

HIVILA SANTOS DA SILVA

**CARACTERIZAÇÃO DA RESISTÊNCIA DA LINHAGEM
PANDÊMICA ST69 DE CEPAS DE *Escherichia coli*
ISOLADAS DE INFECÇÕES DA CORRENTE
SANGUÍNEA**



**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
DEZEMBRO/2024**

**Trabalho realizado no
Departamento de Microbiologia
Médica, do Instituto de
Microbiologia Paulo de Góes,
UFRJ, sob a orientação da
Professora Dra. Karla Rodrigues
Miranda e co-orientação da
Mestre Fernanda Baptista de
Oliveira Luiz**

CIP - Catalogação na Publicação

S11c Santos Da Silva, Hivila
Caracterização da resistência da linhagem pandêmica
de cepas de Escherichia coli isoladas de infecções da
corrente sanguínea ST69 / Hivila Santos Da Silva.
-- Rio de Janeiro, 2024.
55 f.

Orientadora: Karla Rodrigues Miranda.
Coorientadora: Fernanda Baptista de Oliveira
Luiz.
Trabalho de conclusão de curso (graduação) -
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de
Microbiologia, Bacharel em Ciências Biológicas:
Microbiologia e Imunologia, 2024.

1. Escherichia coli. 2. ST69. 3.
Susceptibilidade a antimicrobianos. I. Rodrigues
Miranda, Karla, orient. II. Baptista de Oliveira
Luiz, Fernanda, coorient. III. Título.

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(A): **HIVILA SANTOS DA SILVA**

DRE: **120097688**

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Sérgio Eduardo Longo Fracalanza (Presidente da Banca)
Prof. Eduardo Moreira de Castro
Doutorando André Luiz Amorim Da Costa
Prof. Dirlei Nico (Suplente)

Título da Monografia: “Caracterização da resistência da linhagem pandêmica ST69 de *Escherichia coli* isoladas de infecções da corrente sanguínea”

Local: Sala Vermelha, IMPG UFRJ

Data e hora de início: **10 de dezembro de 2024 às 13:30h**

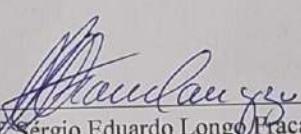
Em sessão pública, após exposição de cerca de 50 minutos, o aluno foi argüido pelos membros da Banca Examinadora, demonstrando suficiência de conhecimentos e capacidade de sistematização no tema de sua Monografia, tendo, então, obtido nota 9,0 neste requisito do RCS de **TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**. Na forma regulamentar, foi lavrada a presente ata que é assinada pelos membros da banca examinadora, aluno, orientador (e/ou coorientador) e pelo coordenador do RCS.

Rio de Janeiro, 10 de dezembro de 2024.

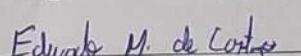
NOTA:

9,0

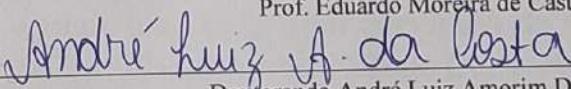
Banca Examinadora:

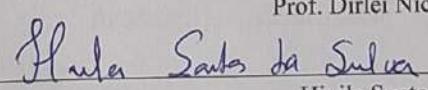

Prof. Sérgio Eduardo Longo Fracalanza (Presidente da Banca)

9,0

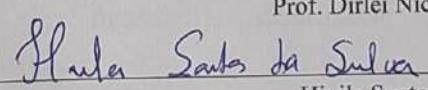

Prof. Eduardo Moreira de Castro

9,0

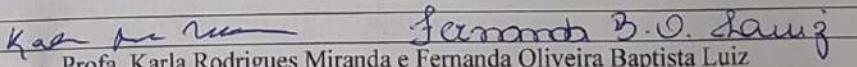

Doutorando André Luiz Amorim Da Costa


Prof. Dirlei Nico (Suplente)

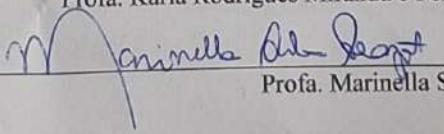
Aluno(a):


Hivila Santos Da Silva

Orientador(a)
(e coorientador):


Profa. Karla Rodrigues Miranda e Fernanda Oliveira Baptista Luiz

Coordenadora de
TCC:


Profa. Marinella Silva Laport

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Dra. Karla Rodrigues Miranda, que me acolheu de braços abertos desde o início deste projeto. Sou grata pela oportunidade, confiança, paciência, disponibilidade e orientação constantes, que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Agradeço também à minha coorientadora, Fernanda Baptista de Oliveira Luiz, pelos valiosos ensinamentos, disponibilidade e suporte técnico e científico durante todo o desenvolvimento do projeto.

Meu agradecimento especial aos demais colegas, alunos, professores e servidores técnico-administrativos do LIMM, que me acolheram com generosidade e compartilharam comigo seus conhecimentos, tornando o ambiente de trabalho mais rico e colaborativo.

À minha família, meu maior pilar de incentivo e apoio incondicional, que sempre me proporcionou as melhores condições para trilhar o caminho da educação, minha eterna gratidão. Aos meus irmãos, Raíssa, Ana Paula e Natan: Raissa e Ana Paula, pelo apoio constante, pelos puxões de orelha e por acreditarem em mim em todos os momentos; e Natan, que, apesar de muito novo, sempre me trouxe alegria, me inspirou e deixou, generosamente, que eu ganhasse no Mortal Kombat nos dias mais estressantes. Vocês me motivam a ser uma pessoa melhor a cada dia.

À minha melhor amiga Vitória, que está ao meu lado desde o ensino fundamental, minha parceira de todas as jornadas e dos nossos cafés superfaturados. Obrigada pelo apoio incondicional, pelas conversas longas e motivadoras, pelas risadas nos momentos difíceis e pela sua capacidade única de me fazer enxergar o lado positivo mesmo diante dos desafios. Sua amizade é um porto seguro e uma das maiores bênçãos da minha vida.

Às minhas amigas Fernanda, Isabelle, Lorena e Marcelle e Mariana, que conheci durante meu estágio em microbiologia. Vocês não só me transmitiram ensinamentos técnicos que aumentaram minha confiança, como também tornaram meus dias mais leves e felizes, incentivando-me a nunca desistir.

Às companheiras de graduação Evelyn, Izabel Cristina e Rayene, agradeço pela troca de conhecimentos, pelo apoio constante, por ouvirem minhas reclamações e, principalmente, pela parceria inestimável ao longo desses anos.

RESUMO

HIVILA SANTOS DA SILVA

CARACTERIZAÇÃO DA RESISTÊNCIA DA LINHAGEM PANDÊMICA ST69 DE CEPAS DE *ESCHERICHIA COLI* ISOLADAS DE INFECÇÕES DA CORRENTE SANGUÍNEA

Orientadora: Karla Rodrigues Miranda

Coorientadora: Fernanda Baptista de Oliveira Luiz

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.

Escherichia coli patogênica extraintestinal (ExPEC) é reconhecida como um dos principais microrganismos responsáveis pelas infecções de corrente sanguínea (ICS) e infecções do trato urinário (ITU). O clone *E. coli* ST69 é um dos mais investigados entre os clones conhecidos como pandêmicos, sendo frequentemente isolado em casos de ICS e associado à resistência aos antimicrobianos, além de produzir betalactamases de espectro estendido (ESBL). O objetivo deste estudo foi avaliar a resistência a antimicrobianos comumente utilizados no tratamento de ICS em ambientes hospitalares, bem como a produção de ESBL. Para isso, uma coleção de 53 amostras de *E. coli* ST69 de ICS de pacientes internados em um hospital universitário no Rio de Janeiro, no período de 2014 a 2023, foram selecionadas. Para avaliar a susceptibilidade a antimicrobianos e a detecção da produção de ESBL, foram realizados ensaios de disco-difusão e disco-aproximação, respectivamente. Foi observado que a resistência à ampicilina foi a mais elevada, atingindo 58,5% (n=31) das amostras, seguida por sulfametoxazol-trimetoprim (54,8%, n=29) e cefazolina (49%, n=26). Não foi observada resistência à fosfomicina e tigeciclina. Em um total de 17% (n=9) foi detectada a produção de ESBL. A análise de resistência revelou a importância do monitoramento contínuo e da busca por alternativas terapêuticas eficazes, especialmente em infecções graves, devido à disseminação crescente de cepas multirresistentes. Os achados deste estudo destacam a importância de estratégias de vigilância e controle para mitigar a disseminação de cepas multirresistentes e otimizar o tratamento das infecções causadas por *E. coli* ST69.

Palavras-chave: *Escherichia coli*, ST69, beta-lactamases de espectro estendido, infecção da corrente sanguínea, resistência a antimicrobianos.

ABSTRACT

HIVILA SANTOS DA SILVA

**CHARACTERIZATION OF THE RESISTANCE OF THE ST69 PANDEMIC
LINEAGE OF *ESCHERICHIA COLI* STRAINS ISOLATED FROM BLOODSTREAM
INFECTIONS**

Orientador: Karla Rodrigues Miranda

Co-orientador: Fernanda Baptista de Oliveira Luiz

Abstract 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.

Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) is recognized as one of the main microorganisms responsible for bloodstream infections (BSIs) and urinary tract infections (UTIs). The *E. coli* ST69 clone is among the most studied pandemic clones, frequently isolated in BSI cases and associated with antimicrobial resistance, as well as the production of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL). This study aimed to evaluate the resistance to commonly used antimicrobials in the treatment of BSIs in hospital settings, as well as the production of ESBL. A collection of 53 *E. coli* ST69 isolates from BSIs of hospitalized patients at a university hospital in Rio de Janeiro, between 2014 and 2023, was selected. To assess antimicrobial susceptibility and detect ESBL production, disk diffusion and disk approximation tests were performed, respectively. The highest resistance was observed to ampicillin, affecting 58.5% (n=31) of the isolates, followed by sulfamethoxazole-trimethoprim (54.8%, n=29) and cefazolin (49%, n=26). No resistance was observed to fosfomycin or tigecycline. ESBL production was detected in 17% (n=9) of the isolates. The resistance analysis highlighted the importance of continuous monitoring and the search for effective therapeutic alternatives, especially in severe infections, due to the growing spread of multidrug-resistant strains. The findings of this study underscore the importance of surveillance and control strategies to mitigate the dissemination of multidrug-resistant strains and optimize the treatment of infections caused by *E. coli* ST69.

Key-words: *Escherichia coli*, ST69, extended-spectrum beta-lactamases, bloodstream infection, antimicrobial resistance.

RESUMO PARA PESSOAS LEIGAS**HIVILA SANTOS DA SILVA****CARACTERIZAÇÃO DA RESISTÊNCIA DA LINHAGEM PANDÊMICA ST69 DE CEPAS DE *ESCHERICHIA COLI* ISOLADAS DE INFECÇÃO DA CORRENTE SANGUÍNEA****Orientadora: Karla Rodrigues Miranda****Coorientadora: Fernanda Baptista de Oliveira Luiz**

Escherichia coli é uma bactéria que normalmente vive no intestino das pessoas de maneira saudável, mas que pode causar infecções quando se espalha para outras partes do corpo, como o trato urinário ou a corrente sanguínea. A linhagem ST69 de *E. coli* é um tipo específico dessa bactéria, que se tornou uma preocupação maior em hospitais devido à sua capacidade de causar infecções graves e se tornar resistente a muitos antibióticos. O termo ESBL se refere a uma substância produzida por algumas variantes de *E. coli*, incluindo o ST69, que torna certos antibióticos ineficazes, dificultando o tratamento dessas infecções. Este estudo teve como objetivo investigar a resistência dessas bactérias a medicamentos e como a produção de ESBL têm impactado a eficácia dos tratamentos. Das 53 amostras de *E. coli* ST69 analisadas, 17% foram identificadas como produtoras de ESBL, mostrando resistência a vários antibióticos. A resistência mais alta foi observada contra a ampicilina, um medicamento comum para tratar infecções urinárias e da corrente sanguínea. Os resultados destacam a necessidade de monitorar constantemente essas bactérias para melhorar o tratamento de infecções graves e evitar que se tornem mais difíceis de controlar.

Palavras-chave: *Escherichia coli*, ST69, resistência a antibióticos, infecção sanguínea.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1 <i>Escherichia coli</i>	10
1.2 Fatores de virulência em <i>E. coli</i> extraintestinal.....	11
1.2.1 Adesinas.....	11
1.2.2 Toxinas.....	13
1.2.3 Sistemas de aquisição de ferro.....	13
1.3 Infecções por <i>E. coli</i> patogênica extraintestinal.....	14
1.3.1 Infecção da Corrente Sanguínea por <i>E. coli</i>	14
1.4 Caracterização genotípica de <i>E. coli</i>.....	15
1.4.1 Grupos filogenéticos.....	15
1.4.2 Tipificação de linhagens.....	17
1.5 Linhagens pandêmicas de <i>E. coli</i> patogênica extraintestinal.....	17
1.5.1 Linhagem ST69.....	18
1.6 Resistência a antimicrobianos.....	20
1.6.1 Resistência aos beta-lactâmicos.....	21
1.6.2 Resistência às quinolonas e fluoroquinolonas.....	23
1.6.3 Resistência aos aminoglicosídeos.....	24
1.6.4 Resistência ao sulfametoazol-trimetoprim.....	25
2. JUSTIFICATIVA.....	26
3. OBJETIVO.....	27
3.1. Objetivo geral.....	27
3.2. Objetivos específicos.....	27
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	28
4.1 Coleção.....	28
4.2 Teste de Susceptibilidade a Antimicrobianos.....	28
4.4 Aspectos éticos.....	30
5. RESULTADOS.....	31
5.1 Perfil de susceptibilidade a antimicrobianos.....	31
5.2 Produção de Beta-Lactamases de Espectro Estendido (ESBL).....	32
6. DISCUSSÃO.....	33
7. CONCLUSÕES.....	38
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

1. INTRODUÇÃO

1.1 *Escherichia coli*

Escherichia coli foi descrito pela primeira vez em 1884 pelo pediatra e infectologista alemão Theodor Escherich, durante seus estudos sobre a microbiota intestinal de crianças. Escherich identificou uma bactéria de crescimento rápido, inicialmente denominada *Bacterium coli Commune* (Escherich, 1988). Devido à sua facilidade de isolamento e cultivo em laboratório, *E. coli* tornou-se um organismo modelo em diversos campos da pesquisa científica. A partir da década de 1950, foi amplamente utilizada em estudos de biologia molecular, o que impulsionou avanços significativos na compreensão dos mecanismos genéticos e bioquímicos (Crick *et al.*, 1961; Shulman, Friedmann e Sims, 2007; Blount, 2015).

E. coli pertence à família *Enterobacteriaceae*, a qual está inserida na ordem Enterobacterales. *Enterobacteriaceae* inclui microrganismos de relevância clínica, como *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella* e *Escherichia* (Janda e Abbott, 2021). Pertencente ao filo Pseudomonadota (Garrity *et al.*, 2021), classe Gammaproteobacteria (Krieg *et al.*, 2010), é uma bactéria Gram-negativa, anaeróbia facultativa, não formadora de esporos, possui flagelos peritíquios, podendo apresentar cápsula (Madigan *et al.*, 2012). Alguns aspectos metabólicos incluem a capacidade de reduzir nitratos a nitritos e fermentar a glicose (Nataro e Kaper, 1998; Madigan *et al.*, 2012).

E. coli faz parte do microbioma humano e de outros animais, estando presente no cólon como um componente comensal da microbiota intestinal. Essa bactéria estabelece uma relação de simbiose com o hospedeiro (Tortora, Funke e Case, 2010), coloniza o cólon e reside nas camadas de muco que revestem as células epiteliais do intestino (Poulsen *et al.*, 1994). As cepas consideradas patogênicas são geneticamente diversas e apresentam vários fatores de virulência e genes de resistência a antimicrobianos (Kaper, Nataro e Mobley, 2004), sendo categorizadas em *E. coli* patogênica intestinal (IPEC) e *E. coli* patogênica extraintestinal (ExPEC).

As cepas de *E. coli*, presentes na classificação IPEC, são categorizadas nos seguintes patótipos: (1) *E. coli* enteropatogênica (EPEC), causadora de diarreia em crianças e animais; (2) *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), responsável pela colite hemorrágica e síndrome hemolítico-urêmica; (3) *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), causa predominante da diarreia do viajante, suína e bovina; (4) *E. coli* enteroaggregativa (EAEC), associada à diarreia persistente em humanos, e (5) *E. coli* difusamente aderente (DAEC), subclasse de *E. coli*

enteroaggregativa, responsável por diarreia em crianças; (6) *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), que induz diarreia aquosa e disenteria (Palaniappan *et al.*, 2006).

As cepas ExPEC são divididas em três patotipos principais com base nas doenças que causam em humanos: *E. coli* uropatogênica (UPEC), *E. coli* causadora de sepse (SEPEC) e *E. coli* associada à meningite neonatal (NMEC) (Sarowska *et al.*, 2019). Outros patotipos responsáveis por causar infecções em animais são: *E. coli* patogênica aviária (APEC) (Kathayat *et al.*, 2021), *E. coli* patogênica do tecido mamário (MPEC) (Goulart e Mellata, 2022) e *E. coli* patogênica do endométrio (EnPEC) (Sheldon *et al.*, 2010). As cepas ExPEC são capazes de invadir, sobreviver e causar infecções em tecidos e fluidos fora do trato intestinal, especialmente na corrente sanguínea e no trato urinário (Vanstokstraeten *et al.*, 2022).

