

KETRIN CRISTINA DA SILVA

**Caracterização molecular de plasmídeos carreadores de genes codificadores de beta-lactamases de espectro estendido em *Enterobacteriaceas* isoladas de suínos**

São Paulo  
2016

**KETRIN CRISTINA DA SILVA**

**Caracterização molecular de plasmídeos carreadores de genes codificadores de beta-lactamases de espectro estendido em *Enterobacteriaceas* isoladas de suínos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação, em Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutora em Ciências

**Departamento:**

Medicina Veterinária Preventiva e Saúde animal

**Área de Concentração:**

Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses

**Orientadora:**

Profa. Dra. Andrea Micke Moreno

São Paulo  
2016

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

#### DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virgínia Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.3286  
FMVZ

Silva, Ketrin Cristina da  
Caracterização molecular de plasmídeos carreadores de genes codificadores de beta-lactamases de espectro estendido em *Enterobacteriaceae* isoladas de suínos / Ketrin Cristina da Silva. -- 2016. 64 f. il.

Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde animal, São Paulo, 2016.

Programa de Pós-Graduação: Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses.

Área de concentração: Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses.

Orientador: Profa. Dra. Andrea Micke Moreno.

1. ESBL. 2. Suínos. 3. IncF. 4. Plasmídeo. 5. MLST. I. Título.

## RESUMO

SILVA, K. C da. **Caracterização molecular de plasmídeos carreadores de genes codificadores de beta-lactamases de espectro estendido em *Enterobactereaceas* isoladas de suínos.** [Molecular characterization of plasmids carrying extended-spectrum beta-lactamases coding genes from *Enterobactereaceas* isolated from swine]. 2016. 64 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

A produção de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) tornou-se um desafio em saúde pública por restringir as opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas. O objetivo desse estudo foi avaliar a ocorrência de estirpes produtoras de ESBL nas granjas de suínos brasileiras, bem como caracterizar os plasmídeos carreadores dos genes *bla*<sub>ESBL</sub> quanto ao grupo de incompatibilidade, tamanho e presença de genes de resistência adicionais. As estirpes foram isoladas em meio MacConkey e identificadas por MALDI-TOF. Posteriormente, os valores de concentração inibitória mínima foram determinados por microdiluição e/ou ágar diluição para aminoglicosídeos, carbapenems, cefalosporinas, fluoroquinolonas, tetraciclina, sulfas e cefalosporinas associadas a inibidores competitivos. Os genes codificadores de beta-lactamases foram identificados por PCR assim como o grupo de incompatibilidade dos respectivos plasmídeos carreadores e o grupo filogenético das estirpes de *E. coli*. A análise de clonalidade foi realizada por ERIC-PCR e MLST. Finalmente, o ambiente genético do gene *bla*<sub>CTX-M-15</sub> foi determinado por PCR e/ou sequenciamento, sendo que os plasmídeos carreando genes *bla*<sub>ESBL</sub> foram transferidos às estirpes receptoras *E. coli* TOP10 e C600 por transformação e conjugação, respectivamente, e parcialmente sequenciados. As estirpes de *Escherichia coli* produtoras de CTX-M-2 foram as mais prevalentes, sendo endêmicas no estado de Minas Gerais. Além disso, é relatada a presença da enzima CTX-M-15 em estirpes de *E. coli* (ST224, ST410, ST1284), *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* e *Pseudomonas aeruginosa* (ST3201). O gene *bla*<sub>CTX-M-15</sub> esteve associado a plasmídeos IncF e foi transferido com sucesso para a estirpe receptora *E. coli* TOP10, plasmídeos IncF também foram associados a presença do gene *bla*<sub>CTX-M-2</sub>. O gene *bla*<sub>CTX-M-8</sub> foi detectado em quatro novos STs de *E. coli* (ST5845, ST5847, ST5848 e ST5350) e não foi adquirido pelas estirpes receptoras. Estes dados indicam que a vigilância de fenótipos resistentes na produção suína deve de ser considerada uma prioridade, assim como a preferência ao uso de antimicrobianos de espectro estrito a fim de evitar a disseminação desses fenótipos nas granjas e sua possível transmissão para população humana.

Palavras-chave: ESBL. Suínos. IncF. Plasmídeo. MLST.

## ABSTRACT

SILVA, K. C da. **Molecular characterization of plasmids carrying extended-spectrum beta-lactamases coding genes from *Enterobactereaceas* isolated from swine.** [Caracterização molecular de plasmídeos carreadores de genes codificadores de beta-lactamases de espectro estendido em *Enterobactereaceas* isoladas de suínos]. 2016. 64 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Extended-spectrum beta-lactamase production (ESBL) became a great challenge regarding public health because limit the therapeutic options to treat infections by gram-negative bacteria. The aim of this study were evaluate the occurrence of ESBL producers in Brazilian swine farms and characterize *bla*<sub>ESBL</sub>-carrying plasmids by sizing and incompatibility group and presence of additional resistance genes. Strains were isolated in MacConkey agar and identified by Maldi-Tof. Next, the minimal inhibitory concentration values were determined by microdilution and/or agar dilution to aminoglycosides, carbapenems, cephalosporins, fluoroquinolones, tetracyclines, sulfas and cephalosporin/inhibitors association. Beta-lactamase encoding genes, plasmid incompatibility group and *Escherichia coli* phylogenetic group were determined by PCR. Clonal relatedness was evaluated by ERIC-PCR and MLST. Finally, the *bla*<sub>CTX-M-15</sub> genetic environment was determined by PCR and/or sequencing and *bla*<sub>ESBL</sub>-carrying plasmids transferred to *E. coli* TOP10 and C600 receptor strains by transformation and conjugation, respectively, and partially sequenced. CTX-M-2-producing *E. coli* were the most prevalent phenotype, which were endemic in Minas Gerais State. Moreover, the CTX-M-15 enzyme emerged among *E. coli* (ST224, ST410, ST1284), *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* e *Pseudomonas aeruginosa* (ST3201) strains. The *bla*<sub>CTX-M-15</sub> was associated with IncF plasmids, which were successfully transferred to *E. coli* TOP10, similarly, IncF plasmids were found harboring the *bla*<sub>CTX-M-2</sub>. The *bla*<sub>CTX-M-8</sub>, detected in four novel *E. coli* sequence types (ST5845, ST5847, ST5848 e ST5350), was not acquired by receptor strains. Thus, the surveillance of resistant phenotypes in swine production must be established as a priority as well as narrow spectrum antimicrobials prescription antimicrobial instead broad spectrum to prevent the dissemination of these phenotypes in farms and their transmission to human population.

