrigues, K. M. P. (2021). Acquisition of antimicrobial resistance determinants in *Enterobacterales* by international travelers from a large urban setting in Brazil. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 102028.
- Valverde, A., Turrientes, M. C., Norman, F., San Martín, E., Moreno, L., Pérez-Molina, J. A., López-Vélez, R. & Cantón, R. (2015). CTX-M-15-non-ST131 *Escherichia coli* isolates are mainly responsible of faecal carriage with ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in travellers, immigrants and those visiting friends and relatives. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(3), 252-e1.
- Vandecraen, J., Chandler, M., Aertsen, A. & Van Houdt, R. (2017). The impact of insertion sequences on bacterial genome plasticity and adaptability. *Critical Reviews in Microbiology*, 43(6), 709-730.
- Varela, A. R., Macedo, G. N., Nunes, O. C. & Manaia, C. M. (2015). Genetic characterization of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* from urban streams and municipal and hospital effluents. *FEMS Microbiology Ecology*, 91(5).
- Vidal-Navarro, L., Pfeiffer, C., Bouziges, N., Sotto, A. & Lavigne, J. P. (2010). Faecal carriage of multidrug-resistant Gram-negative bacilli during a non-outbreak situation in a French university hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(11), 2455-2458.
- Vignaroli, C., Luna, G. M., Pasquaroli, S., Di Cesare, A., Petruzzella, R., Paroncini, P. & Biavasco, F. (2013). Epidemic *Escherichia coli* ST131 and *Enterococcus faecium* ST17 in coastal marine sediments from an Italian beach. *Environmental Science & Technology*, 47(23), 13772-13780.
- Vila, J., Sáez-López, E., Johnson, J. R., Römling, U., Dobrindt, U., Cantón, R., Giske, C. G., Naas, T., Carattoli, A., Martínez-Medina, M., Bosch J., Retamar, P., Rodríguez-Bano, J., Baquero, F. & Soto, S.M. (2016). *Escherichia coli*: an old friend with new tidings. *FEMS Microbiology Reviews*, 40(4), 437-463.
- Villa, L., García-Fernández, A., Fortini, D. & Carattoli, A. (2010). Replicon sequence typing of IncF plasmids carrying virulence and resistance determinants. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(12), 2518-2529.
- Vlieghe, E. R., Huang, T. D., Phe, T., Bogaerts, P., Berhin, C., De Smet, B., Peetermans, W.E., Jacobs, J.A. & Glupczynski, Y. (2015). Prevalence and distribution of beta-lactamase coding genes in third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* from bloodstream infections in Cambodia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 34(6), 1223-1229.
- Voets, G. M., Platteel, T. N., Fluit, A. C., Scharringa, J., Schapendonk, C. M., Stuart, J. C., Bonten, M.J.M. & Hall, M. A. (2012). Population distribution of beta-lactamase conferring resistance to third-generation cephalosporins in human clinical *Enterobacteriaceae* in the Netherlands. *PLoS One*, 7(12), 52102.
- Wang, D., Mu, X., Chen, Y., Zhao, D., Fu, Y., Jiang, Y., Zhu, Y., Quan, J., Hua, X., Mao, G., Li, X. & Yu, Y. (2020). Emergence of a Clinical *Escherichia coli* Sequence Type 131 Strain Carrying a Chromosomal *bla*KPC-2 Gene. *Frontiers in Microbiology*, 11, 2893.
- Wang, X. R., Chen, J. C., Yu, K. A. N. G., Jiang, N., AN, S. C. & Gao, Z. C. (2012). Prevalence and characterization of plasmid-mediated *bla* ESBL with their genetic environment in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in patients with pneumonia. *Chinese Medical Journal*, 125(5), 894-900.
- Wang, Y., Wang, J., Wang, R. & Cai, Y. (2019). Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 22, 18-27.
- Weissman, S. J., Adler, A., Qin, X. & Zerr, D. M. (2013). Emergence of extended-spectrum β -lactam resistance among *Escherichia coli* at a US academic children's hospital is clonal at the sequence type level for CTX-M-15, but not for CMY-2. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 41(5), 414-420.

- Weissman, S. J., Hansen, N. I., Zaterka-Baxter, K., Higgins, R. D. & Stoll, B. J. (2016). Emergence of antibiotic resistance-associated clones among *Escherichia coli* recovered from newborns with early-onset sepsis and meningitis in the United States, 2008–2009. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 5(3), 269-276.
- Welker, S., Boutin, S., Miethke, T., Heeg, K. & Nurjadi, D. (2020). Emergence of carbapenem-resistant ST131 *Escherichia coli* carrying *bla_{OXA-244}* in Germany, 2019 to 2020. *Eurosurveillance*, 25(46), 2001815.
- Willemsen, I., Nelson, J., Hendriks, Y., Mulders, A., Verhoeff, S., Mulder, P., Roosendaal, R., Zwaluw, K.V.D., Verhulst, C., Bergh, M.K.D. & Kluytmans, J. (2015). Extensive dissemination of extended spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a Dutch nursing home. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 36(4), 394-400.
- Wirth, T., Falush, D., Lan, R., Colles, F., Mensa, P., Wieler, L. H., Karch, H., Reeves, P.R., Maiden, M.C.J., Ochman, H. & Achtman, M. (2006). Sex and virulence in *Escherichia coli*: an evolutionary perspective. *Molecular Microbiology*, 60(5), 1136-1151.
- Woksepp, H., Jernberg, C., Tärnberg, M., Ryberg, A., Brolund, A., Nordvall, M., Olsson-Lijequist, B., Wisell, K.T., Monstein, H.J., Nilsson, L. & Schön, T. (2011). High-resolution melting-curve analysis of ligation-mediated real-time PCR for rapid evaluation of an epidemiological outbreak of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(12), 4032-4039.
- Worthington, R.J. & Melander, C. (2013) Overcoming Resistance to β -Lactam Antibiotics. *The Journal of Organic Chemistry*, 78(9), 4207-4213.
- Wozniak, R. A. & Waldor, M. K. (2010). Integrative and conjugative elements: mosaic mobile genetic elements enabling dynamic lateral gene flow. *Nature Reviews Microbiology*, 8(8), 552-563.
- Xu, G., Jiang, Y., An, W., Wang, H. & Zhang, X. (2015). Emergence of KPC-2-producing *Escherichia coli* isolates in an urban river in Harbin, China. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 31(9), 1443-1450.
- Xu, L., Shabir, S., Bodah, T., McMurray, C., Hardy, K., Hawkey, P. & Nye, K. (2011). Regional survey of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases among *Enterobacteriaceae* reveals marked heterogeneity in the distribution of the ST131 clone. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(3), 505-511.
- Yahiaoui, M., Robin, F., Bakour, R., Hamidi, M., Bonnet, R. & Messai, Y. (2015). Antibiotic resistance, virulence, and genetic background of community-acquired uropathogenic *Escherichia coli* from Algeria. *Microbial Drug Resistance*, 21(5), 516-526.
- Yan, J. J., Tsai, L. H. & Wu, J. J. (2012). Emergence of the IMP-8 metallo- β -lactamase in the *Escherichia coli* ST131 clone in Taiwan. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40(3), 281-282.
- Yano, H., Uemura, M., Endo, S., Kanamori, H., Inomata, S., Kakuta, R., Ichimura, S., Ogawa, M., Shimojima, M., Ishibashi, N., Aoyagi, T., Hatta, M., Gu, Y., Yamada, M., Tokuda, K., Kunishima, H., Kitagawa, M., Hirakata, Y. & Kaku, M. (2013). Molecular characteristics of extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates from *Escherichia coli* at a Japanese tertiary hospital. *PLoS One*, 8(5), 64359.
- Yasugi, M., Hatoya, S., Motooka, D., Matsumoto, Y., Shimamura, S., Tani, H., Furuya, M., Mie, K., Nakamura, S. & Shimada, T. (2021). Whole-genome analyses of extended-spectrum or AmpC β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolates from companion dogs in Japan. *Plos One*, 16(2), 0246482.
- Yigit, H., Queenan, A. M., Anderson, G. J., Domenech-Sanchez, A., Biddle, J. W., Steward, C. D., Alberti, S., Bush, K. & Tenover, F. C. (2001). Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(4), 1151-1161.
- Yokota, S. I., Sato, T., Okubo, T., Ohkoshi, Y., Okabayashi, T., Kuwahara, O., Tamura, Y. & Fujii, N. (2012). Prevalence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* O25: H4-ST131 (CTX-M-15-nonproducing) strains isolated in Japan. *Chemotherapy*, 58(1), 52-59.