1.2 Fatores de virulência em *E. coli* extraintestinal

As cepas ExPEC possuem uma estrutura filogenética complexa e alta plasticidade genômica, permitindo-lhes superar as defesas do hospedeiro e invadir tecidos, desencadeando uma resposta inflamatória. Os fatores de virulência dessas cepas podem ser divididos em cinco categorias principais: adesinas (fímbrias F1, P e S), invasinas, fatores de absorção de ferro, proteínas e toxinas. Destacam-se entre esses fatores as adesinas, toxinas, fatores de aquisição de ferro, lipopolissacarídeo (LPS), cápsula polissacarídica e invasinas, os quais são codificados em ilhas de patogenicidade, plasmídeos e outros elementos genéticos móveis (Johnson e Russo, 2002; Moulin-Schouleur *et al.*, 2006; Sarowska *et al.*, 2019; Sora *et al.*, 2021).

As ilhas de patogenicidade são regiões específicas do cromossomo bacteriano onde genes de virulência estão concentrados. Essas ilhas e seus genes associados podem se disseminar entre populações bacterianas por meio de transferência horizontal, já tendo sido identificadas em cepas de ExPEC. Além das ilhas de patogenicidade, essas bactérias possuem uma variedade de plasmídeos que promovem a disseminação de genes de resistência a antimicrobianos e genes de virulência (Sarowska *et al.*, 2019; Vila *et al.*, 2016).

1.2.1 Adesinas

A aderência à superfície da célula hospedeira é uma etapa fundamental para a colonização bacteriana, que ocorre por meio de interações específicas com receptores e a

superfície do epitélio do hospedeiro (Kaper, Nataro e Mobley, 2004). As adesinas são estruturas que desempenham um papel crucial nesse processo, mediando a ligação bacteriana aos tecidos hospedeiros (Antão *et al.*, 2009).

As adesinas podem ser categorizadas com base na estrutura, sendo fimbriais ou não-fimbriais, e também em relação à sua sensibilidade ou resistência à manose (Sora *et al.*, 2021). Quatro tipos principais de adesinas são frequentemente encontrados em cepas ExPEC: fímbria tipo 1 (*fim*), fímbrias P associadas à pielonefrite (*pap*), fímbrias S ou as fímbrias específicas do ácido siálico (*sfa*) e adesinas afímbriais (*afa*) (Antão *et al.*, 2009).

As fímbrias do tipo 1 são amplamente encontradas em diversas espécies de bactérias patogênicas e comensais, sendo frequentemente associadas a infecções urinárias em humanos e animais (Yuri *et al.*, 1998a, 2000; Martinez *et al.*, 2000; Bower *et al.*, 2005). Essas fímbrias desempenham um papel crucial na colonização do trato intestinal e urinário, sendo consideradas fatores de virulência essenciais em cepas ExPEC. No entanto, sua presença não é exclusiva de patógenos, sendo também encontrada em comensais (Bower, Eto e Mulvey, 2005; Lüthje e Brauner, 2014; Spaulding *et al.*, 2017). Além de sua função na adesão, a fímbria tipo 1 também é essencial para a invasão celular, interagindo com receptores específicos em várias superfícies celulares, como células do epitélio do trato urinário, eritrócitos, epitélio bucal, intestinal e vaginal, além de camadas musculares e vasos sanguíneos (Bower *et al.*, 2005; Johnson, 1991; Sarowska *et al.*, 2019, Sora *et al.*, 2021).

A fímbria P é conhecida por estabelecer ligações com o antígeno do grupo sanguíneo P, um glicoesfingolipídio presente na superfície das células epiteliais dos rins. Essa fímbria é denominada "P" devido à sua associação com infecções de pielonefrite (Lüthje e Brauner, 2014). Embora sejam morfológicamente semelhantes às fímbrias do tipo 1, as fímbrias P se distinguem por sua capacidade de reconhecer e se ligar à sequência de carboidratos α-D-Galp-(1-4)-beta-D-Galp, característica dos antígenos do grupo sanguíneo P (Antão *et al.*, 2009). Os agrupamentos de genes fímbriais P estão comumente localizados em PAI (Habouria *et al.*, 2022). As fímbrias S foram identificadas em cepas de *E. coli* associadas à pielonefrite, reconhecendo estruturas que contêm ácido siálico, diferentes de manosídeos ou antígenos P em eritrócitos humanos. Elas são denominadas fímbrias S devido à sua ligação específica aos sialil galactosídeos (Antão *et al.*, 2009; Sarowska *et al.*, 2019). Estas fímbrias são codificadas por um grupo de nove genes, onde o gene *sfaA* codifica a subunidade principal e o gene *sfaS* codifica a adesina que se liga ao receptor α-sialil-(2,3)-beta-Gal nas células epiteliais renais e vasculares. Algumas adesinas, conhecidas como afímbriais ou não-fímbriais, estão associadas a estruturas amorfas na membrana externa (Antão *et al.*, 2009).

1.2.2 Toxinas

Cepas ExPEC frequentemente carreiam genes responsáveis pela produção de diversas toxinas, incluindo *hlyA*, *hlyD*, *hlyF* (codificam a α-hemolisina), *cnf1* (fator necrosante citotóxico 1), *sat* (toxina autotransportadora secretada), *pic* (protease associada à colonização) e *vat* (uma proteína autotransportadora vacuolizante) (Sora *et al.*, 2021). Essas toxinas podem comprometer a integridade celular do hospedeiro e possibilitar a entrada do microrganismo em camadas profundas do tecido. Dessa forma, o microrganismo tem acesso a nutrientes, escapando do sistema imune do hospedeiro e levando a uma possível resposta inflamatória intensa (Lüthje e Brauner, 2014; Onlen Guneri *et al.*, 2022).

1.2.3 Sistemas de aquisição de ferro

O ferro é essencial para as bactérias, devido ao seu papel fundamental em várias funções metabólicas. Estas incluem o transporte e armazenamento de oxigênio, a síntese de DNA, o transporte de elétrons e o metabolismo de peróxidos (Desvaux *et al.*, 2020; Lüthje e Brauner, 2014). A maior parte do ferro no corpo humano está complexada com moléculas de transporte como a transferrina, presente no sangue, e a lactoferrina, encontrada no trato digestivo e em secreções salivares e pulmonares. Para utilizar o ferro presente no hospedeiro, as bactérias desenvolveram sistemas de captura que visam as formas complexas de ferro, tais como os íons citrato (sistema fec) e heme (sistema chu). Estes sistemas de transporte (sistemas Sit) ou a produção de compostos PK-NRP chamados sideróforos permitem a captura do ferro dos transportadores ou sistemas de reserva do hospedeiro e o transportam de volta para a bactéria através de receptores específicos (Lüthje e Brauner, 2014; Desvaux *et al.*, 2020).

Cepas ExPEC possuem sideróforos como enterobactina e salmoquelina (catecolatos), yersiniabactina (fenolato) e aerobactina (tipo misto), que aumentam sua virulência (Sarowska *et al.*, 2019). A salmoquelina, um derivado glicosilado da enterobactina, e a aerobactina, características de cepas de ExPEC, são codificadas pelos plasmídeos ColV e ColBM e apresentam alta eficiência na captação de ferro (Sarowska *et al.*, 2019). Esses sideróforos desempenham um papel crucial não apenas na colonização do trato urinário por UPEC, mas também na ocorrência de infecção da corrente sanguínea (ICS), destacando sua importância na virulência bacteriana (Dale e Woodford, 2015; Sora *et al.*, 2020).

1.3 Infecções por *E. coli* patogênica extraintestinal

As cepas ExPEC são inicialmente comensais no intestino, mas possuem a capacidade de se disseminar para outros sítios do corpo, causando infecções. Essas bactérias versáteis podem resultar em infecções do trato urinário, corrente sanguínea, próstata e outras áreas não intestinais. Originam-se de um nicho na microbiota intestinal de humanos e outros animais, e é deste reservatório que emergem para causar infecções extraintestinais como as que acometem o trato urinário, corrente sanguínea e meninges, podendo resultar em meningite neonatal (Manges *et al.*, 2019).

1.3.1 Infecção da Corrente Sanguínea por *E. coli*

A ICS é caracterizada pela presença de hemocultura positiva em pacientes que apresentam sinais sistêmicos de infecção. Clinicamente, essa condição é definida pela combinação de hemocultura positiva e sintomas clínicos de infecção (Timsit *et al.*, 2020; Munro, Zilberberg e Shorr, 2024). As ICS podem ser divididas em origem hospitalar ou comunitária e tendem a ser mais prevalentes em indivíduos com comorbidades ou imunodeficiência adquirida ou hereditária (Viscoli, 2017). Quando surgem no contexto hospitalar, são identificadas como infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), englobando aquelas adquiridas durante a prestação de cuidados médicos, não estando presentes na admissão inicial do paciente, sendo um dos eventos adversos mais comuns que podem comprometer a segurança do paciente (Sikora e Zahra, 2022).

As infecções podem ser classificadas como primárias, quando não há um foco identificado inicialmente, e secundárias, quando há evidência clínica ou microbiológica de infecção em um sítio anatômico específico. Ambas podem apresentar hemocultura positiva, diferenciando-se pela ausência ou presença de um foco clínico evidente de infecção. Infecções primárias estão frequentemente associadas a quadros graves, como bacteremia ou sepse, enquanto as secundárias geralmente envolvem a disseminação de uma infecção previamente estabelecida em um sítio anatômico específico (Laupland, 2013; ANVISA, 2021).

A presença de bactérias na corrente sanguínea pode desencadear uma resposta inflamatória exacerbada, culminando em sepse, uma condição grave caracterizada pela disfunção orgânica potencialmente fatal induzida por uma resposta descontrolada do hospedeiro à infecção (Russo e Johnson, 2003; Holmes *et al.*, 2021).

As infecções graves por *E. coli* frequentemente estão associadas às ICS, sendo a principal causa da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e contribuindo para cerca de 40.000 mortes anuais nos EUA (Russo e Johnson, 2003; Vila *et al.*, 2016). Um estudo abrangendo o período de 1997 a 2016 analisou amostras isoladas de ICS em centros de saúde de 45 países. Os resultados indicaram que *E. coli* é o principal agente responsável entre os Gram-negativos e, a segunda espécie mais frequente, responsável por 20,5% dos casos, ficando atrás apenas de *S. aureus*, que representou 20,7% dos casos. Revelou ainda que, após 2005, *E. coli* tornou-se o patógeno mais comum nas ICS (Diekema *et al.*, 2019).

A ICS causada por *E. coli* frequentemente se origina de ITU. Essa conexão ressalta a importância de abordar adequadamente as ITU para mitigar o risco de complicações como as infecções sanguíneas associadas, evidenciando a relevância das infecções causadas por esse microrganismo (Abernethy *et al.*, 2017). Fatores como eventos anteriores de ITU e o uso prévio de cefalosporinas de terceira geração são significativos para a ocorrência de ICS causadas por cepas de *E. coli* produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL), enzimas que conferem resistência a antimicrobianos betalactâmicos de amplo espectro (Bernabé *et al.*, 2017; Micenková *et al.*, 2017; Xiao *et al.*, 2019). Adicionalmente, as ICS frequentemente resultam da contaminação do cateter durante a sua inserção ou manipulação, permitindo que microrganismos presentes na pele se disseminem pelo dispositivo até o espaço intravascular. São fatores de risco aspectos como condições do hospedeiro, como doenças crônicas, transplantes e nutrição parenteral, além do tempo de hospitalização e uso prolongado do cateter (Baier *et al.*, 2020). A progressão dessa infecção está ligada à habilidade do microrganismo de sobreviver às defesas do sistema imunológico do hospedeiro e às suas propriedades de virulência. A bactériemia por *E. coli* pode induzir uma resposta inflamatória intensa, o que contribui para as elevadas taxas de mortalidade associadas (Daga *et al.*, 2019).

1.4 Caracterização genotípica de *E. coli*

1.4.1 Grupos filogenéticos

Em 1987, foi proposta uma classificação filogenética de *E. coli* com base na técnica de eletroforese de enzimas multilocus (MLEE - *multilocus enzyme electrophoresis*), que analisou uma coleção de 72 amostras de *E. coli* de diversas origens. Essa técnica avalia as diferenças na mobilidade de enzimas selecionadas em um gel de eletroforese, permitindo inferir a

presença de diferentes alelos. Um conjunto de 35 enzimas foi utilizado para agrupar as amostras de *E. coli* em seis grupos filogenéticos principais: A, B1, B2, C, D e E. As cepas ExPEC são predominantemente encontradas nos grupos B2 e D, enquanto cepas consideradas comensais e associadas à diarreia são agrupadas nos grupos A e B1. Análises mais recentes indicaram a existência de oito grupos filogenéticos, com a inclusão dos grupos F e H, este último relacionado ao grupo D (Selander *et al.*, 1987; Denamur *et al.*, 2021).

Com o avanço das técnicas moleculares e estudos epidemiológicos, métodos mais práticos e econômicos foram desenvolvidos para identificar os grupos filogenéticos de *E. coli*. Um protocolo eficiente de reação em cadeia da polimerase (PCR) multiplex foi elaborado para detectar os genes *yjaA*, *chuA* e fragmentos de TSPE4.C2, desenvolvido por Clermont e colaboradores (Clermont, Bonacorsi e Bingen, 2000). O gene *yjaA* está associado a características de virulência e diferenciação entre cepas patogênicas e comensais de *E. coli*, enquanto o gene *chuA* está relacionado à captação de ferro por meio do uso de heme, uma característica importante de cepas uropatogênicas e extraintestinais. Os fragmentos TSPE4.C2 são usados como marcadores moleculares para discriminar grupos filogenéticos específicos de *E. coli* (Skjøt-Rasmussen *et al.*, 2013; De Souza *et al.*, 2019; Byarugaba *et al.*, 2023).

Com base na presença ou ausência desses elementos genéticos, as cepas são classificadas nos grupos filogenéticos mais frequentes: A, B1, B2 e D. O grupo A inclui cepas que não apresentam esses elementos, o grupo B1 possui o gene TSPE4.C2, o grupo B2 é caracterizado pela presença dos genes *yjaA* e *chuA*, enquanto o grupo D é composto por cepas que possuem apenas o gene *chuA* (Clermont, Bonacorsi e Bingen, 2000; Gordon *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2010).

Com o crescente número de dados de tipificação por sequenciamento de *multilocus sequence typing* (MLST) disponíveis para diferentes hospedeiros e locais, identificou-se a necessidade de aprimorar a classificação filogenética desse microrganismo, devido a agrupamentos inadequados de algumas cepas. Para melhorar a precisão na diferenciação entre os grupos filogenéticos, foi introduzida a detecção do gene *arpA* no PCR multiplex. Essa adaptação permitiu uma distinção mais refinada de oito principais filogrupos (A, B1, B2, C, D, E, F e clados I a V), com o grupo U designando amostras que não foram categorizadas nos grupos principais pela técnica anteriormente utilizada (Clermont *et al.*, 2013; Yu, Banting e Neumann, 2021).

1.4.2 Tipificação de linhagens

O MLST é uma metodologia amplamente empregada para a caracterização genotípica de *E. coli*, baseando-se na amplificação e sequenciamento de sete genes conservados, conhecidos como genes *housekeeping*. Estes genes são: adenilato quinase (*adk*), fumarato hidratase (*fumC*), DNA girase (*gyrB*), isocitrato/isopropilmalato desidrogenase (*icd*), malato desidrogenase (*mdh*), adenilsuccinato desidrogenase (*purA*) e domínio de ligação ATP/GTP (*recA*). Eles desempenham papéis essenciais na manutenção celular e suas sequências definem alelos que compõem o perfil alélico, determinando o *sequence type* (ST) de cada amostra. STs que variam em até dois alelos são agrupados em complexos clonais (CC), permitindo estudos epidemiológicos robustos devido à estabilidade desses perfis ao longo do tempo (Enright e Spratt, 1999; Wirth et al., 2006; Maiden et al., 1998).

Atualmente, existem técnicas mais ágeis e economicamente viáveis em comparação ao MLST que foram desenvolvidas para identificar as linhagens pandêmicas predominantes de *E. coli*. Em 2012, Doumith e colaboradores desenvolveram um PCR multiplex capaz de identificar especificamente as linhagens ST73, ST69, ST131 e ST95, responsáveis por mais da metade dos casos de infecção por essa espécie (Riley, 2014; Turrientes et al., 2014; Holland et al, 2020). Esta abordagem utiliza a amplificação de fragmentos genômicos únicos e conservados em cada linhagem de interesse. Após a amplificação, os produtos são separados por eletroforese em gel de agarose, onde podem ser facilmente observados e diferenciados com base no tamanho. A técnica demonstrou uma sensibilidade de 100% e especificidade de 99,5%, validada pela comparação com o MLST (Doumith et al., 2015).

1.5 Linhagens pandêmicas de *E. coli* patogênica extraintestinal

O termo clone refere-se a um grupo de microrganismos geneticamente idênticos derivados de um ancestral comum, que compartilham características genotípicas ou fenotípicas específicas detectáveis por métodos de tipificação molecular, indicando que pertencem a um mesmo grupo (Riley, 2014; Simar, Hanson e Arias, 2021).

