



Escherichia coli uropatogênica carreadora de *bla*_{CTX-M} de pacientes ambulatoriais no Rio de Janeiro

*bla*_{CTX-M}-carrying uropathogenic *Escherichia coli* isolates from outpatients in Rio de Janeiro

Maria Clara F. Oliveira¹, Anna Luiza B. Canellas², Gabrielle S. O. Alves², Gabriel G. Rosario¹, Claudio M. R. Souza³, Ana Paula D. Carvalho-Assef³, Cláudia R. V. M. Souza⁴, Thiago P. G. Chagas⁴, Marinella S. Laport², Flávia L. P. C Pellegrino¹

AUTHOR AFILIATIONS

1. Laboratórios Integrados de Pesquisa em Bactérias Resistentes aos Antimicrobianos e em Desenvolvimento Galênico-LIPE, Departamento de Farmácia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ-ZO).
2. Laboratório de Bacteriologia Molecular e Marinha, Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).
3. Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar-LAPIH, Instituto Oswaldo Cruz, (Fiocruz-Rio de Janeiro).
4. Departamento de Patologia, Universidade Federal Fluminense (UFF).

ORCIDS AND CONTACT

Maria Clara De Freitas Oliveira
ORCID: 0009-0005-9573-1598

ABSTRACT

Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) is the most isolated Gram-negative pathogen as a cause of urinary tract infection (UTI). Antimicrobial-resistant strains of UPEC have been detected worldwide. The production of extended-spectrum beta-lactamase enzymes (ESBLs) is the main mechanism of resistance, and the ESBL of the CTX-M group is the most prevalent among UPEC samples in Rio de Janeiro. The present study investigated the presence of genes encoding CTX-M in 53 UPEC samples, recovered from UTI patients treated at the outpatient clinic of a public hospital in the metropolitan region of Rio de Janeiro, between May and June 2019. Bacterial identification was performed by automated PhoenixTM BD method and by MALDI-TOF MS. The presence of *bla*_{CTX-M-1,-2} genes; *bla*_{CTX-M-8} and *bla*_{CTX-M-14} were investigated by multiplex polymerase chain reaction (PCR) and *bla*_{CTX-M-15} by conventional PCR. All samples were identified as *E. coli*, 12 (23%) positive for *bla*_{CTX-M-1,-2} and 10 (19%) for *bla*_{CTX-M-15}. The results corroborate the literature that CTX-M-1, CTX-M-2 and CTX-M-15 are the most prevalent types of CTX-M in UPEC in Rio de Janeiro, and evidence the increasing difficulty in the treatment of UTI by UPEC due to antimicrobial resistance.

Keywords: Uropathogenic *Escherichia coli*, *bla*_{CTX-M}, bacterial resistance.

RESUMO

Email:

mariaclara.mcf68@gmail.com

Anna Luiza Bauer Canellas

ORCID: 0000-0002-0572-9293

Email: annaluiza@micro.ufrj.br

Gabrielle da Silva Oliveira Alves

ORCID: 0009-0009-9528-8599

Email: gabriellesoalves@micro.ufrj.br

Cláudia Rezende Vieira de
Mendonça e Souza

ORCID: 0000-0003-1941-7757

Email: claudia_souza@id.uff.br

Thiago Pavoni Gomes Chagas

ORCID: 0000-0001-5282-7112

Email: thiagopavoni@gmail.com

Gabriel Gomes do Rosario

ORCID: 0009-0006-6625-913X

Email: gabrielgomes8518@gmail.com

[m](mailto:gabrielgomes8518@gmail.com)

Claudio M. Rocha Souza

ORCID: 0000-0003-4369-0876

Email: claudio.rocha@ioc.fiocruz.br

Ana Paula D'Alincourt Carvalho-

Assef

ORCID: 0000-0001-7044-4596

Email: anapdca@ioc.fiocruz.br

Marinella da Silva Laport

ORCID: 0000-0001-5252-0671

Email: marinella@micro.ufrj.br

Flávia Lúcia Piffano Costa Pellegrino

ORCID: 0000-0003-0885-9728.