Keywords: ESBL. Swine IncF plasmid. MLST.

## 1 INTRODUÇÃO

O Brasil é um dos líderes mundiais na produção de alimentos de origem animal, sendo o quarto maior exportador de carne suína (FNP, 2006), com mercados importadores em ascensão. Entre os anos de 1998 e 2007 a produção de carne de bovinos, suínos e frango aumentou 22%, 73% e 118%, enquanto as exportações dessas mesmas carnes aumentou 537%, 519% e 362%, respectivamente (REGITANO; LEAL, 2010). A introdução de sistemas intensivos de produção animal tornou necessário o uso de antimicrobianos, os quais são administrados de forma terapêutica, metafilática, profilática e como promotores de crescimento. Nos Estados Unidos, são comercializados cerca de 11 milhões de kg de agentes antimicrobianos para a produção animal (UCS, 2001). Já no Brasil, não há registros do volume de antimicrobianos comercializados para essa finalidade, porém o uso de fluoroquinolonas, macrolídeos, tetraciclina, sulfonamidas e beta-lactâmicos é prática comum na produção agropecuária (REGITANO; LEAL, 2010), de modo que as taxas de resistência a esses antibióticos em enterobactérias isoladas do ciclo de produção animal tem aumentado. Este dado é alarmante devido a possibilidade de resistência cruzada com antibióticos de uso humano e ou transferência de genes de resistência entre animais de produção e seres humanos (FERNANDES, 2009; VAZ et al., 2011).

Neste contexto, a aquisição de plasmídeos carreadores de genes de resistência tem sido considerada o principal fator para o aumento da prevalência de fenótipos resistentes, sendo necessária a caracterização desses elementos genéticos móveis quanto aos genes de resistência inseridos e grupo de incompatibilidade. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo isolar e caracterizar estirpes com suscetibilidade reduzida ao ceftiofur, bem como avaliar a possibilidade de transferência dos plasmídeos carreadores de determinantes genéticos de beta-lactamases de espectro estendido e caracterizá-los.

## 1.1 REVISÃO DE LITERATURA

“Antibióticos são vendidos como doces” (GILBERT, 2012). Desde que Fleming descobriu a ação antibiótica da penicilina, revolucionando o tratamento das doenças infecciosas, agentes antimicrobianos tem sido largamente administrados a nível mundial, sendo que mais de cem países carecem de legislação quanto ao controle do uso de antimicrobianos (GILBERT, 2012). No Brasil, antibióticos de uso humano eram vendidos sem a necessidade de prescrição médica até o ano 2010, quando a ANVISA restringiu a venda nessas condições (BRASIL, 2010).

Infelizmente, o aumento na prevalência de patógenos com fenótipo resistente tem aumentado em proporções bem maiores que a aprovação de novos compostos. Sob esse ponto de vista, a emergência e disseminação dos mecanismos de resistência tem sido um dos principais desafios em saúde pública, especialmente em ambientes hospitalares. Recentemente, uma vez que os volumes de antibióticos consumidos em medicina veterinária ultrapassam o que é administrado a humanos, tem-se discutido o papel do uso desses compostos na produção animal como fator seletivo e de persistência de estirpes resistentes (PHILLIPS et al., 2004; AARESTRUP, 2012). Neste contexto, doenças transmitidas por alimentos (DTAs) e infecções do trato urinário merecem atenção especial pelo risco de transmissão pelo consumo e/ou manipulação de alimentos de origem animal (NORDSTROM; LIU; PRICE, 2013). Logo, a vigilância de estirpes resistentes na produção animal Brasileira é extremamente importante, uma vez que o Brasil é um dos maiores produtores e exportadores mundiais de alimentos de origem animal.

### 1.1.2 Uso de antimicrobianos na produção animal

Nos sistemas de produção intensivos, a administração de antibióticos individualmente é pouco utilizada devido ao número de animais alojados, sendo mais comum o tratamento realizado em grupos, o que justifica as grandes quantidades de antibióticos usadas em medicina veterinária. Este uso pode ser terapêutico, profilático, metafilático e como promotores de crescimento (MARSHALL; LEVY, 2011).

O uso de terapêutico configura-se na administração de antibióticos a um animal ou a um grupo de animais que apresentam sinais clínicos de doença enquanto o uso metafilático configura-se na administração de medicamento quando um animal do grupo apresenta sintomas e foi diagnosticado com doença configurando o risco de todos os animais serem infectados. Logo, os demais são tratados antes de manifestarem a doença para reduzir o número de animais afetados. Por outro lado, a prevenção/profilaxia é a administração de antibiótico sem que haja sinais clínicos da doença, mas quando existe o risco da infecção no grupo avaliado, mesmo quando o agente causador ainda não foi isolado (SILVA; KNÖBL; MORENO, 2013). Já o uso como promotor de crescimento configura a adição de antibióticos em doses inferiores as doses terapêuticas via ração objetivando o aumento de ganho de peso dos animais, ou seja, um melhor desempenho fisiológico. A inibição de infecções, a redução de metabólitos microbianos que prejudicam o crescimento, a redução do uso de nutrientes pelos micro-organismos da microbiota e o aumento da captação e absorção de nutrientes pelo intestino tem sido descritos como mecanismos de ação dos promotores de crescimento (PHILLIPS et al., 2004).

Apesar dos antibióticos licenciados para uso veterinário não serem exatamente os mesmos princípios indicados para uso humano, as semelhanças em suas estruturas químicas faz com que um mesmo mecanismo de resistência seja eficiente contra antimicrobianos de uso humano e veterinário, num fenômeno chamado resistência cruzada, de forma que o intestino de animais de produção tem sido descrito como reservatório de genes de resistência de importância clínica em ambos setores (MARSHALL; LEVY, 2011). O exemplo mais notório é a disseminação de estirpes resistentes ao ceftiofur, cefalosporina licenciada exclusivamente para uso veterinário, devido à presença de enzimas da família CTX-M, as quais também conferem resistência a cefotaxima e ceftriaxona, cefalosporinas largamente utilizadas em medicina humana (SILVA; KNÖBL; MORENO, 2013).