- Yumuk, Z., Afacan, G., Nicolas-Chanoine, M. H., Sotto, A. & Lavigne, J. P. (2008). Turkey: a further country concerned by community-acquired *Escherichia coli* clone O25-ST131 producing CTX-M-15. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(2), 284-288.
- Zendri, F., Maciucă, I. E., Moon, S., Jones, P. H., Wattret, A., Jenkins, R., Baxtere, A. & Timofte, D. (2020). Occurrence of ESBL-producing *Escherichia coli* ST131, including the H30-Rx and C1-M27 subclones, among urban seagulls from the United Kingdom. *Microbial Drug Resistance*, 26(6), 697-708.
- Zhang, L., Lü, X. & Zong, Z. (2013). The emergence of *bla*CTX-M-15-carrying *Escherichia coli* of ST131 and new sequence types in Western China. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 12(1), 1-3.
- Zhang, J., Zheng, B., Zhao, L., Wei, Z., Ji, J., Li, L. & Xiao, Y. (2014). Nationwide high prevalence of CTX-M and an increase of CTX-M-55 in *Escherichia coli* isolated from patients with community-onset infections in Chinese county hospitals. *BMC Infectious Diseases*, 14(1), 1-10.
- Zhang, H., Zhou, Y., Guo, S. & Chang, W. (2015). Prevalence and characteristics of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* isolated from rural well water in Taian, China, 2014. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(15), 11488-11492.
- Zhao, S. Y., Wang, Y. C., Xiao, S. Z., Jiang, X. F., Guo, X. K., Ni, Y. X. & Han, L. Z. (2015). Drug susceptibility and molecular epidemiology of *Escherichia coli* in bloodstream infections in Shanghai, China, 2011–2013. *Infectious Diseases*, 47(5), 310-318.
- Zhengqing, L., Yan, Q., Xiang, Q., Wei, Y. & Zeqing, W. (2014). Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Escherichia coli* sequence type 131 in Hangzhou, China. *Chinese Medical Journal*, 127(3), 528-531.
- Zong, Z. & Yu, R. (2011). *bla*CTX-M-carrying *Escherichia coli* of the O25b ST131 clonal group have emerged in China. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 69(2), 228-231.
- Zong, Z., Yu, R., Wang, X. & Lue, X. (2011). *bla*_{CTX-M-65} is carried by a Tn1722-like element on an IncN conjugative plasmid of ST131 *Escherichia coli*. *Journal of Medical Microbiology*, 60(4), 435-441.
- Zurfluh, K., Hächler, H., Nüesch-Inderbinen, M. & Stephan, R. (2013). Characteristics of extended-spectrum β -lactamase-and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* isolates from rivers and lakes in Switzerland. *Applied and Environmental Microbiology*, 79(9), 3021-3026.
- Zurfluh, K., Nüesch-Inderbinen, M., Morach, M., Berner, A. Z., Hächler, H. & Stephan, R. (2015). Extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolated from vegetables imported from the Dominican Republic, India, Thailand, and Vietnam. *Applied and Environmental Microbiology*, 81(9), 3115-3120.

9. ANEXOS

Anexo I - Dados de *Escherichia coli* ST131 depositados no Enterobase

País de isolamento	N	1º relato	Fonte	Origem da amostra	Sorogrupo
África do Sul	2	2008	Humano	Fezes	O25:H4
Alemanha	346	1996	Humano; Aves; Animais de companhia; Gado; Ambiente	Urina, fezes, amostra respiratória, ferida e esgoto	O25b:H4, O86:H51 e K1:H4
Antártida	3	NI	Invertebrado; Água	NI	NI
Arábia Saudita	15	2014	Humano	Sangue e urina	O16:H5
Argentina	2	2010	Humano	NI	NI
Austrália	275	2002	Humano; Aves; Animais de companhia; Mamíferos selvagens	Sangue, urina, fezes, swab retal, biópsia	O25:H4 e O16:H5
Austria	2	2009	Animais de companhia	NI	H4
Bélgica	20	2013	Humano; Aves; Gado	Sangue, urina e fezes	NI
Brasil	48	2001	Humano; Aves; Ambiente	Urina	O25:H4
Cambodia	24	2008	Humano; Alimento	Sangue e urina	NI
Canadá	648	2000	Humano; Animais de companhia; Ambiente	Sangue, urina, fezes, trato respiratório, escarro, ferida cirúrgica e fluido abdominal	O25:H4, O25:H1, O25H2
Catar	43	2017	Humano	Sangue, urina, swab retal, fluido peritoneal e fluido de abscesso	NI
China	127	2005	Humano; Aves	Sangue, urina, fezes, swab retal, escarro e fluido pleural	O25
Colômbia	1	2013	Humano	NI	NI
Coreia	1	2003	Humano	NI	NI
Coreia do Sul	4	2012	Humano	NI	NI
Croácia	3	2017	Aves	NI	O25b:H4