Um estudo de metanálise destacou que o clone ST69 é altamente prevalente em infecções, sendo amplamente distribuído em diversas regiões, com prevalência particularmente elevada na América do Norte e Europa. Apesar da atenção dada ao clone ST131 em estudos epidemiológicos devido à sua alta frequência em ITUs e ICS, o ST69 também merece destaque por sua importância clínica e epidemiológica em diferentes locais e contextos (Manges et al., 2019).

Esses dados evidenciam a importância de monitorar continuamente esses clones pandêmicos para entender melhor sua disseminação e impacto na saúde pública.

1.5.1 Linhagem ST69

A designação *E. coli* O11:K52:H18-D-ST69 reflete uma combinação de características fenotípicas e genotípicas essenciais para a identificação e classificação dessa linhagem. O número O11 representa o antígeno somático O, uma parte do lipopolissacarídeo presente na membrana externa da bactéria, enquanto K52 se refere ao antígeno capsular K, que ajuda a proteger a bactéria contra a resposta imunológica do hospedeiro. O número H18 está relacionado ao antígeno flagelar H, responsável pela motilidade bacteriana. A letra D indica o grupo filogenético ao qual a cepa pertence, característico do complexo clonal 69. Finalmente, ST69 refere-se ao tipo de sequência (*sequence type*) determinado pela tipagem multilocus, que identifica a linhagem específica com base em marcadores genéticos. Esses elementos são fundamentais para caracterizar a linhagem ST69, permitindo um acompanhamento preciso de sua distribuição e resistência antimicrobiana em diferentes regiões e contextos clínicos.

ST69 pertence ao complexo clonal 69 (CC69) e anteriormente identificado como grupo clonal A (CgA), foi inicialmente descrita em um surto de infecções extraintestinais em Berkeley, Califórnia (EUA). Nesse surto, a cepa representou 11% de todas as infecções do trato urinário (ITU) e 52% das ITUs resistentes a antimicrobianos. Estudos subsequentes demonstraram que esse grupo clonal está relacionado a uma parcela significativa das infecções extraintestinais graves em humanos, correspondendo a aproximadamente 10% a 20% de todas as infecções por ExPEC. A identificação do CgA foi realizada por meio da técnica de amplificação de sequências consenso intergênicas repetitivas de enterobactérias (ERIC2-PCR), que auxilia na diferenciação genética entre cepas (Manges *et al.*, 2001; Amee, Manges e Johnson, 2012). As cepas ST69 pertencem ao grupo filogenético D e estão associadas a diversos sorogrupos, incluindo O11, O15, O17, O44, O73, O77, O86, O125ab e O25b (Riley, 2014).

Desde a sua identificação inicial em 1999 no norte da Califórnia, EUA, as cepas classificadas como ST69 têm sido reportadas globalmente, sendo isoladas de casos de ITU e ICS. A distribuição geográfica dessas cepas é ampla, com registros na Austrália, Brasil, Canadá, Chile, Grécia e Estados Unidos, indicando a importância epidemiológica do ST69 em infecções extraintestinais (Manges *et al.*, 2006; Dias *et al.*, 2009; Johnson *et al.*, 2009; Johnson *et al.*, 2011; Riley, 2014).

A preocupação crescente é a evolução da resistência antimicrobiana das cepas ST69, que estão adquirindo novos genes de resistência, incluindo ESBLs e carbapenemases, indicando um alarmante acúmulo de resistência a antimicrobianos (Giacobbe *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2016). A maioria das cepas é multirresistente e frequentemente contém um cassete genético (dfrA17 – aadA5) que codifica as enzimas diidrofolato redutase e aminoglicosídeo adeniltransferase, respectivamente, presentes em um integron de classe I (Solberg, Ajiboye e Riley, 2006; Ajiboye *et al.*, 2009). Song e colaboradores (2020) relataram a presença de cepas produtoras de ESBL do ST69 em vegetais crus na Coreia do Sul, ressaltando a disseminação deste clone em ambientes agrícolas e a possível rota de transmissão para humanos através da cadeia alimentar (Song *et al.*, 2020). Além disso, estudos identificaram a circulação do ST69 em amostras de leite com mastite bovina, destacando a importância da vigilância epidemiológica para monitorar a disseminação deste clone em diferentes contextos e suas potenciais implicações na saúde pública e na segurança alimentar (Afema *et al.*, 2018; Nüesch-Inderbinen *et al.*, 2019).

Há poucos estudos disponíveis sobre o ST69 no Brasil, mas os resultados obtidos evidenciam sua relevância clínica e epidemiológica. O primeiro relato foi em 2005, quando Johnson e colaboradores identificaram três amostras do ST69 em espécimes de urina de um hospital em Curitiba, sendo duas resistentes à sulfatomexazol-trimetoprim (Johnson *et al.*, 2005). Durante os anos de 2005 e 2006, um estudo realizado pelo nosso grupo de pesquisa detectou 15 amostras pertencentes ao ST69 em hospitais do Rio de Janeiro, 93% delas resistentes à esse mesmo antimicrobiano (Dias *et al.*, 2009b). Em 2013, de Souza da-Silva e colaboradores confirmaram esses dados e caracterizaram genes de virulência presentes nas amostras, incluindo *fimH* e *iutA* (de Souza da-Silva *et al.*, 2017). Em 2018, Campos e colaboradores relataram que o ST69 representava 8% das amostras de urina hospitalares no Rio de Janeiro, com resistência superior a 50% para sulfatomexazol-trimetoprim (Campos *et al.*, 2018). Um estudo realizado com amostras de 2015 revelou que o ST69 foi o clone mais frequente (15,4%) em infecções adquiridas na comunidade, apresentando uma taxa significativa de resistência a ciprofloxacino (25%) (de Souza da-Silva *et al.*, 2020). No entanto, em 2019, houve uma diminuição dessa frequência (11%), sendo o clone ST131 mais frequente (14%), em uma coleção de 998 amostras de *E. coli* isoladas de ITU comunitária (Castro *et. al.*, 2019).

1.6 Resistência a antimicrobianos

Na última década, a Organização Mundial da Saúde (OMS) destacou a resistência antimicrobiana como uma séria ameaça à saúde pública global. Em resposta, diversos países foram incentivados a elaborar estratégias individuais para prevenir e controlar a emergência e disseminação de patógenos que apresentam resistência aos antimicrobianos (OMS, 2017). A presença de bactérias multirresistentes, que não respondem a três ou mais classes de antimicrobianos, representa uma séria preocupação para a saúde pública, especialmente considerando o limitado número de novos fármacos em desenvolvimento. Em 2019, a resistência antimicrobiana foi responsável por aproximadamente 1,27 milhão de óbitos globalmente, sendo que infecções por *E. coli* contribuíram com mais de 250 mil desses casos (Magiorakos *et al.*, 2012; Murray *et al.*, 2022). O Sistema Global de Vigilância da Resistência e Utilização de Antimicrobianos (GLASS) de 2022 demonstrou uma correlação direta entre o consumo e a resistência de antimicrobianos (Ajulo e Awosile, 2024). Em 2024, a Organização Mundial da Saúde (OMS), emitiu uma nota estratificando em diferentes níveis uma lista com diferentes patógenos humanos que foram considerados como prioridades pela agência para pesquisa e desenvolvimento de antimicrobianos; incluindo Enterobacteriales resistentes aos carbapenêmicos e, às cefalosporinas de terceira geração como de nível crítico, prioridade 1 (OMS, 2024).

E. coli é uma bactéria de relevância clínica e epidemiológica significativa, reconhecida por sua capacidade de causar infecções alimentares e por servir como reservatório crucial de genes de resistência antimicrobiana. A resistência dessa espécie aos antimicrobianos resulta de uma variedade de mecanismos, incluindo a produção de enzimas que hidrolisam diferentes classes de antimicrobianos, bombas de efluxo, alterações na permeabilidade da membrana e modificações em proteínas de ligação à penicilina (Karaïskos *et al.*, 2019; Peng *et al.*, 2022). Adicionalmente, sua eficiente capacidade de adquirir e disseminar genes de resistência por através de plasmídeos e outros elementos genéticos móveis (da Cruz Campos *et al.*, 2020). A plasticidade genética da *E. coli*, sua capacidade de se adaptar e adquirir novas características, é impulsionada em grande parte pela transferência horizontal de genes. Esse processo é mediado por diferentes mecanismos, permitindo que a bactéria incorpore material genético de outras bactérias, expandindo seu arsenal de habilidades e resistências. Plasmídeos, estruturas circulares de DNA extracromossômico, funcionam como vetores altamente adaptáveis para a transferência horizontal de genes de resistência entre bactérias (da Cruz Campos *et al.*, 2020).

1.6.1 Resistência aos beta-lactâmicos

Os betalactâmicos representam uma classe crucial de antimicrobianos amplamente prescritos devido às suas diversas indicações clínicas. Eles são subdivididos em penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos, cada um com estruturas químicas distintas. Esses antimicrobianos atuam como bactericidas ao se ligarem às proteínas de ligação à penicilina (PBP), interferindo na síntese da parede celular bacteriana, especificamente na etapa de transpeptidação, resultando na interrupção da síntese de peptidoglicano e consequente morte bacteriana (Bush e Bradford, 2016; Tooke *et al.*, 2019).

A resistência a antimicrobianos betalactâmicos em bactérias gram-negativas está principalmente relacionada à produção de enzimas betalactamases, que possuem a capacidade de hidrolisar o anel beta-lactâmico desses antimicrobianos (Bush, 2018; Tooke *et al.*, 2019). Essas enzimas constituem um dos principais mecanismos de resistência, comprometendo a eficácia terapêutica dos betalactâmicos contra infecções bacterianas (Bush, 2018; Tooke *et al.*, 2019).

As betalactamases podem ser classificadas segundo dois sistemas principais: o de Bush-Jacoby-Medeiros e o de Ambler. A classificação de Bush-Jacoby-Medeiros (1995) foca na especificidade do substrato e na capacidade das enzimas serem inibidas por determinados agentes, dividindo as betalactamases em grupos funcionais (Bush, Jacoby e Medeiros, 1995; Bush, 2018). Por outro lado, o sistema Ambler (1980) categoriza as betalactamases com base em suas sequências de aminoácidos e estrutura molecular, resultando em quatro classes moleculares: A, B, C e D (Ambler, 1980).

As betalactamases das classes A, C e D de Ambler são conhecidas como serino-betalactamases devido à presença de um resíduo de serina no sítio ativo, enquanto as enzimas da classe B, ou metalo-beta-lactamases (MBLs), contêm íons de zinco em seu sítio ativo (Bush, 2018; Tooke *et al.*, 2019). Entre os exemplos de cada classe, podemos destacar TEM, SHV, CTX-M e KPC na classe A; NDM e VIM na classe B; CMY e ADC na classe C; e OXA na classe D (Fernandes, Amador e Prudêncio, 2013; Tooke *et al.*, 2019).

O sistema de Bush-Jacoby-Medeiros divide as betalactamases em três grupos funcionais: Grupo 1, que corresponde às cefalosporinases da classe C de Ambler e não são inibidas por ácido clavulânico nem EDTA; Grupo 2, que engloba as serino-beta-lactamases das classes A e D de Ambler e inclui enzimas capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenemas; e Grupo 3, que corresponde às

metalo-betalactamases da classe B de Ambler, que hidrolisam carbapenemas e são inibidas por EDTA, mas não por ácido clavulânico (Bush e Jacoby, 2009; Bush, 2018).

ESBL pertencem principalmente à classe A de Ambler e ao Grupo 2 de Bush-Jacoby-Medeiros, com exceção das ESBL do tipo OXA, que são classificadas na classe D de Ambler (Bush, 2018; Tooke *et al.*, 2019). Essas enzimas são codificadas por plasmídeos e possuem a capacidade de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas de 1^a a 3^a geração e monobactâmicos, mas não hidrolisam cefamicinas nem carbapenêmicos. As ESBL são inibidas por inibidores clássicos de beta-lactamases, como o ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam (Paterson e Bonomo, 2005; Tooke *et al.*, 2019). As enzimas do tipo TEM, SHV e CTX-M, que são disseminadas em plasmídeos e outros elementos genéticos móveis, apresentam diferentes afinidades por cefalosporinas de 3^a geração. TEM e SHV têm maior atividade catalítica sobre a ceftazidima, enquanto CTX-M apresenta maior afinidade pela cefotaxima (Shen *et al.*, 2017). Além das ESBL, as enzimas do tipo AmpC, conhecidas como cefalosporinases do grupo C de Ambler, diferem pela capacidade de hidrolisar cefamicinas e pela resistência aos inibidores de beta-lactamase. As betalactamases do tipo KPC são carbapenemases de classe A capazes de hidrolisar carbapenêmicos, penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos. A primeira enzima, KPC-1, foi isolada de *Klebsiella pneumoniae* e descrita com a capacidade de hidrolisar estes antibióticos. Subsequentemente, as enzimas KPC-2 e KPC-3 foram identificadas e atualmente estão disseminadas em outros gêneros de *Enterobacteriaceae* (Tooke *et al.*, 2019; Halat e Moubareck, 2020).

Embora sejam raras, foi detectada em um ambiente hospitalar na China, uma cepa do ST69 resistente a cefalosporinas de terceira geração e portadora de um plasmídeo IncF que inclui o gene blaCTX-M-27 e outros genes de resistência. Este plasmídeo também confere resistência a aminoglicosídeos, macrolídeos, sulfonamidas, tetraciclinas e trimetoprim. Elementos genéticos móveis, como IS Ecp1, IS 903B, IS 26, Tn 3, IS 6100 e um integron de classe 1 também foram identificados, indicando seu potencial significativo na disseminação global desses genes de resistência (Wang *et al.*, 2024).

Carbapenemas representam uma classe crucial de betalactâmicos, frequentemente reservadas para tratamento de infecções causadas por *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL (Cai *et al.*, 2017; Shahbazi *et al.*, 2018). Estas enzimas podem ser classificadas nas classes A, B e D de Ambler, com muitas exibindo a capacidade de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas e aztreonam, limitando severamente as opções terapêuticas (Queenan e Bush, 2007; Haller *et al.*, 2018). Particularmente, as metalo-betalactamases (MBL), ou carbapenemases do grupo B, têm a capacidade de hidrolisar uma ampla gama de

betalactâmicos, excluindo os monobactâmicos como o aztreonam. Essas enzimas são resistentes aos inibidores comuns de betalactamas, mas são suscetíveis à inibição por quelantes de íons metálicos, como o EDTA (Bush, 2018; Tooke *et al.*, 2019). As principais famílias de MBL incluem IMP, VIM, NDM, GIM e SIM. Muitas dessas enzimas estão integradas em elementos genéticos móveis como integrons, que facilitam a transferência de genes de resistência entre bactérias. NDM foi identificada pela primeira vez em Nova Deli, Índia, em 2008, e desde então se disseminou globalmente, com pelo menos 24 variantes detectadas em mais de 60 espécies bacterianas até 2020 (Halat e Moubareck, 2020).

1.6.2 Resistência às quinolonas e fluoroquinolonas

As fluoroquinolonas agem ligando-se e inibindo a atividade de enzimas essenciais para a replicação do DNA bacteriano, especificamente a topoisomerase II (DNA girase) e a topoisomerase IV, que são codificadas pelos genes *parC* e *parE* (Komp Lindgren *et al.*, 2003). A resistência às fluoroquinolonas está relacionada a mutações pontuais na região determinante de resistência a quinolonas (QRDR). Essas mutações levam a substituições nos códons serina-83 e aspartato-87 de *gyrA*, e nos códons serina-80 e glutamato-89 de *parC* (Fàbrega *et al.*, 2009). A DNA girase, codificada pelos genes *gyrA* e *gyrB*, é essencial para o superenrolamento do DNA. Mutações pontuais na sequência N-terminal da proteína GyrA, especificamente nos aminoácidos 67 (Ala-67) a 106 (Gln-106), correlacionam-se fortemente com a resistência fenotípica às quinolonas e fluoroquinolonas, caracterizando a QRDR (Friedman *et al.*, 2001; Pourahmad Jaktaji e Mohiti, 2010).

Genes como *qnrA*, *qnrB* e *qnrC* são cruciais para a resistência mediada por plasmídeos (PMQR), pois inibem a ligação das quinolonas à DNA girase e às topoisomerases (Shahbazi *et al.*, 2018; Kot., 2019). Além disso, a produção de aminoglicosídeo-acetil-transferase AAC(6')Ib-cr, a família QNR e as bombas de efluxo como OqxAB e QepA são apontadas como as principais responsáveis pela resistência às quinolonas mediada por plasmídeos (PMQR) (Ruiz, Pons e Gomes, 2012). Outros mecanismos importantes incluem a presença de bombas de efluxo e a diminuição da captação de antibióticos devido a alterações nas proteínas porinas da membrana externa (Asadi Karam, Habibi e Bouzari, 2019). Abdelhamid e Abozahra (2017) demonstraram que a maior expressão dos genes codificadores das bombas de efluxo *acrA* e *mdfA* está associada à crescente resistência à levofloxacina, confirmando que os sistemas de bomba de efluxo contribuem para a resistência às fluoroquinolonas (Abdelhamid e Abozahra, 2017; Kot, 2019).