Essas bactérias presentes no intestino dos animais podem ser veiculadas pelos mesmos causando infecções de ordem ocupacional em trabalhadores de granjas e abatedouros, incluindo veterinários (GARCIA-ALVAREZ et al., 2012), os quais tornam-se uma via de entrada desses patógenos na comunidade humana, hospitais e ambiente. Além disso, a contaminação do produto final (carne, leite e ovos) por bactérias com fenótipos resistentes torna-se um risco para a aquisição de Doenças Transmitidas por Alimentos (DTAs). Deve-se considerar ainda o risco de transferência dos genes de resistência a bactérias mais virulentas



que as colonizadoras dos intestinos animais, uma vez que as bactérias podem adquirir DNA exógeno de várias formas (PHILLIPS et al., 2004; MARSHALL; LEVY, 2011).

### 1.1.3 Mecanismos de resistência

As bactérias podem evadir da ação de antimicrobianos por diversos mecanismos, os quais podem ser intrínsecos ou adquiridos. Resistência intrínseca é inerente à espécie, por exemplo, estirpes de *Morganella morganii* são naturalmente resistentes a polimixinas por possuírem a estrutura do LPS modificada pela presença de L-Ara<sub>4</sub>N (OLAITAN; MORAND; ROILAN, 2014). Por outro lado, a resistência adquirida envolve uma mudança na composição genética do organismo através de mutação no DNA cromossomal ou aquisição de DNA exógeno. Mutações são invariavelmente aleatórias e ocorrem em baixa frequência, porém, algumas vezes, podem resultar em características que conferem vantagem competitiva. Por exemplo, o acúmulo de mutações na região codificadora da enzima DNA girase (sítio de ação das quinolonas) constituem o principal mecanismo de ação contra essa classe de antibióticos (JACOBY, 2005). Apesar da capacidade bacteriana em adquirir DNA exógeno por transformação ou infecção por vírus bacteriófagos, a mobilização de plasmídeos pelo contato direto célula a célula, chamada conjugação, é o mecanismo mais comum de transferência de genes de resistência (SILVA; KNÖBL; MORENO, 2013).

A esse respeito, enzimas que modificam ou degradam as moléculas de antibióticos, tornando-os inativos, tem sido descritas como o principal mecanismo de resistência disseminado em bactérias Gram-negativas. Dentro dessas enzimas, destacam-se as beta-lactamases, uma vez que os antimicrobianos beta-lactâmicos são descritos como criticamente importantes para o tratamento de infecção tanto pela Organização Mundial de Saúde quanto pela Organização Mundial de Saúde Animal, autoridades em questão de saúde humana e animal, respectivamente (WHO, 2007; OIE, 2012). Os antibióticos beta-lactâmicos são subdivididos em penicilinas, monobactâmicos, cefalosporinas, que inclui ainda o grupo das cefamicinas; e carbapenens. De maneira análoga, as enzimas capazes de hidrolisar essas classes de antimicrobianos são denominadas penicilinases, monobactamase, cefalosporinases e carbapenemases.

Diante dessa multiplicidade e diversidade de beta-lactamases, surgiram dois esquemas de classificação. O esquema proposto por Ambler reúne as beta-lactamases nas classes A, B, C e D, de acordo com as regiões conservadas e sequência de aminoácidos (AMBLER, 1980). Assim, enzimas com sítio ativo de serina pertencem à classe A de Ambler, enquanto as carbapenemases que requerem um íon de metal bivalente para sua atividade, chamadas de metalo-beta-lactamases, são incluídas na classe B. Posteriormente, as enzimas do tipo AmpC, as quais degradam cefamicinas, e as enzimas do tipo OXA foram classificadas no grupo C e D, respectivamente (BUSH; JACOBY; 2010). Contrariamente, o esquema proposto por Bush-Jacoby-Medeiros, classifica as beta-lactamases de acordo com suas características funcionais, ou seja, baseia-se nos seus substratos e inibidores. O *Lahey Clinic* mantém um *website*, sob curadoria da pesquisadora Karen Bush, com a classificação, sequência de aminoácidos e ponto isoelétrico das enzimas pertencentes às famílias TEM, SHV e OXA e outras enzimas de importância clínica (BUSH; JACOBY, 2015). O banco de dados reúne um grande número de enzimas, em sua maioria, codificadas por plasmídeos.

Na produção animal, as beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs), pertencentes à classe A de Ambler, são as mais prevalentes. Essas enzimas hidrolisam cefalosporinas de terceira e quarta gerações e são inibidas por inibidores competitivos, como ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam. Menos frequentes, as enzimas do tipo AmpC hidrolisam cefamicinas, como a cefoxitina, permanecem ativas na presença de inibidores e são colocadas na classe C de acordo com Ambler (BARIE, 2012).

#### 1.4 PLASMÍDEOS: MOBILIDADE HORIZONTAL DOS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

Plasmídeos são elementos genéticos extracromossomais capazes de aumentar a diversidade genética bacteriana, adquirindo e perdendo genes, e podem ser horizontalmente transferidos para populações bacterianas da mesma espécie ou espécies diferentes, por conjugação ou mobilização (FRANCIA et al., 2004). O esquema formal para classificação de plasmídeos é baseado nos grupos de incompatibilidade (Inc), segundo o qual plasmídeos com mesmo controle de replicação são incompatíveis, ou seja, apenas plasmídeos de diferentes grupos de incompatibilidade se mantêm estáveis na célula bacteriana (NOVICK, 1987;

CARATTOLI, 2005). Em *Enterobacteriaceae* já foram descritos 27 grupos de incompatibilidade reconhecidos pelo *National Collection of Type Cultures* (London, United Kingdom). Genes de resistência localizados em plasmídeos conferem vantagem seletiva frente à exposição a antimicrobianos (CARATTOLI, 2009). Por sua vez, plasmídeos também podem carrear genes codificadores de fatores de virulência, como bacteriocinas, citotoxinas, sideróforos e adesinas (da SILVA; MENDONÇA, 2012). A co-existência de determinantes de virulência e resistência em um mesmo plasmídeo muitas vezes favorece a disseminação desses plasmídeos dentre bactérias de diferentes fontes e origens geográficas (CARATTOLI, 2011).