Dinamarca	99	2003	Humanos; Aves; Animais de companhia; Mamíferos selvagens; Suínos	Sangue, urina, fezes e secreção traqueal	O25b:H4
Egito	2	2016	Humano; Animal de companhia	Urina	NI
Emirados Árabes Unidos	1	2012	NI	NI	NI
Equador	3	2013	Humano	NI	NI
Eslováquia	2	2018	Humano	NI	NI
Eslovênia	5	NI	Humano	NI	NI
Espanha	195	1998	Humano; Aves; Animais de companhia; Animais selvagens; Ambiente; Alimento	Sangue, urina, fezes, fluido peritoneal e abscesso	O25b:H4 e O16:H5
Estados Unidos	1501	1967	Humano; Aves; Animais de companhia; Animais selvagens; Animais aquáticos; Gado; Ambiente; Alimento	Sangue, urina, fezes, swab retal, fluido pleural, fluido peritoneal, abscesso, escarro e lavado brônquico	O25:H4, O25:K16:H4 e O62:H4
Estônia	3	2012	NI	NI	NI
Etiópia	6	2016	Humano	NI	NI
Finlândia	9	2016	Humano	Fezes	NI
França	502	2002	Humano; Animais de companhia; Peixe; Equino; Ambiente	Sangue, urina, fezes e esgoto	O153:H5, O25b:H4, O16:H5 e O25:H4
Gâmbia	2	2008	Humano	Fezes	NI
Gana	5	2008	Humano	NI	NI
Hungria	7	2014	Humano; Aves	Sangue	NI
Índia	17	2007	Humano; Ambiente	Urina	NI
Indonésia	5	2018	Humano	Sangue	NI
Irlanda	47	2007	Humano; Ambiente	Urina e solo de pastagem	NI
Itália	17	2009	Humano; Aves; Animais de companhia	Sangue	O25b:H14
Japão	255	2001	Humano; Aves; Animais de companhia; Ambiente	Sangue, urina, fezes	NI
Kuwait	1	2004	Humano	NI	NI
Laos	14	2006	Humano	Sangue, urina e fezes	NI
Líbano	7	2015	Humano	Sangue	NI

Luxemburgo	1	2016	Alimento	NI	NI
Malásia	5	2015	Humano	Sangue	NI
Marrocos	1	2012	Humano	NI	NI
México	2	2010	Humano	Fezes e fluido peritoneal	O25:H4
Myanmar	1	2016	Humano	Sangue	NI
Nepal	61	2008	Humano	Sangue e urina	NI
Níger	2	2012	Humano	Fezes	NI
Nigéria	27	2019	Humano	Sangue, urina, ferida, endocervical e fluido cerebrospinal	NI
Noruega	43	1999	Humano; Aves; Alimento	Sangue, urina e fezes	NI
Nova Zelândia	238	2009	Humano; Animais de companhia	Sangue, urina e fezes	NI
Omã	2	2015	Humano	Biópsia	NI
Países baixos	445	2009	Humano; Animais de companhia; Gado	Sangue, urina, fezes e swab retal	O25b:H4
Paquistão	45	2012	Humano	Urina	O25b:H4
Portugal	2	2005	Humano; Suíno	NI	NI
Quênia	7	2015	Humano; Aves; Roedor	NI	NI
Reino Unido	348	2001	Humano; Aves; Animais de companhia; Ambiente; Alimento	Sangue, urina e fezes	O25:H4, O25:H17 e O16:H5
República Checa	10	2007	Aves; Animal de companhia	NI	NI
República Democrática do Congo	6	2014	Humano	NI	NI
Romênia	4	2011	Humano	NI	NI
Rússia	1	2015	Humano	Urina	NI
Sérvia	4	2007	Aves	NI	NI
Singapura	178	2010	Humano	Sangue, urina, fezes, swab retal e trato respiratório	NI
Sri Lanka	15	2017	NI	NI	NI
Sudão	1	2019	Humano	Urina	NI
Suécia	251	2006	Humano; Aves; Ambiente	Sangue, urina, fezes	NI

Suíça	78	2005	Humano; Animais selvagens; Ambiente	Urina, secreção da ferida, faringe, ouvido médio, inguinal, escarro e esfregaço vaginal	
Tailândia	44	2008	Humano	Sangue, urina, fezes, swab retal escarro e swab ouvido	NI
Taiwan	31	2017	Humano; Animais de companhia; Ambiente		NI
Tanzânia	9	2009	Humano; Ambiente; Alimento		NI
Turquia	14	2014	Humano		NI
Vietnã	18	2011	Humano		NI

NI: Não identificado; ITU: Infecção do trato urinário; ICS: Infecção de corrente sanguínea; ITR: Infecção no trato respiratório; EAEC: *Escherichia coli* enteroagregativa; APEC: *Escherichia coli* patogênica aviária; ExPEC: *Escherichia coli* patogênica extraintestinal; UPEC: *Escherichia coli* uropatogênica; NMEC: *Escherichia coli* de meningite neonatal