Muitas opções de tratamento para infecções causadas por *E. coli* estão sendo comprometidas pela disseminação de clones pandêmicos multirresistentes que produzem ESBL. Esses clones apresentam alta resistência a diversos antimicrobianos, incluindo fluoroquinolonas (Van Hout *et al.*, 2020). Grande parte desses clones estão distribuídos na comunidade, causando infecções comunitárias que estão frequentemente associadas a ITU e infecções do trato hepático-biliar (Abernethy *et al.*, 2017; Vihta *et al.*, 2018).

A disseminação de *E. coli* resistente à cefalosporina de terceira geração tem desempenhado um papel significativo na epidemiologia das infecções por esta bactéria em nível global. Essas cepas frequentemente apresentam resistência múltipla a outros antimicrobianos, caracterizando um desafio adicional para o tratamento clínico eficaz dessas infecções (MacKinnon *et al.*, 2021).

1.6.3 Resistência aos aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos são eficazes contra uma ampla gama de patógenos Gram-negativos e Gram-positivos, incluindo os MDR, agindo pela inibição geral da síntese proteica bacteriana (Serio *et al.*, 2018; Garneau-Tsodikova e Labby, 2016). Frequentemente utilizados em combinação com betalactâmicos no tratamento empírico de infecções hospitalares graves, esses antibióticos enfrentam resistência principalmente através de modificações enzimáticas como acetilação (AAC), adenilação (ANT) e fosforilação (APH) (Serio *et al.*, 2018; Ojdana *et al.*, 2018). Essas enzimas são frequentemente codificadas por genes localizados em elementos genéticos móveis, como plasmídeos, que também podem carregar genes de resistência a outros antimicrobianos, como beta-lactâmicos e carbapenemases (Ojdana *et al.*, 2018). AAC é classificada em quatro subclasses principais, com AAC(6')Ib-cr conferindo resistência a fluoroquinolonas em níveis moderados (Serio *et al.*, 2018). Além das modificações enzimáticas, outros mecanismos de resistência incluem aumento do efluxo de aminoglicosídeos por bombas de efluxo e redução da permeabilidade da parede celular bacteriana. Mutação nos genes que codificam ou afetam os alvos ribossômicos, como a subunidade 30S, também podem contribuir para a resistência (Garneau-Tsodikova e Labby, 2016; Doi, Wachino e Arakawa, 2016).

1.6.4 Resistência ao sulfametoxazol-trimetoprim

As sulfonamidas atuam sobre a síntese de folato por um mecanismo de competição com o ácido p-aminobenzoico (PABA). O trimetoprim (TMP) atua sobre a enzima diidrofolato redutase impedindo a formação do metabólito ativo. Desta forma, o efeito da associação de sulfametoxazol com TMP é sinérgico. A resistência às sulfonamidas pode ocorrer por mutação, ocasionado o aumento da produção de PABA ou a ativação de vias alternativas para sua síntese. Já a resistência ao trimetoprim ocorre por alteração da permeabilidade celular. Esta resistência pode ser mediada por plasmídeos ou transposons (Alrabiah *et al.*, 2018). TMP é um inibidor competitivo da enzima bacteriana dihidrofolato redutase (DHFR) (Cockerill e Edson, 1991). Sulfametoxazol pertence à classe das sulfonamidas, sendo um inibidor da enzima diidropteroato sintase (DHPS) (Cockerill e Edson, 1991). Ambos os fármacos interrompem as vias de síntese do ácido folínico, impedindo a síntese do DNA bacteriano (Cockerill e Edson, 1991). Dentre os mecanismos que ocasionam a resistência a TMP estão: a superexpressão da enzima DHFR, que ocorre por mutação no promotor do gene *dhfr* (Huovinen, 2001) e mutações no próprio gene *dhfr*, codificando uma enzima modificada (Dale *et al.*, 1997; Huovinen, 2001). A resistência às sulfonamidas pode ocorrer devido a mutações no gene *dhps* cromossômico ou pode ser mediada por plasmídeos, através da ação de três enzimas DHPS resistentes que são codificadas pelos genes *sulI*, *sulII* e *sulIII* (Sköld, 2000; Poirel *et al.*, 2018). Além disso, as bombas de efluxo e alterações na permeabilidade da membrana também podem conferir resistência tanto a TMP quanto às sulfonamidas (Cockerill e Edson, 1991; Huovinen, 2001).

Com base nos resultados do estudo conduzido por Madut e colaboradores (2020), a resistência ao sulfametoxazol-trimetoprim em infecções da corrente sanguínea por *E. coli* revelou-se significativa. Entre as 31 amostras analisadas, todas apresentaram resistência ao sulfametoxazol-trimetoprim (100%). Esta alta taxa de resistência contrasta com índices inferiores observados para outros antimicrobianos testados, como ampicilina (93,6%), ceftriaxona (9,7%), ciprofloxacina (16,1%), e gentamicina (22,6%). Tais resultados evidenciam a necessidade urgente de estratégias eficazes para o controle de infecções e o desenvolvimento de novas terapias para enfrentar o crescente desafio da resistência antimicrobiana em infecções graves por este patógeno (Madut *et al.*, 2020).

2. JUSTIFICATIVA

E. coli é reconhecida como um dos principais agentes de infecções da corrente sanguínea associadas a bactérias Gram-negativas. A prevalência crescente de cepas resistentes a antimicrobianos, particularmente aquelas produtoras de ESBL, compromete a eficácia da terapia antimicrobiana empírica (Tumbarello *et al.*, 2010). Cepas MDR, incluindo as ESBL, são endêmicas em ambientes de saúde e emergem como importantes agentes de infecções comunitárias (Rodriguez-Baño *et al.*, 2009). Os clones pandêmicos ST69, ST131, ST73 e ST95 de *E. coli* são frequentemente isolados em infecções, representando cerca de 50% dos casos em estudos diversos (Yamaji *et al.*, 2018). As amostras de *E. coli* do ST69 são reconhecidas como uma das principais linhagens causadoras de infecções extra-intestinais, incluindo infecções do trato urinário e infecções da corrente sanguínea (Riley, 2014; Manges *et al.*, 2019). Estudos internacionais, como a revisão de Manges e colaboradores (2019), têm sido cruciais para monitorar a distribuição geográfica e temporal do clone ST69, fornecendo dados epidemiológicos fundamentais (Manges *et al.*, 2019).

No Brasil, poucos estudos avaliam a evolução e disseminação dos principais clones de interesse no país. Em estudos realizados por nosso grupo, foi verificada uma baixa frequência do ST69 variando entre 11% (2005), 15% (2015) e 11% (2019) (Dias *et al.*, 2009; De Souza Da-Silva *et al.*, 2020; Castro, 2022). Esses dados divergem em relação ao predomínio do ST69 em outros países. As razões pelas quais as cepas do ST69 são susceptíveis à maioria dos antimicrobianos e mais disseminadas em diversas regiões do mundo, e pouco frequente no Brasil, ainda são pouco exploradas.

O presente trabalho visa contribuir para um melhor entendimento da resistência antimicrobiana das linhagens do clone ST69 de *E. coli* isoladas de infecções da corrente sanguínea, fornecendo informações importantes para estratégias de controle e tratamento eficazes.

3. OBJETIVO

3.1. Objetivo geral

Descrever o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de uma coleção de cepas de *E. coli* do clone ST69 isoladas de infecção de corrente sanguínea (ICS) no Rio de Janeiro, no período de 2014 a 2023.

3.2. Objetivos específicos

- a) Descrever o perfil de susceptibilidade a antimicrobianos das amostras provenientes do clone ST69 isoladas de ICS.
- b) Avaliar a distribuição de amostras produtoras de ESBL no período de 2014 a 2023.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Coleção

A coleção obtida foi formada por 53 amostras bacterianas obtidas de pacientes que apresentaram ICS e foram admitidos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), localizado no Rio de Janeiro, entre o período de 2014 a 2023. Amostras identificadas como *E. coli* isoladas de hemoculturas e estocadas no banco de culturas bacteriana do hospital foram enviadas para o Laboratório de Investigação em Microbiologia Médica (LIMM), localizado no Instituto de Microbiologia Paulo de Góes (IMPG) da UFRJ. As amostras foram repicadas em meio ágar MacConkey pela técnica de esgotamento e submetidas a confirmação da identificação através de espectrometria de massas por MALDI-TOF (*matrix-assisted laser desorption ionization time of flight*) e armazenadas em criotubos contendo meio TSB adicionado de glicerol a 15% (v/v), em freezer a -20°C. As amostras foram tipificadas previamente para a determinação do ST utilizando a técnica de PCR multiplex, conforme o protocolo descrito por Doumith e colaboradores (2015).

4.2 Teste de Susceptibilidade a Antimicrobianos

Para realizar este teste, as amostras foram cultivadas em meio ágar triptona de soja (TSA) e as culturas foram incubadas a 35 ± 2 °C por 24 horas. Em tubos contendo solução salina (0,85%), foram adicionadas aproximadamente 3 a 5 colônias bacterianas até obter uma turvação semelhante à solução padrão 0,5 da escala McFarland ($1,5 \times 10^8$ UFC/mL). Esta suspensão foi semeada de maneira confluente por meio de um *swab* em meio ágar Mueller-Hinton (MH, Becton-Dickinson). Após a semeadura, os discos com antimicrobianos (Cefar®) (Tabela 1) foram colocados na superfície do ágar. As placas foram então incubadas na estufa por 16 a 18 horas a 35 ± 2 °C. A cepa *E. coli* ATCC® 25922 foi utilizada como controle de qualidade dos discos antimicrobianos, e os resultados foram analisados pela mensuração dos halos de inibição de cada disco de antimicrobiano, seguindo as diretrizes do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2023) e Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos (BrCAST, 2023).

A produção de ESBL foi determinada através da técnica de disco-aproximação com discos de cefotaxima, cefepima e aztreonam posicionados a 20 mm de distância centro a centro de um disco central de amoxicilina/ácido clavulânico (Jarlier *et al.*, 1988). A ampliação

do halo de inibição ou o aparecimento de uma terceira zona de inibição, conhecida como *zona fantasma*, entre o disco de AMC e um dos outros discos foi considerada indicativa da produção de ESBL.

Tabela 1- Antimicrobianos utilizados no teste de susceptibilidade por disco difusão

Antimicrobiano	Sigla	Concentração	Classe
Ampicilina	AMP	10 µg	Penicilinas
Amoxicilina/Ac. Clavulânico	AMC	20µg/10 µg ¹	
Piperaciclina-tazobactam	TZP	100/10 µg, 30/6µg ¹	
Cefazolina	CFZ	30 µg	
Cefuroxima (30 µg)	CRX	30 µg	Cefalosporinas 2 ^a geração
Cefoxitina (30 µg)	CFO	30 µg	
Cefotaxima	CTX	30µg, 5 µg ¹	
Ceftazidima	CAZ	30µg, 10 µg ¹	Cefalosporinas 3 ^a geração
Cefepima	CPM	30 µg	
Aztreonam	ATM	30 µg	
Ertapenem	ETP	10 µg	
Imipenem	IPM	10 µg	Carbapenêmicos
Amicacina	AMI	30 µg	
Gentamicina	GEN	10 µg	
Fosfomicina	FOS	200 µg	Aminoglicosídeos
Ciprofloxacina	CIP	5 µg	
Sulfametoxazol-trimetoprim	SUT	23,75/1,25 µg ¹	
Tigeciclina	TGC	15 µg	Glicilciclinas/Tetraciclinas

¹ Concentrações diferentes utilizadas de acordo com as normas do CLSI e BrCAST, respectivamente.

4.4 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (CAAE 66933522.6.0000.5257).

5. RESULTADOS

5.1 Perfil de susceptibilidade a antimicrobianos

Das 53 amostras analisadas, apenas 20,7% (n=11) mostraram-se suscetíveis a todos os antimicrobianos testados. O antimicrobiano com maior taxa de resistência foi a ampicilina, com 58,5% (n=31), seguido do sulfametoxazol-trimetoprim, com 54,7% (n=29) das amostras classificadas como resistentes. A terceira maior taxa de resistência foi observada com a cefazolina, uma cefalosporina de primeira geração, com 49,1% (n=26) das amostras resistentes. Não foi observada resistência à tigeciclina e fosfomicina. Os demais resultados encontram-se na **tabela 2**.

Tabela 2- Frequência (%) de amostras de *E. coli* ST69 não-susceptíveis aos antimicrobianos

Antimicrobianos	Número de amostras não-susceptíveis (%)
Amicacina	1 (1,9)
Amoxicilina/Ac. Clavulânico	4 (7,5)
Ampicilina	31 (58,5)
Aztreonam	6 (11,3)
Cefazolina	26 (49,1)
Cefepima	11 (15,1)
Cefotaxima	9 (17)
Cefotaxima BrCast	8 (15,1)
Cefoxitina	2 (3,8)
Ceftazidima	7 (13,2)
Ceftazidima BrCast	10 (18,9)
Cefuroxima	8 (15,1)
Ciprofloxacina	9 (17,1)
Ertapenem	1 (1,9)
Fosfomicina	0 (0)
Gentamicina	5 (9,4)
Imipenem	3 (5,7)
Piperacilina-tazobactam	3 (5,7)
Piperacilina-tazobactam BrCast	3 (5,7)

Sulfametoxazol-trimetoprim	29 (54,8)
Tigeciclina	0 (0)

5.2 Produção de Beta-Lactamases de Espectro Estendido (ESBL)

Das 53 amostras de *E. coli* ST69 analisadas, 9 (17%) foram identificadas como produtoras de ESBL. A distribuição das amostras produtoras de ESBL não foi uniforme ao longo dos anos. Foi observado um aumento em 2022 e 2023, onde 55,6% (n= 5/9) foram detectadas.

Tabela 3 - Frequência (%) de amostras *E. coli* ST69 ESBL positivas durante o período de 2013 a 2024.

Ano de isolamento	Número total de amostras	Número de ESBL positivas (%)
2014	7	0 (0)
2015	8	1 (12,5)
2016	2	0 (0)
2017	4	1 (25)
2019	3	1 (33,3)
2020	3	0 (0)
2021	3	1 (33,3)
2022	11	2 (18,1)
2023	12	2 (16,6)

6. DISCUSSÃO

O clone ST69 é reconhecido como pandêmico e agente importante de infecções extra-intestinais, como infecção urinária. Embora já tenha sido amplamente estudado em outras regiões do mundo (Manges *et al.*, 2001; Riley, 2014), existem poucos estudos disponíveis sobre o ST69 no Brasil (Dias *et al.*, 2009a, 2009b; Berman *et al.*, 2014; Campos *et al.*, 2018; De Souza da-Silva *et al.*, 2020; Campos *et al.*, 2020; Vilar, 2021).

Berman e colaboradores (2014) descreveram que o ST69 foi identificado com resistência às cefalosporinas de terceira geração em casos de meningite e UTI em Salvador, Brasil. No estudo de Campos e colaboradores (2018), encontraram uma prevalência de 8,33% do ST69 em infecções urinárias em hospitais do Rio de Janeiro, com uma suscetibilidade geral a antibióticos como as cefalosporinas. De Souza da-Silva e colaboradores (2020) relataram que o ST69 foi responsável por 15% das infecções urinárias comunitárias resistentes, enquanto o ST131 representou 8% dos casos, evidenciando a relevância desses clones no cenário local.

Devido ao número reduzido de trabalhos que investiguem essa linhagem no Brasil, buscamos identificar o perfil de susceptibilidade a antimicrobianos nas amostras utilizadas neste trabalho. Os resultados revelaram que ao menos 20,7% (n=11) das amostras isoladas de ICS foram classificadas como susceptíveis a todos antimicrobianos testados. Embora raro, foi relatado na Itália uma cepa ST69 isolada de um paciente idoso e imunocomprometido apresentou um fenótipo multirresistente. E apesar de ser resistente à maioria dos antibióticos beta-lactâmicos, incluindo cefalosporinas de amplo espectro, trimetoprima/sulfametoaxazol e ciprofloxacino, permaneceu suscetível à amicacina, amoxicilina-ácido clavulânico, tigeciclina e carbapenêmicos (De Francesco *et al.*, 2023).

A ampicilina apresentou a maior taxa de resistência entre os antimicrobianos testados, com 58,5% das cepas resistentes. Esse achado é consistente com a crescente preocupação sobre o uso indiscriminado de aminopenicilinas, o que favorece a seleção de cepas resistentes (Van Duijkeren *et al.*, 2023). Estudos indicam que infecções da corrente sanguínea por *E. coli* exibem altas taxas de resistência à ampicilina. Em um estudo realizado na China, 90,7% das cepas de *E. coli* isoladas de infecções sanguíneas apresentaram resistência à ampicilina (Zhang *et al.*, 2021). Em um estudo realizado no sudoeste da Nigéria, 92,5% das amostras de *E. coli* eram resistentes à ampicilina (Afolayan *et al.*, 2022). Estudos recentes de cepas

isoladas de ICS relatam taxas de resistência de até 87,5% (Lwigale, 2023) e 91,4% (Gong *et al.*, 2023).