Indubitavelmente, a mobilização dos genes de resistência por meio de elementos genéticos móveis, isto é, plasmídeos, transposons e integrons, está intimamente relacionada a ampla disseminação das beta-lactamases (WELDHAGEN, 2004). A grande similaridade genética entre genes cromossômicos do gênero *Kluyvera* com genes de enzimas plasmidiais do tipo CTX-M sugere que essas enzimas derivaram dos genes cromossômicos deste gênero bacteriano e demonstra a interação entre diferentes microorganismos nos ecossistemas (HUMENIUK, 2002; POIREL et al., 2002). Esta interação facilita a troca de elementos genéticos entre as diversas espécies bacterianas, que posteriormente podem colonizar diferentes hospedeiros e ecossistemas e se disseminar por diferentes vias. A esse respeito, a mobilização de plasmídeos tem sido relacionada a ampla disseminação das beta-lactamases, especialmente das ESBL (BARANIAK, 2002).

Na Polônia, um mesmo plasmídeo pertencente à família IncL/M carregando o gene *bla*<sub>CTX-M-3</sub> foi identificado em oito espécies bacterianas em 15 diferentes hospitais (BARANIAK, 2002; MARCADÉ, 2009). O gene *bla*<sub>CTX-M-15</sub> tem sido localizado em plasmídeos do grupo IncF (PARTRIDGE; ZONG; IREDELL, 2011; DAHMEN et al., 2013). A disseminação do gene *bla*<sub>CTX-M-9</sub> em isolados clínicos de *E. coli* e *Salmonella enterica* na Europatem sido associada a mobilização de plasmídeos do tipo IncHI2 (NOVAIS et al., 2007). Além de estirpes de origem clínica, plasmídeos carregando genes do tipo *bla*<sub>ESBL</sub> também tem sido reportados em estirpes de origem animal, havendo relatos de plasmídeos pertencentes ao mesmo grupo de incompatibilidade e carregando os mesmos genes *bla*<sub>ESBL</sub> em estirpes de origem humana e animal (ANDRYSIK et al., 2008; MARCADÉ et al., 2009).

## 6 CONCLUSÕES

- O estado de Minas Gerais concentrou o maior número de estirpes produtoras de ESBL;
- *Sequence types* de *E. coli* epidêmicos na clínica humana, ST224 e ST410/CC23 foram identificados na produção suína carregando o gene *bla*<sub>CTX-M-15</sub>;
- Novos STs de *E. coli* foram identificados como reservatórios do gene *bla*<sub>CTX-M-8</sub> na produção suína;
- Os STs de *K. pneumoniae* ST340/CC11, ST15 e ST147 de grande importância clínica humana, também estão presentes na produção suína;
- Novos STs de *P. aeruginosa* (ST3201, ST3202 e ST3203) carregam o gene *bla*<sub>CTX-M-15</sub>;
- A ocorrência de estirpes de enterobactérias pertencentes a complexos clonais potencialmente virulentos e produtores de ESBL revelam a necessidade de vigilância de fenótipos resistentes na produção de suínos.

## REFERÊNCIAS

- AARESTRUP, F. Sustainable farming: get pigs off antibiotics. **Nature**, v. 486, n. 465-466, p. 465-466, 2012.
- AIZAWA, J. ; NEUWIRT, N; BARBATO, L; NEVES, P. R.; LEIGUE, L.; PADILHA, J.; PESTANA DE CASTRO, A. F.; GREGORY, L; LINCOPAN N. Identification of fluoroquinolone-resistant extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (CTX-M-8)-producing *Escherichia coli* ST224, ST2179 and ST2308 in buffalo (*Bubalus bubalis*). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, p. 2866-2869, 2014.
- AMBLER, R. P. The structure of beta-lactamases. **Philosophical Transactions Royal Society London, Series B, Biological Sciences**, v. 289, n. 1036, p. 321-331, 1980.
- ANDRYSIAK, A. K.; OLSON, A. B.; TRACZ, D. M.; DORE, K.; IRWIN, R.; NG, L. K.; GILMOUR, M. W.; CANADIAN INTEGRATED PROGRAM FOR ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE COLLABORATIVE. Genetic characterization of clinical and agri-food isolates of multi drug resistant *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from Canada. **BMC Microbiology**, v. 8, p. 89, 2008.
- ASENSI, M. D; SOLARI, C. A.; HOFER, E. A *Salmonella* Agona outbreak in a pediatric hospital in the city of Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 89, n. 1, p. 1-4, 1994 .
- BARANIAK, A.; FIETT, J.; SULIKOWSKA, A.; HRYNIEWICZ, W.; GNIADKOWSKI, M. Countrywide spread of CTX-M-3 extended-spectrum beta-lactamase-producing microorganisms of the family Enterobacteriaceae in Poland. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, p. 15115-9, 2002.
- BARIE, P. S. Multidrug-resistant organisms and antibiotic management. **Surgical Clinics North America**, v. 92, n. 2, p. 345- 391, 2012.
- BESSA, M. C.; COSTA, M. da; CARDOSO, M. Prevalência de *Salmonella* sp. em suínos abatidos em frigoríficos do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 24, p. 80-84, 2004.
- BIRBOIM, H. C.; DOLY, J. A rapid alkaline extraction procedure for screening recombinant plasmid DNA. **Nucleic Acids Research**, v. 7, n. 6, p. 1513-1523, 1979.
- BONNET, R.; DUTOUR, C.; SAMPAIO, J. L.; CHANAL, C.; SIROT, D.; LABIA, R.; DE CHAMPS, C.; SIROT, J. Novel cefotaximase (CTX-M-16) with increased catalytic efficiency

due to substitution Asp-240 Gly. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 8, p. 1936-1942, 2001. →

BONNET, R.; SAMPAIO, J. L.; LABIA, R.; de CHAMPS, C.; SIROT, D.; CHANAL, C; SIROT J. A novel CTX-M  $\beta$ -lactamase (CTX-M-8) in cefotaxime-resistant *Enterobacteriaceae* isolated in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 44, n. 7, p. 1936-42, 2000.

BOTELHO, L. A.; KRAYCHETE, G. B.; COSTA E SILVA, J. L.; REGIS, D.V.; PICÃO, R. C.; MOREIRA, B. M.; BONELLI, R. R. Widespread distribution of CTX-M and plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamases in *Escherichia coli* from Brazilian chicken meat. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 2, p. 249-54, 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu++noticias+anos/2010+noticias/venda+de+antibioticos+so+podera+ocorrer+com+retencao+da+receita+na+farmacia>. Acesso em: 05 jan. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação de Vigilância das Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar. **Análise Epidemiológica dos surtos de doenças transmitidas por alimentos no Brasil**. 2009. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/surtos\\_dta\\_15.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/surtos_dta_15.pdf)>. Acesso em: 3 mar. 2013.

BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated functional classification of B-lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 969-976, 2010.

BUSH, K.; JACOBY, G.  **$\beta$ -lactamases classification and amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant enzymes**. 2016. Disponível em: <<http://www.lahey.org/studies/>>. Acesso em: 3 jan. 2016.

CABRAL, A. B.; MACIEL, M. A. V.; BARROS, J. F.; ANTUNES, M. M.; LOPES, A. C. S. Detection of *bla*<sub>KPC-2</sub> in *Proteus mirabilis* in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 1, p. 94-95, 2015.

CARATTOLI, A. Plasmids in Gram negatives: molecular typing of resistance plasmids. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 301, n. 8, p. 654-658, 2011.

CARATTOLI, A. Resistance plasmid families in *Enterobacteriaceae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, 2227-2238, 2009.

CARATTOLI, A.; BERTINI, A.; VILLA, L.; FALBO, V.; HOPKINS, K. L.; THRELFALL, E. J. Identification of plasmids by PCR-based replicon typing. **Journal of Microbiological Methods**, v. 63, p. 219-228, 2005.

CARATTOLI, A.; MIRIAGOU, V.; BERTINI, A.; LOLI, A.; COLINON, C.; VILLA, L.; WHICHARD, J. M.; ROSSOLINI, G. M. Replicon typing of plasmids encoding resistance to newer B-lactams. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, p. 1145-1148, 2006.

CARVALHO-ASSEF, A. P.; PEREIRA, P. S.; ALBANO, R. M.; BERIÃO, G. C.; TAVARES, C. P.; CHAGAS, T. P.; MARQUES, E. A.; TIMM, L. N.; DA SILVA, R. C.; FALCI, D. R.; ASENSI, M. D. Detection of NDM-1-, CTX-M-15-, and qnrB4-producing *Enterobacter hormaechei* isolates in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 4, p. 2475-2476, 2014.

CASELLA, T.; RODRÍGUEZ, M. M.; TAKAHASHI, J. T.; GHIGLIONE, B.; DROPA, M.; ASSUNÇÃO, E.; NOGUEIRA, M.L.; LINCOPAN, N.; GUTKIND, G.; NOGUEIRA M. C. Detection of *bla*<sub>CTX-M-type</sub> genes in complex class 1 integrons carried by *Enterobacteriaceae* isolated from retail chicken meat in Brazil. **International Journal of Food Microbiology**, v. 197, p. 88-91, 2015.

CENTER FOR DISEASE CONTROL (CDC). **Surveillance for foodborne disease outbreaks-United States**. 2007. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2007. Available from: <[http://www.cdc.gov/outbreaknet/surveillance\\_data.html](http://www.cdc.gov/outbreaknet/surveillance_data.html)>. Acesso em: 12 out. 2010.

CERGOLE-NOVELLA, M. C.; GUTH, B. E.; CASTANHEIRA, M.; CARMO, M. S.; PIGNATARI, A. C. First description of *bla*<sub>CTX-M-14</sub> and *bla*<sub>CTX-M-15</sub>-producing *Escherichia coli* isolates in Brazil. **Microbial Drug and Resistance**, v. 16, n. 3, p. 177-184, 2010.

CHAPMAN, P. A. ; ELLIN, M.; ASHTON, R.; SHAFIQUE, W. Comparison of culture, PCR and immunoassays for detecting *Escherichia coli* O157 following enrichment culture and immunomagnetic separation performed on naturally contaminated rae meat products. **International Journal of Food Microbiology**, v. 68, p. 11-20, 2001.

CHENG K, CHUI H, DOMISH L, HERNANDEZ D, WANG G. Recent development of mass spectrometry and proteomics applications in identification and typing of bacteria. **Proteomics Clinical Applications**, In press, 2016.

CLERMONT, O. ; LAVOLLAY, M.; VIMONT, S.; DESCHAMPS, C.; FORESTIER, C.; BRANGER, C.; DENAMUR, E.; ARLET G. The CTX-M-15-producing *Escherichia coli* diffusing clone belongs to a highly virulent B2 phylogenetic subgroup. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 61, n. 5, p. 1024-1028, 2008.

CLERMONT, O.; BONACORSI, S.; BINGEN, E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. **Applied Environmental Microbiology**, v. 66, n. 10, p. 4555-4558, 2000.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **VETO1-S2**: performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacterial from animals. Wayne, PA: CLSI, 2013.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **M100-S24**: performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 24. ed. CLSI, Wayne, PA: CLSI, 2014.

CORKILL, J. E.; CUEVAS, L. E.; GURGEL, R. Q.; GREENSILL, J.; HART, C. A. SHV-27, a novel cefotaxime-hydrolysing  $\beta$ -lactamase, identified in *Klebsiella pneumoniae* isolates from a Brazilian hospital. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 47, p. 463-465, 2001.

CROXATTO, A.; PROD'HOM, G.; GREUB, G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. **FEMS Microbiology Review**, v. 36, n. 2, p. 380-407, 2012.

DA SILVA, G. J.; MENDONÇA, N. Association between antimicrobial resistance and virulence in *Escherichia coli*. **Virulence**, v. 3, n. 1, p. 18-28, 2012.

DAHMEN, S.; HAENNI, M.; CHÂTRE, P.; MADEC, J. Y. Characterization of *bla*<sub>CTX-M</sub> IncFII plasmids and clones of *Escherichia coli* from pets in France. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 12, p. 2797-801, 2013.

DHANJI, H. Variation in the genetic environments of *bla*<sub>CTX-M-15</sub> in *Escherichia coli* from the faeces of travellers returning to the United Kingdom. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 5, p. 1005-1012, 2011.

DONATI, V.; FELTRIN, F.; HENDRIKSEN, R. S.; SVENDSEN, C. A.; CORDARO, G.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, A.; LORENZETTI, S.; LORENZETTI, R.; BATTISTI, A.; FRANCO, A. Extended-spectrum-beta-lactamases, AmpC beta-lactamases and plasmid mediated quinolone resistance in *Klebsiella* spp. from companion animals in Italy. **PLoS One**, v. 4, n. 93, p. e90564, 2014.