Anexo II - Dados de *Escherichia coli* ST131 identificados na literatura

País	Período	Fonte	Betalactamases	Estudo
Kuwait	2010-2012	Urina, sangue e ferida	CTX-M-15, 2 e 56; TEM-1, OXA-1, SHV-12 e CMY-2	Dashti <i>et al.</i> , 2014
Letônia, Estônia, Lituânia, São Petersburgo e Noruega	2012	Urina, sangue, ferida e TR	CTX-M-15, 14, 27, 1, 3, 5 e 111	Sepp <i>et al.</i> , 2019
África Central	2011-2012	Local cirúrgico	CTX-M-15	Rafaï <i>et al.</i> , 2015
África do Sul	2008-2009	Urina	CTX-M-15 e 14	Peirano, van Greune e Pitout, 2011
África do Sul	2012-2013	Urina, sangue e ferida	CTX-M-15, 14, 3 e 9; OXA-1 e TEM-1	Gqunta e Govender, 2015
Alemanha	NI	Fezes de ratos urbanos	CTX-M-9	Guenther <i>et al.</i> , 2010
Alemanha	2010-2011	Fezes	CTX-M-15 e 14; TEM-1 e OXA-1	Arvand <i>et al.</i> , 2013
Alemanha	2019-2020	Urina, sangue e swab retal	CTX-M-15 e OXA-244	Welker <i>et al.</i> , 2020
Arábia Saudita	2010-2011	Urina, escarro, fezes, sangue e abscessos	CTX-M-15 e TEM-1	Al-Agamy <i>et al.</i> , 2014
Arábia Saudita	2012-2013	Urina	CTX-M-15 e 14; OXA-1	Alghoribi <i>et al.</i> , 2015
Arábia Saudita	2018	Urina	CTX-M-15, TEM e OXA	Alqasim <i>et al.</i> , 2020
Argélia	2011-2012	Secreção, urina, sangue, cateter e TR	CTX-M-15	Agabou <i>et al.</i> , 2014
Argélia	2012-2013	Amostra de peixe	CTX-M-15	Brahmi <i>et al.</i> , 2015
Argélia	2012-2013	Urina	CTX-M-15 e TEM-1	Yahiaoui <i>et al.</i> , 2015
Argélia	2016-2018	Fígado de frango	CTX-M-15 e TEM-1	Chenouf <i>et al.</i> , 2021
Argentina	2010	Amostra clínica	CTX-M-15, 14 e 2	Sennati <i>et al.</i> , 2012
Ásia (Camboja)	2007-2010	Sangue	CTX-M-15, 14 e 27; CMY-2, OXA-1 e TEM	Vlieghe <i>et al.</i> , 2015
Austrália	2008-2009	Urina	CTX-M-15 e CMY-2	Sidjabat <i>et al.</i> , 2010
Austrália	2007-2008	Urina de humanos e animais de companhia	CTX-M-15	Platell <i>et al.</i> , 2011
Austrália	2010-2012	Swab perianal	KPC-2 e TEM-1	Partridge <i>et al.</i> , 2015
Austrália	2013-2014	Amostras clínicas de cães e gatos	CTX-M-15 e 14; OXA-1	Kidsley <i>et al.</i> , 2020

Áustria	2010-2015	Trato urogenital de cães	CTX-M-15 e OXA-1	Loncaric <i>et al.</i> , 2020
Bangladesh	2010	Fezes de aves em praias	CTX-M-14	Hasan <i>et al.</i> , 2014
Bangladesh	2010-2012	Swab endocervical, urina e ferida	CTX-M-15	Ahmed <i>et al.</i> , 2015
Bangladesh	2018-2019	Urina, sangue e fluidos	CTX-M-15	Mazumder <i>et al.</i> , 2020
Bélgica	2006-2007	Urina	CTX-M-15	Smet <i>et al.</i> , 2010
Belgica	2006 e 2008	Urina	CTX-M-15	Rodriguez-Villalobos <i>et al.</i> , 2011
Brasil	2008-2009	Urina e sangue	CTX-M-15; TEM-1 e OXA-1	Peirano <i>et al.</i> , 2011
Brasil (Rio de Janeiro)	2015-2016	Urina	CTX-M-15 e 2; CMY-2, OXA-1, TEM-1 e KPC-2	Campos <i>et al.</i> , 2018
Brasil (Rio de Janeiro)	2015	Urina	CTX-M-15, 27, 2 e 8; CMY-2	da-Silva <i>et al.</i> , 2020
Brasil (Salvador)	1996-2011	Urina e liquor	TEM e SHV	Berman <i>et al.</i> , 2014
Brasil (São Paulo)	2009	Estação de tratamento de esgoto	CTX-M-8	Dropa <i>et al.</i> , 2016
Brasil (São Paulo)	2019	Solo agrícola	CTX-M-15 e TEM-1	Lopes <i>et al.</i> , 2021
Brasil (São Paulo)	2014-2015	Urina e sangue de humanos; Swab cloacal	CTX-M-15 e 27; OXA-1 e TEM-1	Borges, Tarltonn e Riley, 2019
Bulgária	2002-2003 e 2006-2009	Urina, TR, ferida, sangue e cateter	CTX-M-15 e SHV-12	Markovska <i>et al.</i> , 2012
Califórnia (Los Angeles)	2011-2013	Urina	CTX-M-15 e TEM-1	Pannaraj <i>et al.</i> , 2015
Califórnia (São Francisco)	2007-2010	Sangue	CTX-M-15, 14 e 1; TEM e OXA-1	Adams-Sapper <i>et al.</i> , 2013
Camarões	2010	Fezes	CTX-M-15, OXA-1 e TEM-1	Magoué <i>et al.</i> , 2013
Canadá	2014-2018	Urina de cão	CTX-M-27	Courtice, Sniatynski e Rubin, 2021
Canadá	2000-2007	Sangue	CTX-M-15 e 14	Pitout <i>et al.</i> , 2009
Canadá	2002-2004	Urina	CTX-M-15	Johnson <i>et al.</i> , 2009
Canadá	2007	Urina e sangue	CTX-M-15, 14, 3 e 27	Peirano <i>et al.</i> , 2010
Canadá	2007-2009	Urina e sangue	CTX-M-15, 14, 3 e 6; SHV-2	Simner <i>et al.</i> , 2011
Canadá	2007-2011	Urina, sangue, ferida e TR	CTX-M-15 e AmpC	Denisuik <i>et al.</i> , 2013
Canadá (Calgary)	2009	Fezes	CTX-M-15	Peirano <i>et al.</i> , 2011