E-mail: fpellegrino@hotmail.com

Escherichia coli uropatogênica (UPEC) é o patógeno Gram-negativo mais isolado como causa de infecção no trato urinário (ITU). Cepas de UPEC resistentes aos antimicrobianos têm sido detectadas no mundo todo. A produção de enzimas beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs) constitui o principal mecanismo de resistência, sendo a ESBL do grupo CTX-M a mais prevalente entre amostras de UPEC no Rio de Janeiro. O presente estudo investigou a presença de genes que codificam CTX-M em 53 amostras de UPEC, recuperadas de pacientes com ITU atendidos no ambulatório de um hospital público da região metropolitana do Rio de Janeiro, entre maio e junho de 2019. A identificação bacteriana foi realizada por método automatizado Phoenix™ BD e por MALDI-TOF MS. A presença dos genes *bla*_{CTX-M-1,-2}, *bla*_{CTX-M-8} e *bla*_{CTX-M-14} foi investigada através da reação em cadeia da polimerase (PCR) multiplex e de *bla*_{CTX-M-15} por PCR convencional. Todas as amostras foram identificadas como *E. coli*, 12 (23%) positivas para *bla*_{CTX-M-1,-2} e 10 (19%) para *bla*_{CTX-M-15}. Os resultados corroboram com a literatura de que CTX-M-1, CTX-M-2 e CTX-M-15 são os tipos de CTX-M mais prevalentes em UPEC no Rio de Janeiro, e evidencia a crescente dificuldade no tratamento da ITU por UPEC, devido à resistência antimicrobiana

Palavras-chave: *Escherichia coli* uropatogênica, *bla*_{CTX-M}, resistência bacteriana

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é a doença infecciosa mais comum depois da infecção do trato respiratório (KLUMPP et al., 2006).

Entre os patógenos mais frequentemente associados à ITU, *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC) é a principal causa (FLORES-MIRELES et al., 2015).

A antimicrobianoterapia das ITU, principalmente as não-complicadas, geralmente, é empírica, baseada em dados estatísticos e epidemiológicos que incluem informações a respeito do patógeno, do tipo de infecção e de dados e história clínica do paciente, como idade, gênero, histórico de infecções anteriores, internações, uso prévio de antimicrobianos, entre outros (KARAM et al, 2019).

O elevado número de prescrições de antimicrobianos para o tratamento da ITU está

associado diretamente ao aumento das taxas de resistência dos uropatógenos aos antimicrobianos. O uso indiscriminado de antimicrobianos, seja devido à prescrição excessiva ou ao consumo inadequado desses agentes sem a devida identificação da espécie bacteriana causadora da infecção e a determinação de sua susceptibilidade aos antimicrobianos, tem contribuído para o aumento das taxas de resistência bacteriana e para a ineficácia da antimicrobianoterapia (TERLIZZI et al., 2017).

Diversos estudos de vigilância realizados na Europa, América do Norte e América do Sul vêm demonstrando que grande parte das amostras de UPEC são resistentes a antimicrobianos amplamente utilizados como primeira escolha para o tratamento da ITU, como cefalosporinas, fluoroquinolonas e sulfametoxazol-trimetoprim (FOXMAN, 2010).

Genes que codificam mecanismos de resistência aos antimicrobianos têm sido encontrados em bactérias causadoras da ITU, presentes no seu cromossomo ou em elementos genéticos mobilizáveis como plasmídeos e integrons que facilitam a disseminação destes genes de resistência entre bactérias (MCLELLAN & HUNSTAD, 2016; FLEECE et al., 2018).

O principal mecanismo de resistência aos antimicrobianos observado em bactérias Gram-negativas incluindo a *E. coli*, é a produção de enzimas beta-lactamases de espectro estendido,

conhecidas como ESBLs, que hidrolisam o anel beta-lactâmico, impossibilitando, conseqüentemente a atividade do antimicrobiano beta-lactâmico (FLEECE et al. 2018; PITOUT, 2012).

Entre as diversas ESBLs descritas, enzimas denominadas CTX-M, constituem o maior grupo. A ESBL CTX-M foi primeiramente identificada na Alemanha, como a primeira beta-lactamase cefotaximase (enzima que degrada a cefalosporina cefotaxima) produzida por uma amostra de *E. coli* isolada de uma criança e, denominada, portanto, CTX-M-1 (cefotaximase de Munique) (BAUERNFEIND et al. 1990).