Os resultados deste estudo mostraram que as amostras isoladas apresentaram taxas de não susceptibilidade de 7,5% para amoxicilina/clavulanato e 5,7% para piperacilina/tazobactam. Esses resultados são consistentes com os dados de um estudo realizado no Canadá, onde cepas de ST69 isoladas de ICS apresentaram taxas de não susceptibilidade de 10,7% para amoxicilina/clavulanato e 1,8% para piperacilina/tazobactam, além de 71,4% de resistência à ampicilina (Holland *et al.*, 2020). Um estudo realizado no Irã a partir de espécimes extraintestinais, o ST69 foi caracterizado por uma prevalência de 50% de resistência à amoxicilina/clavulanato, bem como uma alta taxa (41,7%) de fenótipos MDR e resistência ao trimetoprima-sulfametoaxazol (91,7%), que foram as maiores taxas entre os quatro principais STs do estudo (Hojabri *et al.*, 2019).

No estudo de Xiao e colaboradores (2022), observou-se que 58,8% das amostras de *E. coli* eram produtoras de ESBL, com uma baixa taxa de resistência à piperacilina-tazobactam (5%). Em um estudo recente realizado na Austrália, foi observado que 95% das amostras de *E. coli* produtoras de ESBL foram sensíveis à piperacilina-tazobactam, o que é consistente com os resultados encontrados em nosso estudo (Langham *et al.*, 2024). A alta susceptibilidade de piperacilina-tazobactam em diversas infecções por *E. coli* está ligada ao fato de que, embora o tazobactam iniba muitas beta-lactamases, apresenta uma eficácia considerável contra cepas não produtoras de ESBL (Islam *et al.*, 2022; Sumi *et al.*, 2022). Mesmo em *E. coli* produtora de ESBL, a eficácia do deste antimicrobiano pode ser mantida, embora inferior à dos carbapenêmicos como o meropenem, o que sugere que, em doses controladas, o medicamento ainda é uma opção viável, embora com menor potência (Islam *et al.*, 2022).

As cefalosporinas de primeira geração (cefazolina) e segunda geração (cefuroxima e cefoxitina) são amplamente utilizadas para tratar infecções causadas por *E. coli*, incluindo ICS. No entanto, o aumento da resistência devido à produção de betalactamase e alterações nos poros da membrana limitou sua eficácia, especialmente em infecções graves (Wang *et al.*, 2020). Os resultados deste estudo mostraram que as amostras isoladas apresentaram taxas de não susceptibilidade de 49% para cefazolina, 15,1% para cefuroxima e 3,8% para cefoxitina. Esses dados contrastam com os resultados de um estudo realizado na China, onde as cepas de *E. coli* isoladas de infecções da corrente sanguínea, apresentaram altas taxas de resistência cefazolina (72,5%), cefuroxima (68,5%) e cefoxitina (63,7%) (Xiao *et al.*, 2022).

As cefalosporinas de terceira e quarta geração, como cefotaxima, ceftazidima e cefepima, são amplamente utilizadas no tratamento de infecções graves devido ao seu amplo espectro de ação e maior estabilidade frente a algumas beta-lactamases. Essas características as tornam opções valiosas no tratamento de ICS (Bavaro *et al.*, 2023). Neste estudo, observamos taxas de não susceptibilidade de 17% para cefotaxima, 13,2% para ceftazidima e 15,1% para cefepima em cepas de *E. coli* isoladas de ICS. Um estudo realizado na Coreia do Sul, que avaliou fatores de risco para ICS em pacientes com infecções do trato urinário, relatou taxas de não susceptibilidade de 30% (n=15) para cefotaxima, 4% (n=2) para cefazolina e 18% (n=8) para cefepima em 50 amostras da linhagem ST69 (Choi *et al.*, 2022). Em um estudo realizado no sudoeste da Inglaterra para avaliar a tendência de resistência aos antimicrobianos usados no tratamento de infecções de corrente sanguínea (ICS), observou-se que, entre 2016 e 2019, a resistência aumentou nas cefalosporinas de terceira geração (9,4% em 2016 e 11,9% em 2019). No entanto, a resistência permaneceu mais alta em 2021 em comparação a 2016, apesar da tendência de queda observada desde 2019 (9,4% em 2016 e 10,0% em 2021) (Stanley *et al.*, 2024).

Embora os monobactâmicos sejam eficazes contra bactérias gram-negativas, sua eficácia é comprometida em cepas produtoras de ESBL (Mauri *et al.*, 2021). Em nosso estudo, observamos uma taxa de não susceptibilidade de 11,3% (n=6/53) para aztreonam. Um estudo realizado no Iraque relatou uma taxa de resistência ao aztreonam de 14,3% em 35 amostras clínicas de *E. coli*, coletadas de diversas fontes, incluindo urina, sangue, abscessos e outras. Além disso, 80% das amostras foram positivas para ESBL, o que frequentemente confere resistência a esse antimicrobiano (Al-Attar, 2014). Um estudo realizado na Índia identificou que, entre as amostras de *E. coli*, 55,55% eram produtores de ESBL, sendo o sangue a fonte com a maior proporção de cepas produtoras de ESBL (66,67%). Ademais, entre amostras de sangue produtoras de ESBL, apenas 10% das cepas foram suscetíveis ao aztreonam, evidenciando a associação direta entre a produção de ESBLs e a alta resistência a esse antimicrobiano (Kumar *et al.*, 2014). No entanto, em um estudo realizado na China, a taxa de não susceptibilidade ao aztreonam foi de 62,5% entre cepas de *E. coli* provenientes de ICS (Huang *et al.*, 2023).

Os carbapenêmicos são antibióticos de amplo espectro frequentemente utilizados como terapias de última linha em infecções graves, particularmente naquelas causadas por bactérias multirresistentes (Armstrong, Fenn & Hardie, 2021; Męćik *et al.*, 2024). Neste estudo, as taxas de não susceptibilidade observadas para ertapenem e imipenem foram de 1,9% e 5,7%, respectivamente. Comparativamente, um estudo realizado na China avaliando

60 cepas de *E. coli* produtoras de ESBL isoladas de ICS, não foi observado resistência ao ertapenem e imipenem, apresentando sensibilidade total (Li *et al.*, 2023). Um estudo realizado na Etiópia com 14 amostras de *E. coli* de ICS, onde foi o segundo gram-negativo mais comum com 9% (n=14/79) foi observada taxa de resistência de 1,0% ao imipenem (Bitew, Adane e Abdet, 2023). Um estudo recente realizado na Espanha observou que a resistência aos antibióticos amostras do clone ST69 de pacientes com bactеремia, a susceptibilidade observada ao imipenem e ertapenem foram de 100% (n=0/23) (Maldonado *et al.*, 2024). Esses valores indicam uma baixa prevalência de resistência, reforçando o papel dos carbapenêmicos como agentes terapêuticos robustos para o manejo de infecções graves por cepas multirresistentes (Li *et al.*, 2023; Bitew, Adane e Abdet, 2023).

A resistência observada à ciprofloxacina foi de 17,1% em nosso estudo e reflete o impacto do uso extensivo desta classe de antibióticos. Um estudo recente utilizou amostras de urina coletadas entre 2017 e 2018 de três hospitais dos Estados Unidos e dois hospitais do Iraque. A pesquisa observou uma taxa de resistência para ciprofloxacina de 31% nas amostras dos Estados Unidos e 76% nas amostras do Iraque, destacando uma prevalência significativamente mais alta de resistência no Iraque (Choudhury *et al.*, 2024). No estudo de Maldonado e colaboradores (2024) a resistência a ciprofloxacina entre amostras observada do ST69 relatada foi de 22% (n=5/23).

A resistência aos aminoglicosídeos tem sido uma preocupação crescente, embora essas classes de antibióticos continuem sendo eficazes em muitos casos (Zhang *et al.*, 2023). Em nosso estudo, a resistência observada foi relativamente baixa, com 9,4% para a gentamicina e 1,9% para a amicacina. Um estudo realizado na Turquia, com cepas isoladas de ICS, mostrou que as *E. coli* produtoras de ESBL eram em sua maioria sensíveis à amicacina, com resistência observada em uma taxa muito baixa. A pesquisa também observou que tais cepas eram sensíveis aos antibióticos da classe dos carbapenêmicos e à amicacina, sendo que a resistência à amicacina foi de apenas 0,7% (Bayraktar *et al.*, 2019). No estudo realizado por Maldonado e colaboradores (2024), a amicacina apresentou susceptibilidade total entre as amostras do ST69. No estudo realizado por Maldonado e colaboradores (2024), a prevalência de resistência observada para gentamicina no ST69 foi de 39% (n=9/23).

Em nosso estudo, a classe das sulfonamidas apresentou a segunda maior taxa de resistência, com sulfametoxazol-trimetoprim alcançando 54,7%, um valor consideravelmente mais alto quando comparado a outros estudos internacionais. Em um estudo multicêntrico realizado por Weerdenburg e colaboradores (2023), envolvendo pacientes com infecções da corrente sanguínea em várias regiões do mundo, incluindo Europa, América do Norte,

Ásia-Pacífico e América do Sul, a taxa de resistência a sulfonamidas foi de 35% no total (Weerdenburg *et al.*, 2023). Adicionalmente, o estudo de Daneman *et al.* (2022), que analisou ICS por *E. coli* em Ontário, Canadá, relatou que a resistência a sulfonamidas foi observada em 24,1% dos casos, destacando a prevalência significativa dessa resistência em infecções graves, com implicações diretas para a mortalidade associada a *E. coli* multirresistente (Daneman *et al.*, 2022). Um outro estudo recente analisou amostras de cepas ST69 provenientes de ICS no Irã e, relatou que a resistência ao sulfametoazol-trimetoprim foi de 76,5% em cepas do ST69, além de 92,5% para o ST131 e 67,9% em STs não identificados (Hemati *et al.*, 2024). Esse achado é semelhante ao observado neste estudo, o que sugere que a elevada resistência pode ser uma característica desse grupo clonal.

Um achado relevante do presente estudo foi a ausência de resistência à tigeciclina e fosfomicina. Algo semelhante foi encontrado em um estudo realizado no Canadá, que avaliou 160 amostras de *E. coli* produtoras de ESBL provenientes de diferentes fluidos corporais, incluindo urina, em hospitais regionais. Os resultados mostraram 100% de suscetibilidade à tigeciclina e 96,9% à fosfomicina, com apenas cinco amostras apresentando resistência ou sensibilidade intermediária à fosfomicina (Beuk *et al.*, 2013). Entretanto, é importante destacar que um estudo realizado no Uruguai relatou a presença de resistência à fosfomicina em uma cepa de *E. coli* ST69, isolada de crianças com infecção do trato urinário. Essa cepa apresentava resistência mediada pelos genes *blaCTX-M-14* e *fosA3*, localizados em um plasmídeo do tipo IncN, indicando o potencial de disseminação de mecanismos de resistência, (Garcia-Fulgueiras *et al.*, 2022).

Com relação a tigeciclina, no presente estudo foi observado que 100% das cepas foram suscetíveis. Comparativamente, o estudo realizado no Paquistão relatou um elevado nível de resistência das cepas de *E. coli* isoladas de ITUs às tetraciclinas convencionais, incluindo tetraciclina (69,4%) e doxiciclina (66,6%) (Sabir *et al.*, 2014). Esses dados reforçam a relevância da tigeciclina como uma opção terapêutica de última linha, especialmente em contextos de resistência a outras tetraciclinas (Haeili, 2021). Um estudo realizado em Taiwan avaliou cepas de *E. coli* multirresistentes isoladas de amostras clínicas humanas, incluindo cepas ESBL, resistentes a carbapenêmicos e produtoras de NDM e KPC (Lai *et al.*, 2016). A tigeciclina demonstrou eficácia superior, com 100% das amostras suscetíveis, enquanto a doxiciclina apresentou taxas de suscetibilidade muito inferiores, sendo eficaz em apenas 30% das cepas ESBL e 50% das resistentes a carbapenêmicos (Lai *et al.*, 2016).

No presente estudo, a frequência de amostras de *E. coli* ST69 produtoras de ESBL na coleção de ICS foi de 17% (n=9/53). A prevalência desse ST em diferentes regiões do mundo

apresenta variações significativas. Em um estudo realizado no Reino Unido, ST69 foi responsável por 20% das amostras produtoras de ESBL provenientes de infecções da corrente sanguínea (Alhashash *et al.*, 2013). Em um estudo realizado na China, que avaliou *E. coli* de infecções da corrente sanguínea, a frequência do ST69 entre as amostras produtoras de ESBL foi de 9,3% (n=4/43) (Zhang *et al.*, 2021). Em um estudo realizado na Coreia do Sul, o ST69 foi identificado em 4% das amostras produtoras de ESBL em infecções da corrente sanguínea de início comunitário (Baek *et al.*, 2021). Um estudo recente realizado na Austrália, o ST69 foi identificado em 12% das amostras de *E. coli* isoladas de infecções da corrente sanguínea em crianças hospitalizadas. Entre as amostras produtoras de ESBL, representou 17% (n=5/29), sendo o segundo mais frequente após ST131 (Wen *et al.*, 2024). A prevalência desse clone em nosso estudo é comparável ao encontrado na Austrália, destacando a relevância de ST69 como um agente de infecções resistentes.

A prevalência de cepas produtoras de ESBL na coleção analisada variou ao longo dos anos, com diferenças entre os períodos. Um estudo realizado na África do Sul, que analisou dados de quase uma década (2005-2014), 29,9% (n=136/455) dos episódios de infecção da corrente sanguínea por *E. coli* analisados foram causados por amostras produtoras de ESBL (Malande *et al.*, 2019). Em um estudo realizado na China, que investigou 919 episódios de infecções da corrente sanguínea entre as amostras de *E. coli*, a proporção de produtoras de ESBL foi de 55,5% (n=355/640) (Quan *et al.*, 2017). Essa prevalência muito mais alta de cepas produtoras de ESBL, quando comparada com o nosso estudo, indica uma possível diferença nas características epidemiológicas locais e no controle de infecções. Um estudo realizado na Islândia, no período de 2012 a 2021, demonstrou um aumento significativo na prevalência de cepas produtora de ESBL, passando de 2,6% em 2012 para 7,6% em 2021, com amostras provenientes de ITUs (Halldórsdóttir *et al.*, 2024). De maneira similar ao observado neste estudo, as taxas de prevalência de *E. coli* produtora de ESBL no nosso trabalho também mostraram variações ao longo dos anos, com picos nos anos de 2019 e 2021, refletindo uma tendência crescente de resistência, embora com flutuações entre os períodos analisados.

Este trabalho é um dos poucos a explorar o ST69 no Brasil, particularmente no contexto de ICS causadas por este clone. Estudos dessa natureza são fundamentais para compreender o comportamento epidemiológico de linhagens emergentes, incluindo seus perfis de resistência antimicrobiana e fatores de virulência. Essas informações são essenciais para a identificação de potenciais riscos à saúde pública e para subsidiar o desenvolvimento de estratégias de controle e prevenção mais eficazes.

7. CONCLUSÕES

Este estudo, que integra o projeto de doutorado da coorientadora Fernanda Baptista de Oliveira Luiz, intitulado "Caracterização da resistência e virulência de linhagens pandêmicas de *Escherichia coli* como agente de infecção da corrente sanguínea em pacientes admitidos em um hospital universitário do Rio de Janeiro", abordou a resistência antimicrobiana de *E. coli* isoladas de infecções da corrente sanguínea.

Os antimicrobianos ampicilina, sulfametoxazol-trimetoprim e cefazolina demonstraram o maior número de amostras não-susceptíveis em nossa coleção. Em contraste, fosfomicina e tigeciclina não apresentaram resistência, indicando que esses antimicrobianos continuam sendo opções eficazes para o tratamento das cepas estudadas.

A análise temporal revelou que a detecção de *E. coli* produtora de ESBL aumentou a partir de 2021, indicando uma possível tendência de aumento da resistência ao longo dos anos. Este achado sugere que o monitoramento da resistência é fundamental para um controle efetivo das infecções hospitalares.

É importante ressaltar que a limitação do tamanho da nossa coleção de amostras pode introduzir um viés nas conclusões. Essa limitação amostral deve ser considerada, uma vez que os resultados obtidos podem não refletir com totalidade a realidade de *E. coli* circulante em outros contextos clínicos ou geográficos.