Catar	2018	Swab retal	CTX-M-15 e OXA-1	Perez-Lopez <i>et al.</i> , 2020
Chile	2011	Swab cloacal	CTX-M-15 e 22	Báez <i>et al.</i> , 2015
China	2009	Fezes	CTX-M-15 e 14	Li <i>et al.</i> , 2011
China	2005	Sangue	CTX-M-65	Zong <i>et al.</i> , 2011
China	2005-2006	Urina, sangue, escarro e fluido pleural	CTX-M-14, 3 e 65	Zong e Yu, 2011
China	2007-2008	Urina	CTX-M-15 e 14	Cao <i>et al.</i> , 2011
China	NI	Urina	CTX-M-3 e 27	Sun <i>et al.</i> , 2011
China	1996-1998 e 2007-2008	Sangue	CTX-M-14	Ho <i>et al.</i> , 2012
China	2010-2013	Urina, sangue, escarro e secreções corporais; e água ambiental	CTX-M-15, 14, 27, 24, 65 e 55	Hu <i>et al.</i> , 2013
China	2011	Urina	CTX-M-15 e TEM-1	Zhang, Lü e Zong, 2013
China	2007-2011	Escarro, fluido corporal e secreção	CTX-M-15, 14 e 3; TEM-1, DHA-1 e KPC-2	Cai <i>et al.</i> , 2014
China	2011	Urina e escarro	CTX-M-14, TEM-1 e KPC-2	Zhengqing <i>et al.</i> , 2014
China	2010-2011	Urina, sangue, escarro, abscessos e secreções	CTX-M-15, 14, 55 e 3	Zhang <i>et al.</i> , 2014
China	2013	Urina	CTX-M-15 e 14	Ho <i>et al.</i> , 2015a
China	2008-2013	Fezes de roedores selvagens	CTX-M-9	Ho <i>et al.</i> , 2015b
China	2011-2013	Sangue	CTX-M-15, 14, 27, 24 e 55	Zhao <i>et al.</i> , 2015
China	2012	Água de Rio	CTX-M-3, TEM-1 e DHA-1	Xu <i>et al.</i> , 2015
China	2013	Corpos d'água	CTX-M-15, 14, 27 e 55	Li <i>et al.</i> , 2015
China	2017	Escarro	KPC-2	Wang <i>et al.</i> , 2020
China	2017	Sangue	CTX-M-14 e 3; KPC-2	Du <i>et al.</i> , 2020
China (Taiwan)	2009-2010	Urina	CMY-2, TEM-1, DHA-1 e IMP-8	Yan <i>et al.</i> , 2012
China (Taiwan)	2014	Água de poço	CTX-M-27	Zhang <i>et al.</i> , 2015
Colômbia	2010	Urina	CTX-M-15 e TEM-1	Ruiz <i>et al.</i> , 2011
Coreia	2006-2007	Urina	CTX-M-15, 14 e 22	Lee <i>et al.</i> , 2010
Coreia	2005	Urina	CTX-M-15, TEM-1 e SHV-2	Kim <i>et al.</i> , 2011

Coreia	2008	Sangue	CTX-M-15 e 14	Shin, Kim e Ko, 2011
Coreia	2008-2009	Urina, sangue, ferida e TR	CTX-M-15 e 14; TEM-1 e OXA-1	Park <i>et al.</i> , 2012
Coreia	2006-2011	Sangue	CTX-M-15 e 14	Kang <i>et al.</i> , 2013
Coreia	2013	Swab retal	CTX-M-15 e OXA-232	Jeong <i>et al.</i> , 2015
Coreia	2010-2012	Sangue e urina	CTX-M-15 e 14; CMY-2	Kim <i>et al.</i> , 2020
Coreia do Sul	2010-2011	Urina	CTX-M-15 e 14	Kim <i>et al.</i> , 2013
Coreia do Sul	2010-2012	Sangue	CTX-M-15 e 14	Ha <i>et al.</i> , 2013
Coreia do Sul	2017-2019	Cães e gatos internados	CTX-M-15, 14, 27 e 55; TEM	Shin <i>et al.</i> , 2021
Cuba	2014-2018	Urina, sangue, ferida, cateter e TR	CTX-M-15 e 27; TEM-1	Quiñones <i>et al.</i> , 2020
Dinamarca	2009	Urina	CTX-M-15, 14 e 27; AmpC	Nielsen <i>et al.</i> , 2013
Dinamarca	2008-2009	Urina, sangue, fezes e ferida e TR	CTX-M-14,15, 27, 2 e 3	Olesen <i>et al.</i> , 2013
Dinamarca	2009	Sangue	CTX-M-15, 27 e 3	Hansen <i>et al.</i> , 2014
Egito	2007-2008	Urina, escarro e ferida	CTX-M-15	Fam <i>et al.</i> , 2011
Escócia (Edimburgo)	2009	Sangue	CTX-M-15, TEM-1 e OXA-1	Dimude e Amyes, 2013
Espanha	2003	Granja	CTX-M-9	Cortés <i>et al.</i> , 2010
Espanha	2004-2007	Urina e sangue	CMY-2 e AmpC	Oteo <i>et al.</i> , 2010
Espanha	2006	Urina e sangue	CTX-M-15	Díaz <i>et al.</i> , 2010
Espanha	2009	Urina, sangue e ferida	CTX-M-15	Blanco <i>et al.</i> , 2011
Espanha	2003-2010	Amostra clínica	CTX-M-15, TEM-1 e OXA-1	Ruiz <i>et al.</i> , 2012
Espanha	2010	Urina, ferida e sangue	CTX-M-15, OXA-1 e TEM	Ortega <i>et al.</i> , 2012
Espanha	2012	Urina e sangue	CTX-M-15 ,14, 1 e 27; TEM-1 e OXA-1	Dahbi <i>et al.</i> , 2013
Espanha	2012	Ferida	TEM -1 e OXA-48	Fernández <i>et al.</i> , 2014
Espanha	2005-2012	Urina e sangue	CTX-M-15, 14, 27, 1 e 9; SHV-12	Dahbi <i>et al.</i> , 2014
Espanha	2011-2012	Fezes	CTX-M-15	Valverde <i>et al.</i> , 2015
Espanha	2019	Sangue	KPC-49	Hernández-García <i>et al.</i> , 2021
Espanha	2018	Swab retal	CTX-M-15, 24 e 27	Colmenarejo <i>et al.</i> , 2020
Espanha	2012	Swab de tecido de animal abatido	TEM-1 e CMY-2	Solà-Ginés <i>et al.</i> , 2015