DROPA, M.; BALSALOBRE, L. C.; LINCOPAN, N.; MAMIZUKA, E. M.; CASSETTARI, V. C.; MATTÉ, G. R.; MATTÉ, M. H. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carrying the novel extended-spectrum beta-lactamase gene variants *bla*<sub>SHV-40</sub>, *bla*<sub>TEM-116</sub> and the class 1



integron-associated *bla*<sub>GES-7</sub> in Brazil. **Clinical Microbiology and Infection**. v. 16, n. 6, p. 630-632, 2010.

DROPA, M.; BALSALOBRE, L. C.; LINCOPAN, N.; MAMIZUKA, E. M.; MURAKAMI, T.; CASSETTARI, V. C.; FRANCO, F.; GUIDA, S. M.; BALABAKIS, A. J.; PASSADORE, L. F.; SANTOS, S. R.; MATTÉ, G. R.; MATTÉ, M. H. Extended-spectrum beta-lactamases among *Enterobacteriaceae* isolated in a public hospital in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 4, p. 203-209, 2009.

FERNANDES, S. A.; PATERSON, D. L.; GHILARDI-RODRIGUES, A. C.; ADAMS-HADUCH, J. M.; TAVECHIO, A. T.; DOI, Y. CTX-M-2- producing *Salmonella* Typhimurium isolated from pediatric patients and poultry in Brazil. **Microbial Drug Resistance**, v. 15, n. 4, p. 317-321, 2009.

ANUÁRIO DA PECUÁRIA BRASILEIRA - ANUALPEC, 2007.. São Paulo: FNP Consultoria e comércio. 2006. 868 p.

FONSECA, E. L.; MYKYTCZUK, O. L.; ASENSI, M. D.; REIS, E. M.; FERRAZ, L. R.; PAULA, F. L.; NG, L. K.; RODRIGUES, D. P. Clonality and antimicrobial resistance genes profiles of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Infantis isolates from four public hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, p. 2767-2772, 2006.

FRANCIA, M. V.; VARSAKI, A.; GARCILLAN-BARCIA, M. P.; LATORRE, A.; DRAINAS, A.; DE LA CRUZ, F. A classification scheme for mobilization regions of bacterial plasmids. **FEMS Microbiology Reviews**. **28**:79–100, 2004.

GARCIA-ALVAREZ, L.; DAWSON, S.; COOKSON, B.; HAWKEY, P. Working across the veterinary and human health sectors. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, p. i37-i49, 2012. Supplement, 1.

GILBERT, N. Rules tighten on use of antibiotics on farms: clampdown aims to stop the spread of drug-resistant microbes. **Nature**, v. 481, n. 7380, p. 125, 2012.

HUMENIUK, C.; ARLET, G.; GAUTIER, V.; GRIMONT, P.; LABIA, R.; PHILIPPON, A.  $\beta$ -lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 9, p. 3045-3049, 2002.

JACOBY, G. A. Mechanisms of resistance to quinolones. **Clinical Infectious Diseases**, v. 15, n. 41, p. 120-126, 2005. Supplement, 2.

JEONG, H. S.; BAE, I. K.; SHIN, J. H.; JUNG, H. J.; KIM, S. H.; LEE, J. Y.; OH, S. H.; KIM, H. R.; CHANG, C. L.; KHO, W. G.; LEE, J. N. Prevalence of Plasmid-Mediated quinolone resistance and its association with Extended-spectrum beta-lactamase and AmpC in *Enterobacteriaceae*. **Korean Journal of Laboratory Medicine**, v. 31, p. 257-64, 2011.

KIFFER, C.; HSIUNG, A.; OPLUSTIL, C.; SAMPAIO, J.; SAKAGAMI, E.; TURNER, P.; MENDES, C.; MYSTIC BRAZIL GROUP. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 9, n.3, p. 216-24, 2005.

LEE, C. S.; VASOO, S.; HU, F.; PATEL, R.; DOI Y. *Klebsiella pneumoniae* ST147 coproducing NDM-7 carbapenemase and RmtF 16S rRNA methyltransferase in Minnesota. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 11, p. 4109-10, 2014.

LEE, J.; OH, C. E.; CHOI, E. H.; LEE, H. J. The impact of the increased use of piperacillin/tazobactam on the selection of antibiotic resistance among invasive *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 8, p. e638-43, 2013.

LÓPEZ-CERERO L, EGEA, P.; SERRANO, L.; NAVARRO, D.; MORA, A.; BLANCO, J.; DOI, Y.; PATERSON, D. L.; RODRÍGUEZ-BAÑO, J.; PASCUAL, A. Characterisation of clinical and food animal *Escherichia coli* isolates producing CTX-M-15 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase belonging to ST410 phylogroup A. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 37, p. 365-367, 2011.

LUTZ, E. A.; MCCARTY, M. J.; MOLLENKOPF, D. F.; FUNK, J. A.; GEBREYES, W. A.; WITTUM, T. E. Ceftiofur use in finishing swine barns and the recovery of fecal *Escherichia coli* or *Salmonella* spp. resistant to ceftriaxone. **Foodborne Pathogens Diseases**, v. 8, p. 1229-1234, 2011.

MAMMERI, H.; GUILLON, H.; EB, F.; NORDMANN P. Phenotypic and biochemical comparison of the carbapenem-hydrolyzing activities of five plasmid-borne AmpC  $\beta$ -lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 11, p. 4556-4560, 2010.

MARCADÉ, G.; DESCHAMPS, C.; BOYD, A.; GAUTIER, V.; PICARD, B.; BRANGER, C.; DENAMUR, E.; ARLET, G. Replicon typing of plasmids in *Escherichia coli* producing extended-spectrum B-lactamases. **Journal of Antimicrobial and Chemotherapy**, v. 63, p. s67-71, 2009.

MARRA, A. R.; PEREIRA, C. A.; CASTELO, A.; DO CARMO FILHO, J. R.; CAL, R. G.; SADER, H. S.; WEY, S.B. Health and economic outcomes of the detection of *Klebsiella pneumoniae*-produced extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) in a hospital with high

prevalence of this infection. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 10, n. 1, p. 56-60, 2006.

MARRA, A. R.; WEY, S. B.; CASTELO, A.; GALES, A. C.; CAL, R. G.; FILHO, J. R.; EDMOND, M. B.; PEREIRA, C. A. Nosocomial bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: impact of extended- spectrum beta-lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. **BMC Infectious Diseases**, v. 6, p. 24, 2006.