Após o seu primeiro isolamento em 1990, CTX-M foi detectada em amostras bacterianas isoladas na França (BERNARD et al. 1992) e na América do Sul (BAUERNFEIND et al., 1992). A partir dos anos 2000, amostras bacterianas carreando enzimas CTX-M, principalmente pertencendo à família *Enterobacteriaceae*, se espalharam rapidamente por todo o mundo e agora constituem o grupo de ESBL mais prevalente do globo terrestre (BEVAN et al., 2017). A disseminação global de CTX-M se deve, principalmente, à participação de plasmídeos carreando genes *bla*_{CTX-Ms} transferidos entre amostras bacterianas nos diferentes continentes, implicando no aumento da resistência aos antimicrobianos e oferecendo riscos à saúde pública (YU et al., 2024).

Desde então, CTX-M permanece como o grupo predominante de ESBLs na Europa

(LIVERMORE et al., 2007) e na América do Sul (VILLEGAS et al., 2008) incluindo o Brasil (BONNET et al., 2000; ROCHA et al., 2015).

CTX-M é o grupo de ESBL predominante em *E. coli* (BIALVAEI et al., 2016). A distribuição bem-sucedida de CTX-M em *E. coli* causadoras de infecções sistêmicas e de infecções do trato urinário têm sido observada em pacientes do mundo todo (NASEER & SUNDSFJORD, 2011).

No Brasil, a presença da enzima CTX-M em UPEC já foi descrita em vários estados, inclusive o Rio de Janeiro, como mostra a Tabela 1, e são uma das causas mais comuns de resistência aos beta-lactâmicos no Rio de Janeiro (PITOUT, 2012; FOXMAN, 2010; PEIRANO et al., 2011).

ESBLs do tipo CTX-M pertencem a uma linhagem heterogênia de enzimas que inclui pelo menos 6 diferentes grupos principais: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-M-25 e KLUC que diferem entre si por $\geq 10\%$ de resíduos de aminoácidos. Dentro desses grupos, mais de 80 tipos de CTX-M já foram descritos em amostras bacterianas Gram-negativas de origem hospitalar e comunitária, principalmente da família *Enterobacteriaceae* (D'ANDREA et al., 2013). Os grupos CTX-M-2 e CTX-M-8 são os mais prevalentes na América do Sul (D'ANDREA et al., 2013) e os tipos CTX-M-15 (grupo CTX-M-1) e CTX-M-14 (grupo CTX-M-9) constituem os mais prevalentes em humanos (KIM et al., 2011; DHANJI et al., 2011; BEVAN et al., 2017; SEIFFER et al., 2013).

Por esta razão, no presente estudo, iniciamos a busca por genes que codificam enzimas CTX-M-1,-2, CTX-M-8, CTX-M-14 e CTX-M-15, pretendendo investigar no futuro genes dos demais grupos (clusters) e compreender melhor a epidemiologia das amostras de UPEC produtoras de CTX-M no Rio de Janeiro.

Tabela 1: Enzimas CTX-M detectadas em amostras de *E. coli* causadoras de ITU no Brasil.

Ano do isolamento	Unidade Federativa	Ambiente de isolamento	Grupo CTX-M	Gene	Referência
2000-2001	Rio de Janeiro	Hospital	CTX-M-2	<i>bla_{CT}</i> x-M-2	QUEIROZ et al., 2012
2001-2002	Minas Gerais	Comunidade	CTX-M-2	<i>bla_{CT}</i> x-M-2	MINARINI et al., 2007
2001-2005	Minas Gerais	Comunidade	CTX-M-2/ CTX-M-8	<i>bla_{CT}</i> x-M-2, <i>bla_{CT}</i> x-M-8	PITONDO-SILVA, 2009
2005 -2007	São Paulo	Hospital	CTX-M-2	<i>bla_{CT}</i> x-M-2	PAIVA et al., 2013
2007	São Paulo	Comunidade	CTX-M-1	<i>bla_C</i> TX-M-15	
2008-2009	Rio de Janeiro	Hospital	CTX-M-2, CTX-M-1, CTX-M-8	<i>bla_{CT}</i> x-M-2, <i>bla_{CT}</i> x-M-3, <i>bla_{CT}</i> x-M-8	PEIRANO et al., 2011
2019	Rio de Janeiro	Comunidade	CTX-M-15	<i>bla_{CT}</i> x-M-15	CHAGAS et al., 2019
2020	Rio de Janeiro	Hospital	CTX-M-15	<i>bla_{CT}</i> x-M-15	CAMPOS et al., 2020
2022	Paraná	Comunidade	CTX-M-24	<i>bla_{CT}</i> x-M-24	DIAS et al., 2022

MATERIAL E MÉTODOS

1. Desenho do estudo

Foram analisadas 53 amostras bacterianas recuperadas da urina de pacientes diagnosticados

com infecção do trato urinário (ITU), atendidos em um hospital público de Niterói, região metropolitana do Rio de Janeiro, entre maio e setembro de 2019.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Faculdade de Medicina da UFF (parecer nº 2.920.186/CAAE nº 95984018.6.0000.5243).