Além disso, a comparação com outros estudos foi realizada com base em dados que, em alguns casos, envolvem diferentes populações de amostras ou antimicrobianos isolados, o que pode ter influenciado as conclusões. Alguns estudos consideraram apenas um antimicrobiano ou amostras com características distintas, o que limita a aplicabilidade de certas comparações.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdelhamid, S. M., & Abozahra, R. R. (2017). Expression of the Fluoroquinolones Efflux Pump Genes A and A in Urinary Isolates. *Polish Journal of Microbiology*, 66(1), 25-30.
- Abernethy, J., Guy, R., Sheridan, E. A., Hopkins, S., Kiernan, M., Wilcox, M. H., ... & Pasztor, M. (2017). Epidemiology of Escherichia coli bacteraemia in England: results of an enhanced sentinel surveillance programme. *Journal of Hospital Infection*, 95(4), 365-375.
- Afema, J. A., Ahmed, S., Besser, T. E., Jones, L. P., Sischo, W. M., & Davis, M. A. (2018). Molecular epidemiology of dairy cattle-associated Escherichia coli carrying bla CTX-M genes in Washington State. *Applied and environmental microbiology*, 84(6), e02430-17.
- Afolayan, A., Aboderin, A., Oaikhena, A., Odih, E., Ogunleye, V., Adeyemo, A., Adeyemo, A., Bejide, O., Underwood, A., Argimón, S., Abrudan, M., Egwuenu, A., Ihekweazu, C., Aanensen, D., & Okeke, I. (2022). An ST131 clade and a phylogroup A clade bearing an O101-like O-antigen cluster predominate among bloodstream Escherichia coli isolates from South-West Nigeria hospitals. *Microbial Genomics*, 8.
- Ajiboye, R. M., Solberg, O. D., Lee, B. M., Raphael, E., DebRoy, C., & Riley, L. W. (2009). Global spread of mobile antimicrobial drug resistance determinants in human and animal Escherichia coli and Salmonella strains causing community-acquired infections. *Clinical Infectious Diseases*, 49(3), 365-371.
- Akpaka, P. E., & Swanston, W. H. (2008). Phenotypic detection and occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli at a tertiary hospital in Trinidad & Tobago. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 12, 516-520.
- Al-Attar, Z. I. (2014). The prevalence and antimicrobial sensitivity of ESBL Escherichia coli in clinical isolates. Al-Kindy College Medical Journal [Internet], 10(2), 96–99. Disponível em: <https://www.jkmc.uobaghdad.edu.iq/index.php/MEDICAL/article/view/467>. Acesso em: 25 nov. 2024.
- Alhashash, F., Weston, V., Diggle, M., & McNally, A. (2013). Multidrug-resistant Escherichia coli bacteremia. Emerging infectious diseases, 19(10), 1699–1701.
- AlRabiah, H., Allwood, J. W., Correa, E., Xu, Y., & Goodacre, R. (2018). pH plays a role in the mode of action of trimethoprim on Escherichia coli. *PLoS One*, 13(7), e0200272.
- Ambler, R. P. (1980). The Structure of beta-Lactamases. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 289, 321–331.
- Antão, E. M., Wieler, L. H., & Ewers, C. (2009). Adhesive threads of extraintestinal pathogenic Escherichia coli. *Gut pathogens*, 1, 1-12.
- Armstrong, T., Fenn, S. J., & Hardie, K. R. (2021). JMM Profile: Carbapenems: a broad-spectrum antibiotic. *Journal of medical microbiology*, 70(12), 001462.
- Baek, Yae Jee, et al. "Risk factors for extended-spectrum-β-lactamase-producing Escherichia coli in community-onset bloodstream infection: impact on long-term care hospitals in Korea." Ann Lab Med 41.5 (2021): 455-462.

- Baier, C., Linke, L., Eder, M., Schwab, F., Chaberny, I. F., Vonberg, R. P., & Ebadi, E. (2020). Incidence, risk factors and healthcare costs of central line-associated nosocomial bloodstream infections in hematologic and oncologic patients. *PloS one*, 15(1), e0227772.
- Bavaro, D., Belati, A., Bussini, L., Cento, V., Diella, L., Gatti, M., Saracino, A., Pea, F., Viale, P., & Bartoletti, M. (2023). Safety and effectiveness of fifth generation cephalosporins for the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus bloodstream infections: a Narrative Review Exploring past, present and future.. Expert opinion on drug safety.
- Bayraktar, B., Pelit, S., Bulut, M. E., & Aktaş, E. (2019). Trend in Antibiotic Resistance of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Escherichia Coli and Klebsiella Pneumoniae Bloodstream Infections. *Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni*, 53(1), 70–75.
- Behzadi, P., García-Perdomo, H. A., Karpiński, T. M., & Issakhanian, L. (2020). Metallo-β-lactamases: a review. *Molecular Biology Reports*, 47(8), 6281-6294.
- Berman, H., Barberino, M. G., Moreira Jr, 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.
- Bernabe, K. J., Langendorf, C., Ford, N., Ronat, J. B., & Murphy, R. A. (2017). Antimicrobial resistance in West Africa: a systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*, 50(5), 629-639.
- Beuk, C., Hill, C., Whitehead, S., Blondel-Hill, E., Wagner, K., & Cheeptham, N. (2013). Determination of susceptibility to fosfomycin and tigecycline of Enterobacteriaceae, particularly Escherichia coli isolates, producing extended-spectrum β-lactamases from multiple regional Canadian hospitals. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*, 24(3), e80–e82.
- Bitew, A., Adane, A., & Abdeta, A. (2023). Bacteriological spectrum, extended-spectrum β-lactamase production and antimicrobial resistance pattern among patients with bloodstream infection in Addis Ababa. *Scientific Reports*, 13(1), 2071.
- Blount, Z. D. (2015). The natural history of model organisms: The unexhausted potential of *E. coli*. *Elife*, 4, e05826.
- Bodendörfer, E., Marchesi, M., Imkamp, F., Courvalin, P., Böttger, E. C., & Mancini, S. (2020). Co-occurrence of aminoglycoside and beta-lactam resistance mechanisms in aminoglycoside-non-susceptible Escherichia coli isolated in the Zurich area, Switzerland. *International journal of antimicrobial agents*, 56(1), 106019.
- Bonten, M., Johnson, J. R., van den Biggelaar, A. H., Georgalis, L., Geurtzen, J., de Palacios, P. I., ... & Poolman, J. T. (2021). Epidemiology of Escherichia coli bacteremia: a systematic literature review. *Clinical Infectious Diseases*, 72(7), 1211-1219.
- Boquet, P. (2001). The cytotoxic necrotizing factor 1 (CNF1) from Escherichia coli. *Toxicon*, 39(11), 1673-1680.
- Bower, J. M., Eto, D. S., & Mulvey, M. A. (2005). Covert operations of uropathogenic Escherichia coli within the urinary tract. *Traffic*, 6(1), 18-31.
- Bush, K., & Bradford, P. A. (2016). beta-Lactams and beta-lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(8), a025247.

- Bush, K., & Jacoby, G. A. (2010). Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(3), 969-976.
- Bush, K., Jacoby, G. A. e Medeiros, A. A. (1995). A Functional Classification Scheme for beta-Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39, 1211–1233.
- Bush, K. (2018). Past and present perspectives on beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(10), 10-1128.
- Byarugaba, D., Erima, B., Wokorach, G., Alafî, S., Kibuuka, H., Mworozi, E., Musinguzi, A., Kiyengo, J., Najjuka, F., & Wabwire-Mangen, F. (2023). Resistome and virulome of high-risk pandemic clones of multidrug-resistant extra-intestinal pathogenic Escherichia coli (ExPEC) isolated from tertiary healthcare settings in Uganda. *PLOS ONE*, 18.
- Cai, T., Tamanini, I., Kulchavanya, E., Perepanova, T., Köves, B., Wagenlehner, F. M., ... & Johansen, T. E. B. (2017). The role of nutraceuticals and phytotherapy in the management of urinary tract infections: What we need to know?. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 89(1), 1-6.
- Campos, A. C. C., Andrade, N. L., Ferdous, M., Chlebowicz, M. A., Santos, C. C., Correal, J. C., ... & Rossen, J. W. (2018). Comprehensive molecular characterization of Escherichia coli isolates from urine samples of hospitalized patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Frontiers in Microbiology*, 9, 243.
- Caprioli, A., Donelli, G., Falbo, V., Possenti, R., Roda, L. G., Roscetti, G., & Ruggeri, F. M. (1984). A cell division-active protein from *E. coli*. *Biochemical and biophysical research communications*, 118(2), 587-593.
- de Castro, E. M. (2022). Resistência a antimicrobianos e prevalência de linhagens pandêmicas de *Escherichia coli* isoladas de infecção do trato urinário. Tese de doutorado. Programa de Pós-Graduação em Ciências (Microbiologia) - Instituto do Microbiologia Professor Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 85f.
- Cavalieri, S. J., & Snyder, I. S. (1982). Effect of *Escherichia coli* alpha-hemolysin on human peripheral leukocyte viability in vitro. *Infection and Immunity*, 36(2), 455-461.
- Choi, H. J., Jeong, S. H., Shin, K. S., Kim, Y. A., Kim, Y. R., Kim, H. S., Shin, J. H., Shin, J. H., Uh, Y., Bae, S., Yoon, E. J., & Yoo, J. S. (2022). Characteristics of *Escherichia coli* Urine Isolates and Risk Factors for Secondary Bloodstream Infections in Patients with Urinary Tract Infections. *Microbiology spectrum*, 10(4), e0166022.
- Choudhury, D., Alanbari, R., Saveliev, P., Sokurenko, E., Fuzi, M., & Tchesnokova, V. (2024). Clonal and resistance profiles of fluoroquinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* in countries with different practices of antibiotic prescription. *Frontiers in microbiology*, 15, 1446818.
- 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., Christenson, J. K., Denamur, E., & Gordon, D. M. (2013). The Clermont E scherichia coli phylotyping method revisited: improvement of specificity and detection of new phylotype-groups. *Environmental microbiology reports*, 5(1), 58-65.
- Cockerill III, F. R. & Edson, R. S. (1991, December). Trimethoprim-sulfamethoxazole. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 66, No. 12, pp. 1260-1269).

- Conceição, R. A., Ludovico, M. S., Andrade, C. G. T. J., & Yano, T. (2012). Human sepsis-associated Escherichia coli (SEPEC) is able to adhere to and invade kidney epithelial cells in culture. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45, 417-424.
- Crick, F. H., Barnett, L., Brenner, S., Watts-Tobin, R. J. (1961). General nature of the genetic code for proteins. *Nature*, 192(4809), 1227-1232.
- Croxen, M. A., & Finlay, B. B. (2010). Molecular mechanisms of Escherichia coli pathogenicity. *Nature Reviews Microbiology*, 8(1), 26-38.
- da Cruz Campos, A. C., Couto, N., da Silva Andrade, N. L., Friedrich, A. W., de Paula Rosa, A. C., Damasco, P. V., ... & 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.
- Daga, A. P., Koga, V. L., Soncini, J. G. M., de Matos, C. M., Perugini, M. R. E., Pelisson, M., ... & 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.
- Dale, A. P., & Woodford, N. (2015). Extra-intestinal pathogenic Escherichia coli (ExPEC): disease, carriage and clones. *Journal of Infection*, 71(6), 615-626.
- Dale, G. E., Broger, C., D'Arcy, A., Hartman, P. G., DeHoogt, R., Jolidon, S., ... & Oefner, C. (1997). A single amino acid substitution in *Staphylococcus aureus* dihydrofolate reductase determines trimethoprim resistance. *Journal of molecular biology*, 266(1), 23-30.
- 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 beta-lactamases in Enterobacteriaceae. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 65(3), 490-495.
- Daneman, N., Friedman, D., Johnstone, J., Langford, B. J., Lee, S. M., MacFadden, D. M., Mponponsuo, K., Patel, S. N., Schwartz, K. L., & Brown, K. A. (2022). Antimicrobial resistance and mortality following E. coli bacteremia. *EClinicalMedicine*, 56, 101781.
- da Silva, G. J., & Mendonça, N. (2012). Association between antimicrobial resistance and virulence in Escherichia coli. *Virulence*, 3(1), 18-28.
- De Francesco, M. A., Bertelli, A., Corbellini, S., Scaltriti, E., Risso, F., Allegri, R., Tiecco, G., Castelli, F., & Caruso, A. (2023). Emergence of Pandemic Clonal Lineage Sequence Types 131 and 69 of Extraintestinal Escherichia coli as a Cause of Meningitis: Is It Time To Revise Molecular Assays? *Microbiology Spectrum*, 11(2), e0327422.
- de Lira, D. R., Cavalcanti, A. M., Pinheiro, S. R., Orsi, H., Dos Santos, L. F., & Hernandes, R. T. (2021). Identification of a hybrid atypical enteropathogenic and enteroaggregative Escherichia coli (aEPEC/EAEC) clone of serotype O3: H2 associated with a diarrheal outbreak in Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, 52(4), 2075-2079.
- Denamur, E., Clermont, O., Bonacorsi, S., & Gordon, D. (2021). The population genetics of pathogenic Escherichia coli. *Nature Reviews Microbiology*, 19(1), 37-54.
- De Souza, G., Neto, E., Da Silva, A., De Souza Iacia, M., Rodrigues, M., Pereira, V., & Winkelstroter, L. (2019). Comparative Study Of Genetic Diversity, Virulence Genotype, Biofilm Formation And Antimicrobial Resistance

Of Uropathogenic Escherichia coli (UPEC) Isolated From Nosocomial And Community Acquired Urinary Tract Infections. *Infection and Drug Resistance*, 12, 3595 - 3606.

de Souza da-Silva, A. P., de Sousa, V. S., de Araújo Longo, L. G., Caldera, S., Baltazar, I. C. L., Bonelli, R. R., ... & 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.

de Souza da-Silva, A. P., de Sousa, V. S., Martins, N., da Silva Dias, R. C., Bonelli, R. R., Riley, L. W., & Moreira, B. M. (2017). Escherichia coli sequence type 73 as a cause of community acquired urinary tract infection in men and women in Rio de Janeiro, Brazil. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 88(1), 69-74.

Desvaux, M., Dalmasso, G., Beyrouty, R., Barnich, N., Delmas, J., & Bonnet, R. (2020). Pathogenicity factors of genomic islands in intestinal and extraintestinal Escherichia coli. *Frontiers in microbiology*, 11, 2065.

Dias, R., Marangoni, D. V., Riley, L. W., & Moreira, B. M. (2009). Identification of uropathogenic Escherichia coli clonal group A (CgA) in hospitalised patients. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104, 787-789.

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.

Diekema, D. J., Hsueh, P. R., Mendes, R. E., Pfaller, M. A., Rolston, K. V., Sader, H. S., & Jones, R. N. (2019). The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(7), 10-1128.

Doi, Y., Wachino, J. I., & Arakawa, Y. (2016). Aminoglycoside resistance: the emergence of acquired 16S ribosomal RNA methyltransferases. *Infectious Disease Clinics*, 30(2), 523-537.

Doumith, M., Day, M., Ciesielczuk, H., Hope, R., Underwood, A., Reynolds, R., ... & Woodford, N. (2015). Rapid identification of major Escherichia coli sequence types causing urinary tract and bloodstream infections. *Journal of clinical microbiology*, 53(1), 160-166.

Doumith, M., Day, M. J., Hope, R., Wain, J., & Woodford, N. (2012). Improved multiplex PCR strategy for rapid assignment of the four major Escherichia coli phylogenetic groups. *Journal of clinical microbiology*, 50(9), 3108-3110.

Dubois, D., Delmas, J., Cady, A., Robin, F., Sivignon, A., Oswald, E., & Bonnet, R. (2010). Cyclomodulins in urosepsis strains of Escherichia coli. *Journal of clinical microbiology*, 48(6), 2122-2129.

Enright, M. C., & Spratt, B. G. (1999). Multilocus sequence typing. *Trends in microbiology*, 7(12), 482-487.

Escherich, T. (1988). The intestinal bacteria of the neonate and breast-fed infant. *Clinical Infectious Diseases*, 10(6), 1220-1225.

Fàbrega, A., Madurga, S., Giralt, E., & Vila, J. (2009). Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microbial biotechnology*, 2(1), 40-61.

Felmlee, T., Pellett, S., & Welch, R. A. (1985). Nucleotide sequence of an *Escherichia coli* chromosomal hemolysin. *Journal of bacteriology*, 163(1), 94-105.

Fernandes, R., Amador, P., & Prudêncio, C. (2013). beta-Lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. *Reviews and Research in Medical Microbiology*, 24(1), 7-17.

- Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews microbiology*, 13(5), 269-284.
- Foxman, B., Brown, P. (2003). Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infectious disease clinics of North America*, 17(2), 227.
- Foxman, B. (2010). The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*, 7(12), 653-660.
- Foxman, B. (2014). Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious Disease Clinics*, 28(1), 1-13.
- Friedman, S. M., Lu, T., & Drlica, K. (2001). Mutation in the DNA gyrase A gene of Escherichia coli that expands the quinolone resistance-determining region. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(8), 2378-2380.
- Gadeberg, O. V., Orskov, I., & Rhodes, J. M. (1983). Cytotoxic effect of an alpha-hemolytic Escherichia coli strain on human blood monocytes and granulocytes in vitro. *Infection and immunity*, 41(1), 358-364.
- Garcia-Fulgueiras, V., Caiata, L., Bado, I., Giachetto, G., & Robino, L. (2022). Antibiotic susceptibility and fosfomycin resistance characterization in a cohort of children older than 6 years of age with urinary tract infection. *Revista Argentina de microbiologia*, 54(2), 120–124.
- Garneau-Tsodikova, S., & Labby, K. J. (2016). Mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics: overview and perspectives. *Medchemcomm*, 7(1), 11-27.
- Gaur, S., Bal, A. M. (2022). Tetracyclines. In: Comprehensive Pharmacology, Kenakin, T., ed. (Elsevier), pp. 136-153.
- Giacobbe, D. R., Del Bono, V., Coppo, E., Marchese, A., & Viscoli, C. (2015). Emergence of a KPC-3-producing Escherichia coli ST69 as a cause of bloodstream infections in Italy. *Microbial Drug Resistance*, 21(3), 342-344.
- Gomes, T. A., Elias, W. P., Scaletsky, I. C., Guth, B. E., Rodrigues, J. F., Piazza, R. M., ... & Martinez, M. B. (2016). Diarrheagenic escherichia coli. *Brazilian journal of microbiology*, 47, 3-30.
- Gomes, T. A., Elias, W. P., Scaletsky, I. C., Guth, B. E., Rodrigues, J. F., Piazza, R. M., ... & Martinez, M. B. (2016). Diarrheagenic escherichia coli. *Brazilian journal of microbiology*, 47, 3-30.
- Gong, T., Guo, L., Ye, K., Zhao, Q., Ye, L., N., Y., Wang, L., & Yang, J. (2023). [Phenotypic and genotypic characteristics of Escherichia coli causing bloodstream and abdominal co-infection]. *Zhonghua yi xue za zhi*, 103 13, 986-990.
- Gordon, D. M., Clermont, O., Tolley, H., & Denamur, E. (2008). Assigning Escherichia coli strains to phylogenetic groups: multi-locus sequence typing versus the PCR triplex method. *Environmental microbiology*, 10(10), 2484-2496.
- Goulart, D. B., & Mellata, M. (2022). Escherichia coli mastitis in dairy cattle: etiology, diagnosis, and treatment challenges. *Frontiers in Microbiology*, 13, 928346.
- Groman, R. P. (2015). Chapter 181 - Miscellaneous Antibiotics. In: Silverstein, D. C., & Hopper, K. (Eds.), *Small Animal Critical Care Medicine* (2nd ed., pp. 944-949). W.B. Saunders.