Espanha (Barcelona)	2009-2010	Esgoto e Rio	CTX-M-15 e 1	Colomer-Lluch <i>et al.</i> , 2013
Espanha (Barcelona)	2008	Urina, sangue, TR e pele	CTX-M-15, 14, 9 e 27; SHV-12	Coelho <i>et al.</i> , 2011
Espanha (Lugo)	2016-2017	Carne de aves frescas	NI	Díaz-Jiménez <i>et al.</i> , 2020
Espanha (Madri)	2006-2007	Urina e sangue	CTX-M	Fernández-Romero <i>et al.</i> , 2011
Espanha (Madri)	2009-2010	Urina, sangue e swab retal	CTX-M-15 e SHV-12	Oteo <i>et al.</i> , 2012
Espanha e França	2015	Urina, sangue e bile	CTX-M-15, 14, 27 e 1	Flament-Simon <i>et al.</i> , 2020
Espanha, Dinamarca, Holanda, França e Alemanha	2008-2009	Urina, ferida e TR de cães e cavalos	CTX-M-15 e SHV	Ewers <i>et al.</i> , 2010
EUA	NI	Urina e sangue	CTX-M-15	Owens <i>et al.</i> , 2011
EUA	2000-2009	NI	CTX-M-15	Johnson <i>et al.</i> , 2012
EUA	2009-2010	Urina e sangue	CTX-M-15, 14, 22, 27 e 57; CMY-2	Doi <i>et al.</i> , 2013
EUA	2010-2012	Urina e sangue	CTX-M-15 e 14	Chen <i>et al.</i> , 2014b
EUA	2009-2010	Urina, sangue e fluido abdominal	CTX-M-15 e 14; SHV-5	Hu <i>et al.</i> , 2014
EUA	2004-2012	Efluente hospitalar	CTX-M-15, OXA-1 e TEM	Varela <i>et al.</i> , 2015
EUA	2008-2009	Sangue e fluido cerebrospinal	CTX-M-15	Weissman <i>et al.</i> , 2016
EUA (Chicago)	2008	Urina	CTX-M-15 e 14, TEM-1 e OXA-1	Peirano, Costello e Pitout, 2010
EUA (Chicago)	2007-2010	Urina	CTX-M-15	Banerjee <i>et al.</i> , 2013
EUA (Georgia)	NI	Água superficial	CTX-M-15	Cho <i>et al.</i> , 2020
EUA (Michigan)	2010-2011	Urina, sangue, escarro e ferida	CTX-M-15	Mills <i>et al.</i> , 2020
EUA (Nova Iorque)	2017	Urina e sítios estéreis	CTX-M-15 e 27	Mostafa <i>et al.</i> , 2020
EUA (Seattle)	1999-2007	Urina e ferida	CTX-M-15, SHV-12 e CMY-2	Weissman <i>et al.</i> , 2013
EUA (Texas)	2003-2005	Urina	NI	Johnson <i>et al.</i> , 2010
EUA (Texas)	2010-2011	Urina, sangue, ferida e TR	CTX-M-15, SHV e TEM	Chandramohan e Revell, 2012

França	2006	Urina	CTX-M-15	Arpin <i>et al.</i> , 2009
França	2005	Sangue	CTX-M-15 e 14	Courpon-Claudinon <i>et al.</i> , 2011
França	2009	Fezes	CTX-M-15	Vidal-Navarro <i>et al.</i> , 2010
França	2006-2010	Urina de gato	CTX-M-14	Dahmen <i>et al.</i> , 2013
França	2012	Fezes	CTX-M-15, 27 e 1	Blanc <i>et al.</i> , 2014
França	2008-2009	Amostras clínicas	CTX-M-15	Guillard <i>et al.</i> , 2014
França	2014-2017	Urina	CTX-M-15, 14, 27 e 3	Birgy <i>et al.</i> , 2020
França (Paris)	2006	Fezes	CTX-M-15	Leflon-Guibout <i>et al.</i> , 2008
França (Paris)	2008-2009	Amostra clínica	CTX-M-15, 14 e 27	Brisse <i>et al.</i> , 2012
França (Paris)	2006-2011	Fezes	CTX-M-15	Nicolas-Chanoine <i>et al.</i> , 2013
França (Paris)	2006-2010	Swab vaginal e fluido neonatal	CTX-M-15 e 2; TEM-1 e OXA-1	Birgy <i>et al.</i> , 2013
França (Paris)	2011	Fezes de cães	CTX-M-15 e G9	Haenni <i>et al.</i> , 2014
França, Itália, Espanha e Israel	2008-2011	Swab retal	CTX-M-15, 14, 27, 39, 55, 1 e 2; SHV-12 e 5; CMY-4	Izdebski <i>et al.</i> , 2013
França, Kuwait, Suíça, Canadá, Portugal e Espanha	2000-2006	Urina e fezes	CTX-M-15	Coque <i>et al.</i> , 2008
Grécia	2011	Urina e sangue	CTX-M-15 e 3; TEM-1 e OXA-1	Mavroidi <i>et al.</i> , 2012
Grécia	2018-2020	Swab cloacal e retal de frango	CMY-2	Athanasakopoulou <i>et al.</i> , 2021
Holanda	2012	Swab perianal e fezes	CTX-M-15	Willemsen <i>et al.</i> , 2015
Holanda	2006-2013	Águas residuais	CTX-M-15 e OXA-1	Blaak <i>et al.</i> , 2015
Holanda (Amsterdã)	2010-2011	Fezes	CTX-M-15 e 9	Reuland <i>et al.</i> , 2013
Holanda, Bélgica e Alemanha	2009-2011	Urina	CTX-M-15 e 14	Donk <i>et al.</i> , 2012
Índia	2009-2010	Urina e fezes	CTX-M-15	Jadhav <i>et al.</i> , 2011
Índia	2009	Urina	CTX-M-15, TEM-1 e OXA-1	Hussain <i>et al.</i> , 2012
Índia	2009-2010	Fezes	CTX-M-15	Hussain <i>et al.</i> , 2014