2. Identificação bacteriana

A identificação bacteriana foi determinada através de método automatizado Phoenix™ BD e, posteriormente, confirmada por meio da técnica de espectrometria de massas por ionização e dessorção a laser assistida por matriz – tempo de voo (MALDI-TOF MS, do inglês *Matrix Assisted Laser Desorption-Ionization – Time of Flight Mass Spectrometry*) (COSTA et al., 2021).

Para a realização da técnica de MALDI-TOF MS, as amostras bacterianas foram cultivadas em ágar nutriente, e incubadas em estufa à 37 °C por 24 horas. Após o crescimento bacteriano, algumas colônias bacterianas foram selecionadas e, com auxílio de uma haste de madeira estéril, depositadas em duplicata nos respectivos poços da placa de aço polida (96 MSP - Bruker Daltonics, EUA). A seguir, 1 µL de ácido fórmico foi aplicado na amostra. Após a secagem em temperatura ambiente, foi aplicado 1 µL de solução de matriz. Posteriormente à secagem em temperatura ambiente, a placa foi levada ao equipamento MALDI-TOF

MicroflexLT (Bruker Daltonics, Alemanha). Foram utilizados como calibrante e controle para este método, em cada placa, a estirpe *E. coli* DH5α. Para a interpretação dos resultados, foram utilizados os seguintes valores de referência dos chamados “scores” de identificação: valores entre 0,000 e 1,699 indicam identificação não confiável; valores entre 1,700 e 1,999 indicam identificação provável a nível de gênero; valores entre 2,000 e 2,299 indicam identificação segura para gênero e provável para espécie; e valores entre 2,300 e 3,000 indicam identificação altamente provável a nível de gênero e espécie.

3. Investigação da presença de genes envolvidos com a resistência aos antimicrobianos

A presença de genes que codificam ESBL do tipo CTX-M foi investigada através da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) multiplex para os genes *bla*_{CTX-M-1,-2,-8,-14}. (Campana, 2013) e PCR simples para o gene *bla*_{CTX-M-15} (Mulvey et al., 2003; Chagas et al., 2019).

As sequências dos iniciadores, as condições das reações bem como as cepas bacterianas utilizadas como controle positivo das reações foram descritas na Tabela 2. A cepa *E. coli* ATCC 25922 (susceptível aos antimicrobianos e negativa para a presença de todos os genes *bla*_{CTX-M}) foi utilizada como

controle negativo em todas reações de PCR para os todos os genes investigados.

Os produtos obtidos nas reações de amplificação foram resolvidos através da eletroforese em gel de agarose a 1,5% com tampão tris-borato EDTA (TBE) 0,5X (1X - 89mm tris, 89mm ácido bórico e 0,05 M EDTA). A corrida eletroforética foi realizada em cuba horizontal a 100 Volts. Os géis de agarose foram imersos em solução de brometo de etídio (0,5g/mL) por 30 minutos e sua imagem foi visualizada sob luz U.V., e capturada no

equipamento

fotodocumentador L-Pix Touch

(Loccus).

Tabela 2: Sequência dos iniciadores, condições de PCR, tamanho esperado dos produtos de PCR e controles positivos utilizados nas reações de amplificação dos genes para CTX-M nas 53 amostras de UPEC do estudo.

Tipo de PCR	Gene	Iniciadores	Tamanho em pares de base	Controle positivo	Condições de PCR
MULTIPLEX	<i>bla</i> _{CTX-M-1-2}	5'- ATGTGCAGYACCAGTAA-3' 5'-CGCTGCCGGTTTTATCSCCC-3'	512 pb	<i>Enterobacter asburiae</i> LIMM14 <i>Escherichia coli</i> F609	Desnaturação: 95°C/10 min Anelamento: 30 ciclos de 95°C/30 s 57°C/30 s 72°C/45s)
	<i>bla</i> _{CTX-M-8}	5'-AACRCRCAGACGCTCTAC-3' 5'-TGCAGCCGGAASGTGTYAT-3'	333 pb	<i>Enterobacter cloacae</i> RJ159835	Extensão final: 72°C/10 min
	<i>bla</i> _{CTX-M-14}	5'-GGTGACAAAGAGARTGCAACGGAT-3' 5'-TTACAGCCCTTCGGCGATGA-3'	876 pb	<i>Escherichia coli</i> Z2742	Desnaturação: 94°C/5 min Anelamento: 30 ciclos de 94°C/45s 60°C/45s 72°C/45s Extensão final: 72°C/10min
SIMPLES	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	5' ATGTGCAGYAACCAGTAARGTKATGGC 3' 3' TGGGTRAARTARGTSACCAGAAAYCAGCG 5'	596 pb	<i>Klebsiella pneumoniae</i> CCBH5623 <i>Escherichia coli</i> 119/09	