- Habouria, H., Bessaiah, H., Pokharel, P., Dhakal, S., Maris, S., Buron, J., ... & Dozois, C. M. (2022). A newly identified group of p-like (PL) fimbria genes from extraintestinal pathogenic Escherichia coli (ExPEC) encode distinct adhesin subunits and mediate adherence to host cells. *Applied and Environmental Microbiology*, 88(13), e01421-21.
- Halldórsdóttir, A. M., Hrafnkelsson, B., Einarsdóttir, K., & Kristinsson, K. G. (2024). Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase producing E. coli causing urinary tract infections in Iceland during 2012-2021. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 43(9), 1689–1697.
- Haller, L., Chen, H., Ng, C., Le, T. H., Koh, T. H., Barkham, T., ... & Gin, K. Y. H. (2018). Occurrence and characteristics of extended-spectrum beta-lactamase-and carbapenemase-producing bacteria from hospital effluents in Singapore. *Science of the total environment*, 615, 1119-1125.
- Hemati, S., Halimi, S., Jabalameli, F., Emaneini, M., & Beigverdi, R. (2024). Phylogenetic group, antibiotic resistance, virulence gene, and genetic diversity of Escherichia coli causing bloodstream infections in Iran. *Frontiers in microbiology*, 15, 1426510.
- Hojabri, Z., Mirmohammakhani, M., Darabi, N., Arab, M., & Pajand, O. (2019). Characterization of antibiotic-susceptibility patterns and virulence genes of five major sequence types of Escherichia coli isolates cultured from extraintestinal specimens: a 1-year surveillance study from Iran. *Infection and drug resistance*, 12, 893–903.
- Holland, M. S., Nobrega, D., Peirano, G., Naugler, C., Church, D. L., & Pitout, J. D. D. (2020). Molecular epidemiology of Escherichia coli causing bloodstream infections in a centralized Canadian region: a population-based surveillance study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(11), 1554.e1–1554.e8.
- Holmes, C. L., Anderson, M. T., Mobley, H. L., & Bachman, M. A. (2021). Pathogenesis of gram-negative bacteremia. *Clinical microbiology reviews*, 34(2), 10-1128.
- Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. (2015). Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1354(1), 12–31.
- Huang, L., Hu, H., Xu, C., Zhou, M., Li, Y., Li, Y., Wu, S., & Dong, N. (2023). Characterization of NDM-5-Producing Escherichia coli Strains Isolated from Pediatric Patients with Bloodstream Infections in a Chinese Hospital. *Genes*, 14(2), 520.
- Huovinen, P. (2001). Resistance to Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Clinical Infectious Diseases*, 32, 1608–1614.
- Islam, K., Sime, F., Wallis, S., Bauer, M., Forde, B., Harris, P., Shirin, T., Habib, Z., Flora, M., & Roberts, J. (2022). Pharmacodynamic evaluation of piperacillin/tazobactam versus meropenem against extended-spectrum β-lactamase-producing and non-producing Escherichia coli clinical isolates in a hollow-fibre infection model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77, 2448 - 2455.
- Jaktaji, R. P., & Mohiti, E. (2010). Study of mutations in the DNA gyrase gyrA gene of Escherichia coli. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 9(1), 43.
- Janda, J. M.; Abbott, S. L. The Enterobacteria. Washington, D.C.: ASM Press, 2021. p. 45, cap.
- Jarlier, V., Nicolas, M. H., Fournier, G., & Philippon, A. (1988). Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Clinical Infectious Diseases*, 10(4), 867-878.

Javadi, K., Mohebi, S., Motamedifar, M., & Hadi, N. (2020). Characterization and antibiotic resistance pattern of diffusely adherent Escherichia coli (DAEC), isolated from paediatric diarrhoea in Shiraz, southern Iran. *New Microbes and New Infections*, 38, 100780.

Johnson, J. R., & Russo, T. A. (2002). Extraintestinal pathogenic Escherichia coli: "the other bad E coli". *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 139(3), 155-162.

Johnson, J. R., Murray, A. C., Kuskowski, M. A., Schubert, S., Prère, M.-F., Picard, B., Colodner, R. e Raz, R. (2005). Distribution and Characteristics of Escherichia coli Clonal Group A. *Emerging Infectious Diseases*, 11, 141–145.

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. Menard, M. E., Lauderdale, T. L., Kosmidis, C., Gordon, D., Collignon, P., ... & Kuskowski, M. A. (2011). Global distribution and epidemiologic associations of Escherichia coli clonal group A, 1998-2007. *Emerging infectious diseases*, 17(11).

Johnson, J. R., Stell, A. L., Scheutz, F., O'Bryan, T. T., Russo, T. A. Carlino, U. B., ... & Gaastra, W. (2000). Analysis of the F antigen-specific papA alleles of extraintestinal pathogenic Escherichia coli using a novel multiplex PCR-based assay. *Infection and immunity*, 68(3), 1587-1599.

Johnson, J. R. (1991). Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection. *Clinical microbiology reviews*, 4(1), 80-128.

Kaper, J. B., Nataro, J. P., & Mobley, H. L. (2004). Pathogenic escherichia coli. *Nature reviews microbiology*, 2(2), 123-140.

Karaïkos, I., Lagou, S., Pontikis, K., Rapti, V., & Poulakou, G. (2019). The "old" and the "new" antibiotics for MDR gram-negative pathogens: for whom, when, and how. *Frontiers in public health*, 7, 151.

Karam, M. R. A., Habibi, M., & Bouzari, S. (2019). Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic Escherichia coli. *Molecular immunology*, 108, 56-67.

Kathayat, Dipak, Dhanashree Lokesh, Sochana Ranjit, and Gireesh Rajashekara. 2021. "Avian Pathogenic *Escherichia coli* (APEC): An Overview of Virulence and Pathogenesis Factors, Zoonotic Potential, and Control Strategies" *Pathogens* 10, no. 4: 467.

Komp Lindgren, P., Karlsson, A. S. A., & Hughes, D. (2003). Mutation rate and evolution of fluoroquinolone resistance in Escherichia coli isolates from patients with urinary tract infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 47(10), 3222-3232.

Kot, B. (2019). Antibiotic resistance among uropathogenic. *Polish journal of microbiology*, 68(4), 403-415.

Krieg, Noel R.; Ludwig, Wolfgang; Whitman, William B.; Hedlung, Brian P. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. 2nd ed. New York: Springer, 2010. p. 120, cap. 5. v. 4.

Kumar, D., Singh, A. K., Ali, M. R., & Chander, Y. (2014). Antimicrobial Susceptibility Profile of Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) Producing Escherichia coli from Various Clinical Samples. *Infectious diseases*, 7, 1–8.

- Labigne-Roussel, A., Schmidt, M. A., Walz, W., & Falkow, S. (1985). Genetic organization of the afimrial adhesin operon and nucleotide sequence from a uropathogenic Escherichia coli gene encoding an afimrial adhesin. *Journal of bacteriology*, 162(3), 1285-1292.
- Lai, C. C., Chen, C. C., Huang, H. L., Chuang, Y. C., & Tang, H. J. (2016). The role of doxycycline in the therapy of multidrug-resistant E. coli - an in vitro study. *Scientific reports*, 6, 31964.
- Langham, F., Tsai, D., Forde, B. M., Camilleri, S., Harris, P. N. A., Roberts, J. A., Chiong, F. (2024). Demographic, clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli bloodstream infections in Central Australia. *Pathology*, 56(7), 1012-1020.
- Laupland, K. B. (2013). Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clinical microbiology and infection*, 19(6), 492-500.
- Lee, J., Hiibel, S. R., Reardon, K. F., & Wood, T. K. (2010). Identification of stress-related proteins in Escherichia coli using the pollutant cis-dichloroethylene. *Journal of applied microbiology*, 108(6), 2088-2102.
- Li, R., Xu, H., Tang, H., Shen, J., & Xu, Y. (2023). The characteristics of extended-spectrum β-lactamases (ESBLs)-producing Escherichia coli in bloodstream infection. *Infectious Drug Resistance*, 16, 2043–2060.
- Lüthje, P., & Brauner, A. (2014). Virulence factors of uropathogenic E. coli and their interaction with the host. *Advances in microbial physiology*, 65, 337-372.
- Lwigale, F. (2023). Antimicrobial resistance patterns of bacterial isolates from bloodstream infections at Jinja regional referral hospital: A cross-sectional study.
- MacKinnon, M. C., McEwen, S. A., Pearl, D. L., Lyytikäinen, O., Jacobsson, G., Collignon, P., ... & Laupland, K. B. (2021). Increasing incidence and antimicrobial resistance in Escherichia coli bloodstream infections: a multinational population-based cohort study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 10, 1-10.
- Madigan, Michael T.; Bender, Kelly S.; Buckley, Daniel H.; Sattley, W. Matthew; Stahl, David A. Brock Biology of Microorganisms. 13th ed. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings, 2012. p. 95, cap. 4.
- Madut, D. B., Rubach, M. P., Kalengo, N., Carugati, M., Maze, M. J., Morrissey, A. B., Mmbaga, B. T., Lwezaula, B. F., Kilonzo, K. G., Maro, V. P., & Crump, J. A. (2020). A prospective study of Escherichia coli bloodstream infection among adolescents and adults in northern Tanzania. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 114(5), 378–384.
- Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., ... & Monnet, D. L. (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.
- Maiden, M. C., Bygraves, J. A., Feil, E., Morelli, G., Russell, J. E., Urwin, R., ... & Spratt, B. G. (1998). Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(6), 3140-3145.
- Malande OO, Nuttall J, Pillay V, Bamford C, Eley B (2019) A ten-year review of ESBL and non-ESBL Escherichia coli bloodstream infections among children at a tertiary referral hospital in South Africa. *PLoS ONE* 14(9): e0222675.
- Maldonado, N., López-Hernández, I., García-Montaner, A., López-Cortés, L. E., Pérez-Crespo, P. M. M., Retamar-Gentil, P., Sousa-Domínguez, A., Goikoetxea, J., Pulido-Navazo, Á., Labayru-Echeverría, C., Natera-Kindelán, C., Jover-Sáenz, A., Del Arco-Jiménez, A., Armiñanzas-Castillo, C., Aller, A. I.,

- Fernández-Suárez, J., Marrodán-Ciordia, T., Boix-Palop, L., Smithson-Amat, A., Reguera-Iglesias, J. M., ... Grupo PROBAC REIPI/GEIH-SEIMC/SAEI. (2024). Whole-genome characterisation of *Escherichia coli* isolates from patients with bacteraemia presenting with sepsis or septic shock in Spain: a multicentre cross-sectional study. *The Lancet Microbe*, 5(4), e390–e399.
- Manges, A. R., & Johnson, J. R. (2012). Food-borne origins of *Escherichia coli* causing extraintestinal infections. *Clinical infectious diseases*, 55(5), 712-719.
- 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), 10-1128.
- Manges, A. R., Johnson, J. R., Foxman, B., O'Bryan, T. T., Fullerton, K. E., & Riley, L. W. (2001). Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal group. *New England journal of medicine*, 345(14), 1007-1013.
- Manges, A. R., Natarajan, P., Solberg, O. D., Dietrich, P. S., & Riley, L. W. (2006). The changing prevalence of drug-resistant *Escherichia coli* clonal groups in a community: evidence for community outbreaks of urinary tract infections. *Epidemiology & Infection*, 134(2), 425-431.
- Martinez, J. J., Mulvey, M. A., Schilling, J. D., Pinkner, J. S., & Hultgren, S. J. (2000). Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. *The EMBO journal*.
- Mauri, C., Maraolo, A. E., Di Bella, S., Luzzaro, F., & Principe, L. (2021). The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo-β-Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. *Antibiotics*, 10(8), 1012.
- Męćik, M., Stefaniak, K., Harnisz, M., & Korzeniewska, E. (2024). Hospital and municipal wastewater as a source of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in the environment: a review. *Environmental Science and Pollution Research International*, 31(36), 48813–48838.
- Micenková, L., Beňová, A., Frankovičová, L., Bosák, J., Vrba, M., Ševčíková, A., ... & Šmajš, D. (2017). Human *Escherichia coli* isolates from hemocultures: Septicemia linked to urogenital tract infections is caused by isolates harboring more virulence genes than bacteraemia linked to other conditions. *International Journal of Medical Microbiology*, 307(3), 182-189.
- Mobley, H. L., Green, D. M., Trifillis, A. L., Johnson, D. E., Chippendale, G. R., Lockatell, C. V., ... & Warren, J. W. (1990). Pyelonephritogenic *Escherichia coli* and killing of cultured human renal proximal tubular epithelial cells: role of hemolysin in some strains. *Infection and immunity*, 58(5), 1281-1289.
- Moulin-Schouleur, M., Schouler, C., Tailliez, P., Kao, M. R., Brée, A., Germon, P., ... & Blanco, J. (2006). Common virulence factors and genetic relationships between O18: K1: H7 *Escherichia coli* isolates of human and avian origin. *Journal of clinical microbiology*, 44(10), 3484-3492.
- Müller, A., Stephan, R., & Nüesch-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.
- Munro, C., Zilberberg, M. D., & Shorr, A. F. (2024). Bloodstream Infection in the Intensive Care Unit: Evolving Epidemiology and Microbiology. *Antibiotics*, 13(2), 123.
- Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Aguilar, G. R., Gray, A., ... & Tasak, N. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The lancet*, 399(10325), 629-655.

- Nataro, J. P., & Kaper, J. B. (1998). Diarrheagenic escherichia coli. *Clinical microbiology reviews*, 11(1), 142-201.
- Nataro, James P.. Enteropathogenic Escherichia coli pathogenesis. *Current Opinion in Gastroenterology* 21(1):p 4-8, January 2005.
- Newell, D. G., & La Ragione, R. M. (2018). Enterohaemorrhagic and other Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC): Where are we now regarding diagnostics and control strategies?. *Transboundary and emerging diseases*, 65, 49-71.
- Nüesch-Inderbinen, M., Käppeli, N., Morach, M., Eicher, C., Corti, S., & Stephan, R. (2019). Molecular types, virulence profiles and antimicrobial resistance of Escherichia coli causing bovine mastitis. *Veterinary record open*, 6(1), e000369.
- Ojdana, D., Sieńko, A., Sacha, P., Majewski, P., Wieczorek, P., Wieczorek, A., & Tryniszewska, E. (2018). Genetic basis of enzymatic resistance of E. coli to aminoglycosides. *Advances in medical sciences*, 63(1), 9-13.
- OMS (2017). Organização Mundial da Saúde Seventieth World Health Assembly update, 26 May 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/26-05-2017-seventieth-world-health-assembly-update-26-may-2017>
- Ong, C. T., Babalola, C. P., Nightingale, C. H., & Nicolau, D. P. (2005). Penetration, efflux and intracellular activity of tigecycline in human polymorphonuclear neutrophils (PMNs). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 56(3), 498–501.
- Onlen Guneri, C., Koksal, F., Kizilyildirim, S., Bedir, B., & Nagiyev, T. (2022). The Distribution of Cytotoxic Necrotizing Factors (CNF-1, CNF-2, CNF-3) and Cytolethal Distending Toxins (CDT-1, CDT-2, CDT-3, CDT-4) in Escherichia coli Isolates Isolated from Extraintestinal Infections and the Determination of their Phylogenetic Relationship by PFGE. *International Journal of Clinical Practice*, 2022(1), 7200635.
- Packiriswamy, N., Gandy, J., Smith, S. N., Mobley, H. L., Sordillo, L. M., & Subashchandrasekhar, S. (2017). Distinct signature of oxylipid mediators of inflammation during infection and asymptomatic colonization by E. coli in the urinary bladder. *Mediators of Inflammation*, 2017(1), 4207928.
- Pakbin, B., Brück, W. M., & Rossen, J. W. (2021). Virulence factors of enteric pathogenic Escherichia coli: A review. *International journal of molecular sciences*, 22(18), 9922.
- Palaniappan, R. U., Zhang, Y., Chiu, D., Torres, A., DebRoy, C., Whittam, T. S., & Chang, Y. F. (2006). Differentiation of Escherichia coli pathotypes by oligonucleotide spotted array. *Journal of clinical microbiology*, 44(4), 1495-1501.
- Paterson, D. L., & Bonomo, R. A. (2005). Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clinical microbiology reviews*, 18(4), 657-686.
- Peng, Z., Hu, Z., Li, Z., Zhang, X., Jia, C., Li, T., ... & Wang, X. (2022). Antimicrobial resistance and population genomics of multidrug-resistant Escherichia coli in pig farms in mainland China. *Nature communications*, 13(1), 1116.
- Poirel, L., Madec, J. Y., Lupo, A., Schink, A. K., Kieffer, N., Nordmann, P., & Schwarz, S. (2018). Antimicrobial resistance in Escherichia coli. *Microbiology spectrum*, 6(4), 10-1128.
- Poulsen, L. K. et al. Role of the Intestinal Microbiota in Colonization Resistance Against Pathogens. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 60, n. 3, p. 979-983, 1994.