MARSHALL, B. M.; LEVY, S. B. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, n. 4, p. 718-733, 2011.

MINARINI, L. A. R.; CAMARGO, I. L.; PITONDO-SILVA, A.; DARINI, A. L. Multilocus sequence typing of uropathogenic ESBL-producing *Escherichia coli* isolated in a Brazilian community. **Current Microbiology**, v. 55, p. 524-529, 2007.

MULVEY, M. R.; SUSKY, E.; MCCRACKEN, M.; MORCK, D. W.; READ, R. R. Similar cefoxitin-resistance plasmids circulating in *Escherichia coli* from human and animal sources. **Veterinary Microbiology**, v. 134, p. 279-87, 2004.

MULVEY, M. R.; BOYD, D. A.; BAKER, L.; MYKYTCZUK, O.; REIS, E. M.; ASENSI, M. D.; RODRIGUES, D. P.; NG, L. K. Characterization of *Salmonella enterica* serovar Agona strain harbouring a class 1 integron containing novel OXA-type B-lactamase (blaOXA-53) and 6'-N-aminoglycoside acetyltransferase genes [acc(6)-130]. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 54, n. 2, p. 354-359, 2004.

NIELSEN, J. B.; SKOV, M. N.; JØRGENSEN, R. L.; HELTBERG, O.; HANSEN, D. S.; SCHØNNING, K. Identification of CTX-M15-, SHV-28-producing *Klebsiella pneumoniae* ST15 as an epidemic clone in the Copenhagen area using a semi-automated Rep-PCR typing assay. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 30, n. 6, p. 773-778, 2011.

NORDSTROM, L.; LIU, C. M.; PRICE, L. B. Foodborne urinary tract infections: a new paradigm for antimicrobial-resistant foodborne illness. **Frontiers in Microbiology**, v. 4, n. 29, p. 1-6, 2013.

NOVAIS, A.; CANTÓN, R.; MOREIRA, R.; PEIXE, L.; BAQUERO, F.; COQUE, T. M. Emergence and dissemination of *Enterobacteriaceae* isolates producing CTX-M-1-like enzymes in Spain are associated with IncFII (CTX-M-15) and broad-host-range (CTX-M-1, -3, and 32) plasmids. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 51, p. 796-799, 2007.

NOVICK, R. P. Plasmid incompatibility. **Microbiological Reviews**, v. 51, p. 381-395, 1987.

OGBOLU, D. O.; DAINI, O. A.; OGUNLEDUN, A.; TERRY ALLI, O. A.; WEBBER, M. A. Dissemination of IncF plasmids carrying beta-lactamase genes in Gram-negative bacteria from Nigerian hospitals. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 7, n. 5, p. 382-90, 2013.

INTERNATIONAL ANIMAL HEALTH CODE (OIE). OIE list of antimicrobials of veterinary importance. Disponível em: [http://web.oie.int/downld/Antimicrobials/OIE\\_list\\_antimicrobials.pdf](http://web.oie.int/downld/Antimicrobials/OIE_list_antimicrobials.pdf) Acesso em: 20 dez. 2015.

OLAITAN, A. O.; MORAND, S.; ROLAIN, J. M. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. **Frontiers in Microbiology**, v. 26, n. 5, p. 643, 2014.

OLIVEIRA, S.; MOURA, R. A.; SILVA, K. C.; PAVEZ, M.; MCCULLOCH, J. A.; DROPA, M.; MATTÉ, M. H.; MAMIZUKA, E. M.; SATO, M. I.; PESTANA DE CASTRO, A. F.; LINCOPAN N. Isolation of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains belonging to the high-risk multiresistant clonal complex 11 (ST437 and ST340) in urban rivers. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 3, p. 849-852, 2014.

PARTRIDGE, S. R.; ZONG, Z.; IREDELL, J. R. Recombination in IS26 and Tn2 in the evolution of multiresistance regions carrying *bla*<sub>CTX-M-15</sub> on conjugative IncF plasmids from *Escherichia coli*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 11, p. 4971-4978, 2011.

PAVEZ, M.; NEVES, P.; DROPA, M.; MATTÉ, M. H.; GRINBAUM, R. S.; ELMOR DE ARAÚJO, M. R.; MAMIZUKA, E. M.; LINCOPAN, N. Emergence of carbapenem-resistant *Escherichia coli* producing CMY-2- type AmpC beta-lactamase in Brazil. **Journal of Medical Microbiology**, v. 57, p. 1590-1592, 2008.

PEIRANO, G.; ASENSI, M. D.; PITONDO-SILVA, A.; PITOUT, J. D. Molecular characteristics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* from Rio de Janeiro, Brazil. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17, n. 7, p. 1039-43, 2011.

PEIRANO, G.; AGERSØ, Y.; AARESTRUP, F. M.; DOS REIS, E. M.; DOS PRAZERES RODRIGUES, D. Occurrence of integrons and antimicrobial resistance genes among *Salmonella enterica* from Brazil. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 58, p. 305-309, 2006.

PEIRANO, G.; SEKI, L. M.; VAL PASSOS, V. L.; PINTO, M. C.; GUERRA, L. R.; ASENSI, M. D. Carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, n. 2, p.265-268, 2009.

PHILLIPS, I.; CASEWELL, M.; COX, T.; DE GROOT, B.; FRIIS, C.; JONES, R.; NIGHTINGALE, C.; PRESTON, R.; WADDELL, J. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, n. 1, p. 28–52, 2004.

POIREL, L.; KÄMPFER, P.; NORDMANN, P. Chromosome-encoded Ambler class A  $\beta$ -lactamase of *Kluyvera georgiana*, a probable progenitor of a subgroup of CTX-M extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, p. 12, p. 4038-4040, 2002.

REGITANO, J. B.; LEAL, R. M. P. Comportamento e impacto ambiental de antibióticos usados na produção animal brasileira. **Revista Brasileira de Ciências do Solo**, v. 34, p. 601-616, 2010.

ROCHA, L. K.; DOS SANTOS NETO, R. L.; DA COSTA GUIMARÃES, A. C.; ALMEIDA, A. C.; VILELA, M. A.; DE MORAIS, M. M. Plasmid-mediated qnrA1 in *Klebsiella pneumoniae* ST147 in Recife, Brazil. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 49-50, 2014.