RESULTADOS

1. Identificação bacteriana

Todas as amostras foram identificadas como *E. coli* pelo método automatizado Phoenix™ BD e confirmadas, posteriormente, como pertencendo à espécie *E. coli* pela técnica de MALDI-TOF MS com valor de “score” acima de 2,1 (variando entre 2,11 e 2,51), indicando identificação segura e altamente provável em nível de espécie.

2. PCR para a detecção de genes que codificam ESBL do tipo CTX-M

Um total de 12 amostras de UPEC foram positivas para a presença dos genes *bla*_{CTX-M-1} e *bla*_{CTX-M-2} (23%) pelo PCR multiplex e 10 amostras positivas para o gene *bla*_{CTX-M-15} no PCR simples (Imagem não mostrada). Nenhuma amostra foi positiva para os genes *bla*_{CTX-M-8} e *bla*_{CTX-M-14}. A Figura 1 mostra uma imagem representativa de um gel de agarose após reação de PCR para os genes *bla*_{CTX-M-1,-2}.

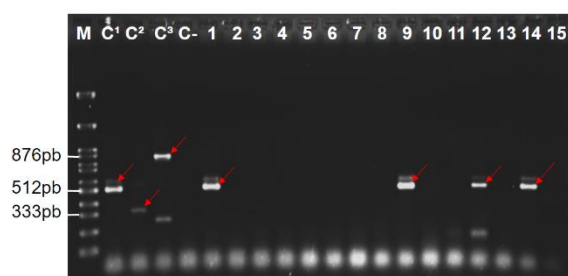


Figura 1: Multiplex-PCR para detecção dos genes *bla*_{CTX-M-1,-2}, *bla*_{CTX-M-8} e *bla*_{CTX-M-14} em amostras de UPEC. Os produtos de Multiplex-PCR foram separados em gel de agarose a 1,5%. Análise de amostras clínicas e controles. Linha M, 100pb DNA ladder Kasm; controles positivos:

linha C1 (*bla*_{CTX-M-1,-2}), linha C2 (*bla*_{CTX-M-8}), linha C3 (*bla*_{CTX-M-14}); linha C- (controle negativo; *E. coli* ATCC 25922); linhas 1 - 14, amostras de UPEC analisadas no presente estudo (355, 365, 397, 398, 423, 424, 12, 16, 17, 18, 19, 21, 24 e 25) e 30 (branco da reação; sem DNA bacteriano), respectivamente). As setas vermelhas indicam a presença de fragmento de DNA amplificado (reação de PCR positiva).

DISCUSSÃO

A literatura atual aponta CTX-M como o grupo de enzimas ESBL mais frequentemente detectado em amostras de *E. coli* causadoras de ITU em todo o mundo, inclusive no Brasil (ABREU et al., 2013; GONÇALVES et al., 2016; PEREIRA et al., 2019; GALINDO-MÉNDEZ et al., 2018).

Uma revisão sistemática foi realizada através da análise de 36 estudos brasileiros que incluíram as regiões Sudeste, Sul e Nordeste do Brasil, visando avaliar a disseminação de CTX-M isoladas de bactérias envolvidas em infecções de origem hospitalar e comunitária no país. *E. coli* e *K. pneumoniae* foram as espécies bacterianas mais associadas à presença de genes *bla*_{CTX-M}, sendo CTX-M-2 e CTX-M-15 os tipos predominantes. Em *E. coli* isolada de ITU, CTX-M-2 foi o grupo mais frequentemente detectado, especialmente no Sudeste (ROCHA et al., 2015).