- Quan, J., Zhao, D., Liu, L., Chen, Y., Zhou, J., Jiang, Y., Du, X., Zhou, Z., Akova, M., & Yu, Y. (2017). High prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in community-onset bloodstream infections in China. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 72(1), 273–280.
- Queenan, A. M., & Bush, K. (2007). Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clinical microbiology reviews*, 20(3), 440-458.
- Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2010). Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug resistance updates*, 13(6), 151-171.
- Riley, L. W. (2014). Pandemic lineages of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(5), 380-390.
- Ríos-Muñiz, D., Cerna-Cortés, J. F., Morán-García, N., Meza-Segura, M., & Estrada-García, T. (2019). *Escherichia coli* enterotoxigenica y enteroagregativa: prevalencia, patogénesis y modelos muridos. *Gaceta médica de México*, 155(4), 410-416.
- Rodríguez-Baño, J., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Machuca, I., & Pascual, A. (2018). Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical microbiology reviews*, 31(2), 10-1128.
- Ruiz, J., Pons, M. J., & Gomes, C. (2012). Transferable mechanisms of quinolone resistance. *International journal of antimicrobial agents*, 40(3), 196-203.
- Sabir, S., Ahmad Anjum, A., Ijaz, T., Asad Ali, M., Ur Rehman Khan, M., & Nawaz, M. (2014). Isolation and antibiotic susceptibility of *E. coli* from urinary tract infections in a tertiary care hospital. *Pakistan journal of medical sciences*, 30(2), 389–392.
- Sader, H. S., Castanheira, M., Flamm, R. K., Mendes, R. E., Farrell, D. J., & Jones, R. N. (2015). Tigecycline activity tested against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from 18 European nations: results from the SENTRY surveillance program (2010-2013). *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 83(2), 183–186.
- Sarowska, J., Futoma-Koloch, B., Jama-Kmiecik, A., Frej-Madrzak, M., Ksiazczyk, M., Bugla-Ploskonska, G., & Choroszy-Krol, I. (2019). Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports. *Gut pathogens*, 11, 1-16.
- Scaletsky, I. C., Fabricotti, S. H., Carvalho, R. L., Nunes, C. R., Maranhao, H. S., Morais, M. B., & Fagundes-Neto, U. (2002). Diffusely adherent *Escherichia coli* as a cause of acute diarrhea in young children in Northeast Brazil: a case-control study. *Journal of clinical microbiology*, 40(2), 645-648.
- Selander, R. K., Musser, J. M., Caugant, D. A., Gilmour, M. N., & Whittam, T. S. (1987). Population genetics of pathogenic bacteria. *Microbial Pathogenesis*, 3(1), 1-7.
- 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), 10-1128.
- Shahbazi, S., Karam, M. R. A., Habibi, M., Talebi, A., & Bouzari, S. (2018). Distribution of extended-spectrum beta-lactam, quinolone and carbapenem resistance genes, and genetic diversity among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Tehran, Iran. *Journal of global antimicrobial resistance*, 14, 118-125.
- Sheldon, I. M., Rycroft, A. N., Dogan, B., Craven, M., Bromfield, J. J., Chandler, A., ... & Simpson, K. W. (2010). Specific strains of *Escherichia coli* are pathogenic for the endometrium of cattle and cause pelvic inflammatory disease in cattle and mice. *PloS one*, 5(2), e9192.

- Shen, Z., Ding, B., Bi, Y., Wu, S., Xu, S., Xu, X., ... & Wang, M. (2017). CTX-M-190, a novel beta-lactamase resistant to tazobactam and sulbactam, identified in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(1), 10-1128.
- Shulman, S. T., Friedmann, H. C., Sims, R. H. (2007). Theodor Escherich: the first pediatric infectious diseases physician?. *Clinical Infectious Diseases*, 45(8), 1025-1029.
- Sikora, A., & Zahra, F. (2020). Nosocomial infections.
- Simar, S., Hanson, B., & Arias, C. (2021). Techniques in bacterial strain typing: past, present, and future. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 34, 339 - 345.
- Skjøt-Rasmussen, L., Jakobsen, L., Olsen, S., Frimodt-Møller, N., & Hammerum, A. (2013). Unusual pathogenic B1 genotype (yjaA/TspE4.C2) detected among *Escherichia coli* from pig, chicken broiler meat and human extraintestinal infection.. *Journal of medical microbiology*, 62 Pt 8, 1259-62 .
- Sköld, O. (2000). Sulfonamide resistance: mechanisms and trends. *Drug resistance updates*, 3(3), 155-160.
- Solberg, O. D., Ajiboye, R. M., & Riley, L. W. (2006). Origin of class 1 and 2 integrons and gene cassettes in a population-based sample of uropathogenic *Escherichia coli*. *Journal of clinical microbiology*, 44(4), 1347-1351.
- Song, J., Oh, S. S., Kim, J., & Shin, J. (2020). Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from raw vegetables in South Korea. *Scientific Reports*, 10(1), 19721.
- Sora, V. M., Meroni, G., Martino, P. A., Soggiu, A., Bonizzi, L., & Zecconi, A. (2021). Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: virulence factors and antibiotic resistance. *Pathogens*, 10(11), 1355.
- Spaulding, C. N., Klein, R. D., Ruer, S., Kau, A. L., Schreiber, H. L., Cusumano, Z. T., ... & Hultgren, S. J. (2017). Selective depletion of uropathogenic *E. coli* from the gut by a FimH antagonist. *Nature*, 546(7659), 528-532.
- Stanley, J., Sullivan, B., Dowsey, A. W., Jones, K., & Beck, C. R. (2024). Epidemiology of *Escherichia coli* bloodstream infection antimicrobial resistance trends across South West England during the first 2 years of the coronavirus disease 2019 pandemic response. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 30(10), 1291–1297.
- Stanley, P., Koronakis, V., & Hughes, C. (1998). Acylation of *Escherichia coli* hemolysin: a unique protein lipidation mechanism underlying toxin function. *Microbiology and molecular biology reviews*, 62(2), 309-333.
- Su, Y., Ma, G., Zheng, Y., Qin, J., Li, X., Ge, Q., ... & Liu, B. (2023). Neonatal Meningitis-Causing *Escherichia coli* Induces Microglia Activation which Acts as a Double-Edged Sword in Bacterial Meningitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12), 9915.
- Subashchandrabose, S., & Mobley, H. L. (2017). Virulence and fitness determinants of uropathogenic *Escherichia coli*. *Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management*, 235-261.
- Sumi, C. D., Heffernan, A. J., Naicker, S., Cottrell, K., Wallis, S. C., Lipman, J., Harris, P. N. A., Sime, F. B., & Roberts, J. A. (2022). Pharmacodynamic evaluation of intermittent versus extended and continuous infusions of piperacillin/tazobactam in a hollow-fibre infection model against *Escherichia coli* clinical isolates. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 77(11), 3026–3034.
- Sun, Y., Cai, Y., Liu, X., Bai, N., Liang, B., & Wang, R. (2013). The emergence of clinical resistance to tigecycline. *International journal of antimicrobial agents*, 41(2), 110–116.

- Tenaillon, O., Skurnik, D., Picard, B., & Denamur, E. (2010). The population genetics of commensal Escherichia coli. *Nature reviews microbiology*, 8(3), 207-217.
- Terlizzi, M. E., Gribaudo, G., & Maffei, M. E. (2017). UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Frontiers in microbiology*, 8, 1566.
- Timsit, J. F., Ruppé, E., Barbier, F., Tabah, A., & Bassetti, M. (2020). Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive care medicine*, 46(2), 266-284.
- Tooke, C. L., Hinchliffe, P., Bragginton, E. C., Colenso, C. K., Hirvonen, V. H., Takebayashi, Y., & Spencer, J. (2019). beta-Lactamases and beta-Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *Journal of molecular biology*, 431(18), 3472-3500.
- Tortora, G. J.; Funke, B. R.; Case, C. L. Microbiology: An Introduction. 10th ed. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings, 2010. p. 387, cap. 14.
- Tumbarello, M., Spanu, T., Di Bidino, R., Marchetti, M., Ruggeri, M., Trecarichi, E. M., ... & Fadda, G. (2010). Costs of bloodstream infections caused by Escherichia coli and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(10), 4085-4091.
- Turrientes, M. C., Gonzalez-Alba, J. M., del Campo, R., Baquero, M. R., Canton, R., Baquero, F., & Galán, J. C. (2014). Recombination blurs phylogenetic groups routine assignment in Escherichia coli: setting the record straight. *PloS one*, 9(8), e105395.
- Van den Beld, M., & Reubaet, F. A. G. (2012). Differentiation between Shigella, enteroinvasive Escherichia coli (EIEC) and noninvasive Escherichia coli. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 31, 899-904.
- van Duijkeren, E., Rantala, M., Bouchard, D., Busani, L., Catry, B., Kaspar, H., Pomba, C., Moreno, M. A., Nilsson, O., Ružauskas, M., Sanders, P., Teale, C., Wester, A. L., Ignate, K., Jukes, H., Kunsagi, Z., Schwarz, C. (2023). The use of aminopenicillins in animals within the EU, emergence of resistance in bacteria of animal and human origin and its possible impact on animal and human health. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 78(8), 1827–1842.
- Van Hout, D., Verschuren, T. D. Bruijning-Verhagen, P. C., Bosch, T., Schürch, A. C. Willems, R. J., ... Kluytmans, J. A. (2020). Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing and non-ESBL-producing Escherichia coli isolates causing bacteremia in the Netherlands (2014–2016) differ in clonal distribution, antimicrobial resistance gene and virulence gene content. *PloS one*, 15(1), e0227604.
- Vanstokstraeten, R., Crombé, F., Piérard, D., Castillo Moral, A., Wybo, I., De Geyter, D., ... & Demuyser, T. (2022). Molecular characterization of extraintestinal and diarrheagenic Escherichia coli blood isolates. *Virulence*, 13(1), 2032-2041.
- Vihta, K. D., Stoesser, N., Llewelyn, M. J., Quan, T. P., Davies, T., Fawcett, N. J., ... & Walker, A. S. (2018). Trends over time in Escherichia coli bloodstream infections, urinary tract infections, and antibiotic susceptibilities in Oxfordshire, UK, 1998–2016: a study of electronic health records. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(10), 1138-1149.
- Vila, J., Sáez-López, E., Johnson, J. R., Römling, U., Dobrindt, U., Cantón, R., ... & Soto, S. M. (2016). Escherichia coli: an old friend with new tidings. *FEMS microbiology reviews*, 40(4), 437-463.

- Vilar, L. C. (2021). Análise da resistência e virulência em amostras de Escherichia coli uropatogênicas do ST69 isoladas no Rio de Janeiro. Monografia (Curso de Ciências Biológicas: Microbiologia e Imunologia) – Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 30 f.
- Vincent, C., Boerlin, P., Daignault, D., Dozois, C. M., Dutil, L., Galanakis, C., Reid-Smith, R. J., Tellier, P. P., Tellis, P. A., Ziebell, K., & Manges, A. R. (2010). Food reservoir for Escherichia coli causing urinary tract infections. *Emerging infectious diseases*, 16(1), 88–95.
- Viscoli, C. (2016). Bloodstream infections: the peak of the iceberg. *Virulence*, 7(3), 248-251.
- Wang, L., Guan, Y., Lin, X., Wei, J., Zhang, Q., Zhang, L., ... & Li, R. M. (2024). Whole-Genome Sequencing of an Escherichia coli ST69 Strain Harboring bla CTX-M-27 on a Hybrid Plasmid. *Infection and Drug Resistance*, 365-375.
- Wang, M., Zu, X., Zhao, Z., Fu, F., Bai, X., Gong, X., Zhao, P., Gao, W., & Xue, Y. (2020). Cephalosporin Resistance in Escherichia coli Isolated from Children with Septicemia in Mainland China from 2007 to 2017: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbial drug resistance* (Larchmont, N.Y.), 26(10), 1250–1259.
- Wang, S., Zhao, S. Y., Xiao, S. Z., Gu, F. F., Liu, Q. Z., Tang, J., ... & Han, L. Z. (2016). Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of Escherichia coli causing bloodstream infections in three hospitals in Shanghai, China. *PloS one*, 11(1), e0147740.
- Weerdenburg, E., Davies, T., Morrow, B., Zomer, A. L., Hermans, P., Go, O., Spiessens, B., van den Hoven, T., van Geet, G., Aitabi, M., DebRoy, C., Dudley, E. G., Bonten, M., Poolman, J., & Geurtsen, J. (2023). Global Distribution of O Serotypes and Antibiotic Resistance in Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli Collected From the Blood of Patients With Bacteremia Across Multiple Surveillance Studies. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 76(3), e1236–e1243.
- Wen, S. C. H., Harris, P. N. A., Forde, B., Permana, B., Chatfield, M. D., Lau, C. L., Spurling, G., Bauer, M. J., Balch, R., Chambers, H., Schlapbach, L. J., Clark, J. E., Dougherty, S., Blyth, C. C., Britton, P. N., Clifford, V., Haeusler, G. M., McMullan, B., Wadia, U., Paterson, D. L., ... Irwin, A. D. (2024). Characterization of Gram-negative Bloodstream Infections in Hospitalized Australian Children and Their Clinical Outcomes. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 79(3), 734–743.
- Wijetunge, D. S. S., Gongati, S., DebRoy, C., Kim, K. S., Couraud, P. O., Romero, I. A., ... & Kariyawasam, S. (2015).
- Wiles, T. J., & Mulvey, M. A. (2013). The RTX pore-forming toxin α -hemolysin of uropathogenic Escherichia coli: progress and perspectives. *Future microbiology*, 8(1), 73-84.
- Wirth, T., Falush, D., Lan, R., Colles, F., Mensa, P., Wieler, L. H., ... & Achtman, M. (2006). Sex and virulence in Escherichia coli: an evolutionary perspective. *Molecular microbiology*, 60(5), 1136-1151.
- Xiao, S., Tang, C., Zeng, Q., Xue, Y., Chen, Q., Chen, E., & Han, L. (2022). Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology of Escherichia coli From Bloodstream Infection in Shanghai, China, 2016-2019. *Frontiers in medicine*, 8, 803837.
- Xiao, T., Wu, Z., Shi, Q., Zhang, X., Zhou, Y., Yu, X., & Xiao, Y. (2019). A retrospective analysis of risk factors and outcomes in patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli bloodstream infections. *Journal of global antimicrobial resistance*, 17, 147-156.

- Yamaji, R., Friedman, C. R., Rubin, J., Suh, J., Thys, E., McDermott, P., ... & Riley, L. W. (2018). A population-based surveillance study of shared genotypes of *Escherichia coli* isolates from retail meat and suspected cases of urinary tract infections. *Msphere*, 3(4), 10-1128.
- Yamaji, R., Rubin, J., Thys, E., Friedman, C. R., & Riley, L. W. (2018). Persistent Pandemic Lineages of Uropathogenic *Escherichia coli* in a College Community from 1999 to 2017. *Journal of clinical microbiology*, 56(4), e01834-17.
- Yu, D., Banting, G., & Neumann, N. F. (2021). A review of the taxonomy, genetics, and biology of the genus *Escherichia* and the type species *Escherichia coli*. *Canadian Journal of Microbiology*, 67(8), 553-571.
- YukiI, K., Nakata, K., Katae, H., Yamamoto, S., & Hasegawa, A. (1998). Distribution of uropathogenic virulence factors among *Escherichia coli* strains isolated from dogs and cats. *Journal of veterinary medical science*, 60(3), 287-290.
- Zeng, J., Zhang, L., Gao, M., Wu, J., Wu, H., Chen, J., Chen, X., & Tang, W. (2017). Tigecycline treatment in an infant with extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 61, 23–26.
- Zhang, Y., Wang, H., Li, Y., Hou, Y., & Hao, C. (2021). Drug susceptibility and molecular epidemiology of *Escherichia coli* in bloodstream infections in Shanxi, China. *PeerJ*, 9, e12371.
- Zhang, Y., Zhang, N., Wang, M., Luo, M., Peng, Y., Li, Z., ... & Lu, X. (2023). The prevalence and distribution of aminoglycoside resistance genes. *Biosafety and Health*, 5(01), 14-20.
- Zhou, G., Mo, W. J., Sebbel, P., Min, G., Neubert, T. A., Glockshuber, R., ... & Kong, X. P. (2001). Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*: evidence from in vitro FimH binding. *Journal of cell science*, 114(22), 4095-4103.