Índia	2007-2010	Sangue	CTX-M-15 e OXA-1	Roi <i>et al.</i> , 2015
Indonésia	2005	Urina e sangue, fezes, ferida e escarro	CTX-M-15 e SHV	Severin <i>et al.</i> , 2010
Inglaterra	2007-2009	Urina	CTX-M-15	Gibreel <i>et al.</i> , 2012
Inglaterra (Londres)	2010	Água de Rio	CTX-M-14	Dhanji <i>et al.</i> , 2011b
Inglaterra (Nottingham)	2008-2009	Urina	CTX-M, TEM e OXA	Croxall <i>et al.</i> , 2011
Irã	2017-2018	Urina	CTX-M-15, OXA e TEM	Kalantar-Neyestanaki <i>et al.</i> , 2020
Iraque e Síria	2016	Urina, swab retal e pele	CTX-M-15, 27 e 3	Louka <i>et al.</i> , 2021
Irlanda	2018-2019	Águas do mar, rios, lagos, estuários e hospitais	CTX-M-15, 14, 27, 24 e 1; TEM-1, OXA-1, NDM-5, DHA-1 e CMY-42	Hooban <i>et al.</i> , 2021
Irlanda	2011	Swab de superfície	CTX-M-15, TEM e OXA-1	Ludden <i>et al.</i> , 2013
Irlanda do Norte	2005-2006	Fezes	CTX-M-15	Rooney <i>et al.</i> , 2009
Israel	2003-2010	Sangue	CTX-M-15, 14, 27 e 5	Karfunkel <i>et al.</i> , 2013
Israel	2009-2012	Sangue e swab retal	CTX-M-15 e 27	Adler <i>et al.</i> , 2015
Itália	2004-2006	Urina	CTX-M-15	Musumeci <i>et al.</i> , 2012
Itália	2009	Urina, sangue e aves	CTX-M-15 e 27; e SHV-12	Giuffrè <i>et al.</i> , 2012
Itália	2012	Swab retal	CTX-M-15	Giuffrè <i>et al.</i> , 2013
Itália	2009	Água de praia	CTX-M	Vignaroli <i>et al.</i> , 2013
Itália	2012	Urina, swab retal, inguinal, orofaríngea e swab nasal	CTX-M-15 e G9; TEM, VIM e SHV-12	March <i>et al.</i> , 2014
Itália	2012	Urina da gatos	CTX-M-15	Nebbia <i>et al.</i> , 2014
Itália	2011-2013	Sangue	CTX-M-15, VIM-1, TEM-1, SHV-12 e KPC-3	Accogli <i>et al.</i> , 2014
Itália (Roma)	2006	Urina e sangue	CTX-M-15 e SHV-12	Cerquetti <i>et al.</i> , 2010
Japão	2005-2010	Sangue	CTX-M-27, 2, 14, 3, 1 e 24; e CMY-2	Matsumura <i>et al.</i> , 2013a
Japão	2008-2009	Amostra clínica	CTX-M-9 e 2	Yokota <i>et al.</i> , 2012
Japão	2000-2009	Amostra clínica	CTX-M-9 e 15	Nakamura <i>et al.</i> , 2012
Japão	2003-2010	Urina e conteúdo uterino de cães e gatos	CTX-M-27	Harada, Nakai e Kataoka, 2012
Japão	2009	Urina, sangue, ferida e escarro	CTX-M-15, 14, 27, 2 e 24; TEM-1, OXA-1, DHA-1, CMY-2 e SHV	Matsumura <i>et al.</i> , 2012

Japão	2008-2011	Urina, sangue, fezes, escarro, abscessos, faringe e ferida	CTX-M-15 e 27; TEM-1 e OXA-1	Yano <i>et al.</i> , 2013
Japão	2001-2010	Amostra clínica	CTX-M-15, 14, 27, 2 e 3; TEM-1 e OXA-1	Matsumura <i>et al.</i> , 2013b
Japão	2008	Urina, fezes e escarro	CTX-M-15	Hirai <i>et al.</i> , 2013
Japão	2010	Carne importada (América do Sul) e produtos domésticos	CTX-M-15, 2 e 8	Kawamura <i>et al.</i> , 2014
Japão	2010-2011	Urina, sangue, ferida e TGU	CTX-M-15, 14, 27 e 55	Osawa <i>et al.</i> , 2015
Japão	2018	Fezes de cães	CTX-M-27	Yasugi <i>et al.</i> , 2021
Japão	2017	Águas residuais	CTX-M-15, 14, 27 e 174	Tanaka <i>et al.</i> , 2019
Jordânia	2012-2014	Swab retal e fezes	CTX-M-15, 9, 8 e 25	Badran, Din e Shehabi, 2016
Madagascar	2006-2007	Urina	CTX-M-15	Rakotonirina <i>et al.</i> , 2013
México	2006-2007	Urina	CTX-M-15, TEM-1 e TLA-1	Reyna-Flores <i>et al.</i> , 2013
Nepal	2016-2018	Swab retal de humanos e swab cloacal	CTX-M-15	Subramanya <i>et al.</i> , 2021
Nigéria	2008-2009	Urina	CTX-M-15	Aibinu <i>et al.</i> , 2012
Nigéria	2010-2011	Swab vaginal	CTX-M-15 e TEM-1	Inwezerua <i>et al.</i> , 2014
Nigéria	2015-2016	Fezes de animais e humanos e amostras de carne	CTX-M-15, 9, 2 e 1; TEM	Adefioye <i>et al.</i> , 2021
Noruega	2003-2007	Urina e sangue	CMY-2	Naseer <i>et al.</i> , 2010
Nova Iorque	2009	Urina, sangue, escarro e ferimento	CTX-M-15	Tiruvury <i>et al.</i> , 2012
Omã	2015	Biópsia	CTX-M-15, OXA-1 e DHA-1	Al-Farsi <i>et al.</i> , 2020
Países Baixos	2008	Urina, sangue e fluido de drenagem	CTX-M-15, 14 e 27	Paltansing <i>et al.</i> , 2013
Países Baixos	2009	Urina, sangue, fezes, ferida e TR	CTX-M-15, 1 e 52; TEM-52	Voets <i>et al.</i> , 2012