Outro estudo brasileiro avaliou a frequência de diferentes ESBLs e sua associação com a resistência aos antimicrobianos em 435 enterobactérias isoladas de pacientes na região sul do país. De 362 amostras de *E. coli* (84%), 48 (11%) foram produtoras de ESBL e a enzima

CTX-M-1 foi o grupo predominantemente identificado; o gene *bla*_{CTX-M-1} foi encontrado em 56% das amostras de origem comunitária e 42% de origem hospitalar (PEREIRA et al., 2019). Os resultados corroboram com aqueles encontrados no presente estudo em que *bla*_{CTX-M-1,-2} foi o gene predominante, sugerindo a presença de enzimas CTX-M dos tipos 1 ou 2, necessitando de sequenciamento para confirmação do grupo específico (12; 23%).

Peirano e colaboradores (2011) realizaram a caracterização molecular de 25 amostras de *E. coli* produtoras de ESBL coletadas em hospitais públicos do Rio de Janeiro provenientes de diferentes espécimes clínicos de pacientes internados (16 pacientes) e pacientes ambulatoriais (9 pacientes). Vinte e três das 25 amostras (92%) foram positivas para genes *bla*_{CTX-M} (*bla*_{CTX-M-2,-3,-8} e *-15*), 7 provenientes de urina (28% do total): 3 carregaram o gene *bla*_{CTX-M-15}, duas carregaram o gene *bla*_{CTX-M-2} e duas carregaram o gene *bla*_{CTX-M-3} (PEIRANO et al., 2011).

O gene *bla*_{CTX-M-15} foi detectado em cinco de 32 amostras de *E. coli* (16%) causadoras de ITU comunitária no Rio de Janeiro (CHAGAS et al., 2019). N nosso estudo, a presença do gene *bla*_{CTX-M-15} foi detectado em 10 (19%) de 53 amostras de UPEC isoladas de pacientes ambulatoriais com ITU atendidos em um hospital público da região metropolitana do Rio de Janeiro.

Nossos resultados corroboram com estudos que mostraram que esses tipos de CTX são os mais prevalentes na América do Sul (CTX-M-1 e CTX-M-2) e no Rio de Janeiro (CTX-M-15). Experimentos adicionais que envolvem o sequenciamento e a epidemiologia molecular das amostras bacterianas do estudo serão realizados para avaliar e compreender, em sua totalidade, aspectos relacionados à disseminação dos genes detectados e da diversidade clonal de cepas de UPEC no Rio de Janeiro.

REFERÊNCIAS

- ABREU A. G. et al. 2013. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* in community-acquired urinary tract infections in São Luís, Brazil. *Braz J Microbiol* 44: 469-471.
- BAUERNFEIN A. et al. 1990. New plasmidic cefotaximase in clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection* 18: 294-298.
- BAUERNFEIND A. et al. 1992. A new plasmidic cefotaximase from patients infected with *Salmonella typhimurium*. *Infection* 20: 158-163.
- BERNARD H. et al. 1992. A novel plasmid-mediated extended-spectrum b-lactamase not derived from TEM- or SHV-type enzymes. *J Antimicrob Chemother* 29: 590-592.

- BEVAN E. R. et al. 2017. Global epidemiology of CTX-M β -lactamases: temporal and geographical shifts in genotype. *J Antimicrob Chemother* 72: 2145-2155.
- BIALVAEI A. Z. et al. 2016. CTX-M extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp. and *Escherichia coli* isolates in Iranian hospitals. *Braz J Microbiol* 47: 706-711.
- BONNET R. et al. 2000. A novel CTX-M β -lactamase (CTX-M-8) in cefotaxime-resistant *Enterobacteriaceae* isolated in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1936-1942.
- CAMPANA E. H. et al. 2017. Carbapenem-resistant and cephalosporin-susceptible: a worrisome phenotype among *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 21: 57-62.
- CAMPOS A. C. C. et al. 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. *Int J Med Microbiol* 310: 151453.
- CHAGAS T. P. G. et al. 2019. ESBL activity detection by MALDI-TOF MS in CTX-M-15-producing *Escherichia coli* strains causing community-acquired urinary tract infection at Rio de Janeiro, Brazil. *New Microbiologica* 42: 121-124.
- D'ANDREA M. M. et al. 2013. CTX-M-type β -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. *I J Med Microbiol* 303: 305-317.
- DA COSTA W. F. et al. 2020. *Shewanella* harboring antimicrobial and copper resistance genes in sea urchins (*Paracentrotus lividus*) from the Crozon peninsula (Brittany, France). *Infection Genetics Evol* 85: 104437.
- DHANJI H. et al. 2011. Variation in the genetic environments of blaCTX-M-15 in *Escherichia coli* from the faeces of travellers returning to the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 66: 1005-1012.
- DIAS J. B. et al. 2022. MDR *Escherichia coli* carrying CTX-M-24 (IncF[F-:A1:B32]) and KPC-2 (IncX3/IncU) plasmids isolated from community-acquired urinary tract infection in Brazil. *Braz J Infect* 26: 102706.
- FLEECE M. E. et al. 2018. Molecular diagnosis of antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Expert Ver Mol Diagn* 18: 207-217.
- FLORES-MIRELES A. L. et al. 2015. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Rev Microbiol* 13: 269-284.