RODRIGUES, C.; MACHADO, E.; RAMOS, H.; PEIXE, L.; NOVAIS, Â. Expansion of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in hospitalized patients: a successful story of international clones (ST15, ST147, ST336) and epidemic plasmids (IncR, IncFIK). **International Journal of Medical Microbiology**, v. 304, n. 8, p. 1100-1108, 2014.

ROSSI, F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. **Clinical infectious diseases**, v. 52, n. 9, p. 1138-43, 2011.

SADER, H. S.; GALES, A. C.; PFALLER, M. A.; MENDES, R. E.; ZOCCOLI, C.; BARTH, A.; JONES, R. N. Pathogen Frequency and Resistance Patterns in Brazilian Hospitals: Summary of Results from Three Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 5, n. 4, p. 200-14, 2001.

SAMBROOK, J.; RUSSELL, D. W. **Molecular cloning: a laboratory manual.**, 3rd edn. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001.

SEKI, L. M.; PEREIRA, P. S.; DE SOUZA CONCEIÇÃO, M.; SOUZA, M. J.; MARQUES, E. A.; CARBALLIDO, J. M.; DE CARVALHO, M. E.; ASSEF, A. P.; ASENSI, M. D. Molecular epidemiology of CTX-M producing *Enterobacteriaceae* isolated from bloodstream

infections in Rio de Janeiro, Brazil: emergence of CTX-M-15. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 6, p. 640-646, 2013.

SILVA, K. C.; KNÖBL, T.; MORENO, A. M. Antimicrobial resistance in veterinary medicine: mechanisms and bacterial agents with the greatest impact on human health, **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 50, n. 3, p. 171-183, 2013.

SILVA, K. C.; LINCOPAN, N. Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, p. 91-98, 2012.

SILVA, K. C. 30 de janeiro de 2016.

SILVA, K. C.; MORENO, M. 30 de janeiro de 2016.

SYRMIS, M. W. ; O'CARROLL, M.R.; SLOOTS, T. P.; COULTER, C.; WAINWRIGHT, C.E.; BELL, S. C.; NISSEN, M. D. Rapid genotyping of *Pseudomonas aeruginosa* isolates harboured by adult and paediatric patients with cystic fibrosis using repetitive-element-based PCR assays. **J Med. Microbiol.** 53: 1089-1096, 2004.

TIMOFTE, D.; MACIUCA, I. E.; EVANS, N. J.; WILLIAMS, H.; WATTRET, A.; FICK, J. C.; WILLIAMS, N. J. Detection and molecular characterization of *Escherichia coli* CTX-M-15 and *Klebsiella pneumoniae* SHV-12  $\beta$ -lactamases from bovine mastitis isolates in the United Kingdom. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, p. 789-794, 2014.

TOLLENTINO, F. M.; POLOTTO, M.; NOGUEIRA, M. L.; LINCOPAN, N.; NEVES, P.; MAMIZUKA, E. M.; REMELI, G. A.; DE ALMEIDA, M. T.; RÚBIO, F. G.; NOGUEIRA, M. C. High prevalence of *bla*<sub>CTX-M</sub> extended spectrum beta-lactamase genes in *Klebsiella pneumoniae* isolates from a tertiary care hospital: first report of *bla*<sub>SHV-12</sub>, *bla*<sub>SHV-31</sub>, *bla*<sub>SHV-38</sub>, and *bla*<sub>CTX-M-15</sub> in Brazil. **Microbial Drug and Resistance**, v. 17, n. 1, p. 7-16, 2011.

UNION OF CONCERNED SCIENTISTS (UCS). **Hogging it**: Estimates of antimicrobial abuse in livestock. Disponível em: <http://www.ucsusa.org/punlications/>. Acesso em: 20 set. 2011.

VAN AMSON, G.; HARACEMIV, S. M. C.; MASSON, M. L. Levantamento de dados epidemiológicos relativos à ocorrências/ surtos de doenças transmitidas por alimentos (DTAs) no estado do Paraná Brasil, no período de 1978 a 2000. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 30, n. 6, p. 1139-1145, 2006 .

VAZ, C. S.; STRECK, A. F.; MICHAEL, G. B.; MARKS, F. S.; RODRIGUES, D. P.; DOS REIS, E. M.; CARDOSO, M. R.; CANAL, C. W. Antimicrobial resistance and subtyping of *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Enteritidis from human outbreaks and poultry in southern Brazil. **Poultry Science**, v. 89, p. 1530-1536, 2010.

VERAS, D. L.; ALVES, L. C.; BRAYNER, F. A.; GUEDES, D. R.; MACIEL, M. A.; ROCHA, C. R.; DE SOUZA LOPES, A. C. Prevalence of the blaSHV gene in *Klebsiella pneumoniae* isolates obtained from hospital and community infections and from the microbiota of healthy individuals in Recife, Brazil. **Current Microbiology**, v. 62, n. 5, p. 1610-1616, 2011.

VILLA, L.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, A.; FORTINI, D.; CARATTOLI, A. Replicon sequence typing of IncF plasmids carrying virulence and resistance determinants. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 65, n. 12, p. 2518-2529, 2010.

VILLEGAS, M. V.; BLANCO, M. G.; SIFUENTES-OSORNIO, J.; ROSSI, F. Increasing prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase among Gram-negative *bacilli* in Latin America: 2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 34-39, 2011.

WARREN, R. E.; ENSOR, V. M.; O'NEILL, P.; BUTLER, V.; TAYLOR, J.; NYE, K.; HARVEY, M.; LIVERMORE, D. M.; WOODFORD, N.; HAWKEY, P. M. Chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases in the UK. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 61, p. 504-508, 2008.

WELDHAGEN, G. F. Integrons and beta-lactamases- a novel perspective on resistance. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 23, n.6, p. 556-562, 2004.

WORLD HEALTHY ORGANIZATION (WHO). **Critically Important antimicrobials for human medicine**: categorization for the development of risk management strategies to contain antimicrobial resistance due to non-human antimicrobial use. Report of the second WHO Expert Meeting Copenhagen, 2007. Disponível em: [www.who.int/foodborne\\_disease/resistance/antimicrobials\\_human.pdf](http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/antimicrobials_human.pdf). Acesso em: 20 dez. 2015.

YONG, D.; TOLEMAN, M. A.; GISKE, C. G.; CHO, H. S.; SUNDMAN, K.; LEE, K.; WALSH, T. R. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 12, p. 5046-5054, 2009.