Paquistão	2005 e 2009-2010	Urina, sangue e ferida	CTX-M-G1	Habeeb <i>et al.</i> , 2014
Paquistão	2018-2019	Urina, sangue, fezes e ferida	KPC-2 e NDM-1	Bilal <i>et al.</i> , 2021
Paquistão	2018-2019	Amostra cecal de frango	CTX-M-1, 2 e 9; TEM, SHV, VIM e NDM	Ilyas <i>et al.</i> , 2021
Polônia	2009-2012	Urina, sangue e TR	CTX-M-15 e 3	Chmielarczyk <i>et al.</i> , 2013
Portugal	2004-2006	Urina de cães e gatos	CTX-M-15	Pomba <i>et al.</i> , 2009
Portugal	2010	Urina	CTX-M-15	Novais <i>et al.</i> , 2012
Portugal	2011	Estações de tratamento	CTX-M-15 e TEM	Calhau <i>et al.</i> , 2015
Portugal	2015	Estação de tratamento de águas residuais	CTX-M-15 e 27; TEM e OXA-1	Tavares <i>et al.</i> , 2020
Portugal (Lisboa)	2018-2019	Swab retal	CTX-M-15, 27 e 33	Aires-de-Sousa <i>et al.</i> , 2020
Quênia	2009	Swab retal de cães	CTX-M-15 e OXA-1	Albrechtova <i>et al.</i> , 2012
Reino Unido	2004-2005	Urina e sangue	CTX-M-15 e CTX-M grupo 1	Lau <i>et al.</i> , 2008
Reino Unido	2004-2006	Fezes	CTX-M-15 e 3	Dhanji <i>et al.</i> , 2011a
Reino Unido	2006	Urina e sangue	CTX-M-15 e 9	Xu <i>et al.</i> , 2011
Reino Unido	2006-2008	Fezes	CTX-M-15	Dhanji <i>et al.</i> , 2011c
Reino Unido	2007-2011	Sangue	OXA-48	Dimou <i>et al.</i> , 2012
Reino Unido	2008-2009	Urina, sangue, ferida e escarro	CTX-M	Enoch <i>et al.</i> , 2012
Reino Unido	2009-2011	Sedimentos fluviais	CTX-M-15	Amos <i>et al.</i> , 2014
Reino Unido	2011-2012	Urina e sangue	CTX-M-15, 14 e 27; OXA-1 e TEM-1	Ciesielczuk <i>et al.</i> , 2015
Reino Unido	2011	Fezes de gaivotas	CTX-M-15 e 27; TEM e OXA-1	Zendri <i>et al.</i> , 2020
Reino unido (Inglaterra)	2017-2018	Urina	CTX-M-15, 14, 27 e 1; CMY-60	Findlay <i>et al.</i> , 2020
Reino Unido (Liverpool)	2009-2012	Amostras clínicas de cães	CTX-M-15 e 27; OXA-1	Timofte <i>et al.</i> , 2014
República Checa	2008-2009	Água	CTX-M-15	Dolejska <i>et al.</i> , 2011
República Checa	2006-2008	Swab cloacal e fezes de aves	CTX-M-27	Tausova <i>et al.</i> , 2012
República Checa	2009-2010	Swab retal	CTX-M-15 e TEM-1	Dolejska <i>et al.</i> , 2012
República Checa	2008-2011	Urina	CTX-M-15 e 27; TEM-1	Micenkova <i>et al.</i> , 2014

República Checa	2011	Urina	CTX-M-15, 14, 1 e 27; OXA-1 e TEM-1	Papagiannitsis <i>et al.</i> , 2015
República Checa, Sérvia e Polônia	2010-2011	Fezes de aves	CTX-M-15, CMY-2, TEM-1 e OXA-1	Jamborova <i>et al.</i> , 2015
República Dominicana	2014	Amostra vegetal	CTX-M-15	Zurfluh <i>et al.</i> , 2015
Romênia	2009-2011	Sangue	CTX-M-15, TEM-1 e OXA-1	Hristea <i>et al.</i> , 2015
Romênia	2008-2012	Amostras clínicas	CTX-M-15 e 14; OXA-1 e TEM	Maciuca <i>et al.</i> , 2015
Ruanda	2014	Mosca	CTX-M-15, OXA-1 e TEM-1	Heiden <i>et al.</i> , 2020
Rússia	2007	Fezes de gaivota	CTX-M-15	Hernandez <i>et al.</i> , 2010
Suécia	2005	Urina, secreção e sangue	CTX-M-15	Titelman <i>et al.</i> , 2011
Suécia	2008	Urina	CTX-M e TEM	Woksepp <i>et al.</i> , 2011
Suécia	2005-2011	Infecções e fezes	CTX-M-15, TEM-1 e OXA-1	Sandegren <i>et al.</i> , 2012
Suécia	2003-2005 e 2008-2009	Urina	CTX-M-15 e 14; TEM, OXA e SHV	Helldal <i>et al.</i> , 2013
Suécia	2007-2011	Urina, sangue e fezes	CTX-M-15, 14, 27 e 1	Brolund <i>et al.</i> , 2014
Suíça	2008-2010	Urina, fezes e swab retal	CTX-M-15 e TEM-1	Hilty <i>et al.</i> , 2012
Suíça	2012	Água de rios e lagos	CTX-M-27	Zurfluh <i>et al.</i> , 2013
Suíça	2012	Fezes	CTX-M-15, 14 e 27	Nüesch-Inderbinnen <i>et al.</i> , 2013
Suíça	2014	Água de irrigação	CTX-M-27	Nüesch-Inderbinnen <i>et al.</i> , 2015
Suíça (Berna)	2011	Urina e sangue	CTX-M-15, 14 e 27; TEM-1, OXA-1	Seiffert <i>et al.</i> , 2013
Tailândia	2013	Swab retal de humanos e suínos	CTX-M e TEM	Seenama <i>et al.</i> , 2019
Taiwan	2005-2010	Sangue	CTX-M-15, 14 e 3	Chung <i>et al.</i> , 2012
Taiwan	NI	Swab retal de cães	CTX-M-15 e 65; TEM-1 e CMY-2	Chen <i>et al.</i> , 2020
Taiwan	2014-2017	Urina e secreção de cães e gatos	CTX-M-55, 124, 174, 194, 215 e 67	Huang, Kuan e Yeh, 2020
Tanzânia	NI	Urina, sangue, ferida e secreção	CTX-M-15 e TEM-1	Mshana <i>et al.</i> , 2011
Tunísia	2007	Urina e sangue	CTX-M-15	Jouini <i>et al.</i> , 2010
Tunísia	2007	Urina	CTX-M-15	Slama <i>et al.</i> , 2011

Tunísia	2010	Urina	CTX-M-14	Lahlaoui e Moussa, 2011
Tunísia	2007-2009	Urina	CTX-M-15 e SHV-2	Hammami <i>et al.</i> , 2013
Tunísia	1989-2009	Urina, sangue, feridas, fluido abdominal e escarro	CTX-M-15	Mnif <i>et al.</i> , 2013
Tunísia	2006-2008	Urina	CTX-M-15	Ferjani <i>et al.</i> , 2014
Tunísia	2006-2009	Urina	CTX-M-15 e CMY-38	Sana <i>et al.</i> , 2014
Tunísia	2012-2013	Solo	CTX-M-15	Said <i>et al.</i> , 2015
Tunísia	2015-2016	Urina	CTX-M-15 e 14; CMY-42	Dziri <i>et al.</i> , 2020
Turquia	2005-2005	Urina	CTX-M-15	Yumuk <i>et al.</i> , 2008

NI: Não identificado; TR: Trato respiratório