- FOXMAN B. 2010. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 7: 653-660.
- GALINDO-MÉNDEZ, M. et al. 2018. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility pattern of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* as cause of community acquired urinary tract infection. *Rev Chil Infectol* 35: 29-35.
- GONÇALVES L. F. et al. 2016. Multidrug resistance dissemination by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infection in the central-western region, Brazil. *J Global Antim Resistance* 6: 1-4.
- KARAM M. R. A. et al. 2019. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic *Escherichia coli*. *Molecular Immunol* 108: 56-67.
- KIM J. et al. 2011. Characterization of IncF plasmids carrying the *bla*_{CTX-M-14} gene in clinical isolates of *Escherichia coli* from Korea. *J Antimicrob Chemother* 66: 1263-1268.
- KLUMPP D. J. et al. 2006. Uropathogenic *Escherichia coli* induces extrinsic and intrinsic cascades to initiate urothelial apoptosis. *Infect Immun* 74: 5106-5113.
- LIVERMORE D. M. et al. 2017. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 59: 165-174.
- MCLELLAN L. K. et al. 2016. Urinary Tract Infection. *Trends Mol Med* 22: 946-957.
- MINARINI L. A. et al. 2007. Comparison of MLST results with those of PFGE and resistance genes demonstrated that *Escherichia coli* had acquired different antibiotic-resistance genes and DNA rearrangements, causing alterations in PFGE patterns but maintaining the same ST. *Curr Microbiol* 55: 524-529.
- MULVEY M. R. et al. 2003. Characterization of the first extended-spectrum beta-lactamase-producing *Salmonella* isolate identified in Canada. *J Clin Microbiol* 41: 460-462.
- PAIVA A. L. et al. 2013. Low-virulence phylogenetic background of CTX-M-producing *Escherichia coli* isolated from extraintestinal infections. *Infect Dev Ctries* 7: 756-760.
- PEIRANO G. et al. 2011. Molecular characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from Rio de Janeiro, Brazil. *Clin Microbiol Infect* 17: 1039-1043.

PEREIRA J. L. et al. 2019. Antimicrobial resistance and molecular characterization of extended-spectrum β -lactamases of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. isolates from urinary tract infections in Southern Brasil. *Microb Drug Resist* 25: 173-181.

PITONDO-SILVA A. et al. 2009. Clonal relationships determined by multilocus sequence typing among enteropathogenic *Escherichia coli* isolated in Brazil. *Can J Microbiol* 55: 672-679.

PITOUT J. D. 2012. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: an update on antimicrobial resistance, laboratory diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 10: 1165-76.

QUEIROZ M. L. P. et al. 2012. Characterization of extended-spectrum beta-lactamases, antimicrobial resistance genes, and plasmid content in *Escherichia coli* isolates from different sources in Rio de Janeiro, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis* 74: 91-94.

ROCHA F. R. et al. 2015. The Spread of CTX-M-Type Extended-Spectrum β -Lactamases in Brazil: A Systematic Review. *Microb Drug Resist* 22: 301-311.

SEKI L. M. et al. 2013. Molecular epidemiology of CTX-M producing *Enterobacteriaceae* isolated from bloodstream infections in Rio de Janeiro, Brazil: emergence of CTX-M-15. *Brazil J infect Dis* 17: 640-646.

TERLIZZI M. E. et al. 2017. UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front Microbiol* 8: 1566.

VILLEGAS M. V. et al. 2008. Prevalence of extended-spectrum b-lactamases in South America. *Clin Microbiol Infect* 5: 21-24.

YU K. et al. 2014. Global spread characteristics of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases: A genomic epidemiology analysis. *Drug resist Updat* 73: 101036.