

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO - PRPPG  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE  
DOUTORADO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

**INVESTIGAÇÃO DA RESISTÊNCIA MICROBIANA EM BACTÉRIAS ISOLADAS  
DE ANIMAIS DE COMPANHIA E DOS RESPECTIVOS HUMANOS  
CONTACTANTES: UMA ABORDAGEM *ONE HEALTH***

VANESSA CRISTINE KOBS  
ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO HENRIQUE CONDEIXA DE FRANÇA

JOINVILLE-SC

2021

VANESSA CRISTINE KOBS

**INVESTIGAÇÃO DA RESISTÊNCIA MICROBIANA EM BACTÉRIAS ISOLADAS  
DE ANIMAIS DE COMPANHIA E DOS RESPECTIVOS HUMANOS  
CONTACTANTES: UMA ABORDAGEM *ONE HEALTH***

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Meio ambiente da Universidade da Região de Joinville (Univille), como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Saúde sob orientação do Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França.

Joinville-SC

2021

## Catalogação na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

K75i Kobs, Vanessa Cristine  
Investigação da resistência microbiana em bactérias isoladas de animais de companhia e dos respectivos humanos contactantes: uma abordagem one health / Vanessa Cristine Kobs; orientador Dr. Paulo Henrique Condeixa de França . – Joinville: UNIVILLE, 2021.

206 f.: il.

Tese (Doutorado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Farmacorresistência bacteriana. 2. Agentes anti-infecciosos. 3. Zoonoses. 4. Animais de estimação. I. França, Paulo Henrique Condeixa de (orient.). II. Título.

CDD 636.0896959

### Termo de Aprovação


**"Investigação da Resistência Microbiana em Bactérias Isoladas de Animais de Companhia e dos Respetivos Humanos Contactantes: Uma Abordagem "One Health"**

por

Vanessa Cristine Kobs

Tese julgada para a obtenção do título de Doutora em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.

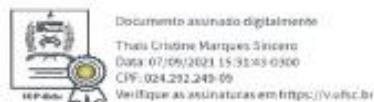
  
 Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França  
 Orientador (UNIVILLE)

  
 Profa. Dra. Marta Jussara Cremer  
 Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Banca Examinadora:

  
 Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França  
 Orientador (UNIVILLE)

  
 Prof. Dr. Nilton Erbert Lincopan Huenuman  
 (USP)



Profa. Dra. Thais Cristine Marques Sincero  
 (UFSC)

  
 Profa. Dra. Roseneide Campos Deglmann  
 (UNIVILLE)

Joinville, 30 de agosto de 2021

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu marido (João Gabriel) por toda paciência e por todos os momentos compartilhados, pois mesmo com todas as dificuldades, sempre esteve ao meu lado, muito presente, encorajando-me nos momentos em que mais precisei, obrigada do fundo do meu coração!!!

À toda minha família pelo o apoio, força, paciência, afeto, carinho, ensinamentos e incentivos de coragem, persistência e determinação, bem como, pela demonstração de orgulho que sempre tiveram diante das minhas conquistas, em especial ao meu pai (Paulo), minha mãe (Inês) e meu irmão (Eduardo).

Ao meu orientador prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França, por todas suas orientações, ensinamentos, paciência e por acreditar nessa proposta e no meu potencial.

À prof. Dra. Roseneide Campos Deglmann por toda contribuição com idéias, sugestões e apoio.

A toda a equipe da “Medivet Diagnósticos Veterinários” pelo envio dos isolados bacterianos e suporte do laboratório.

À toda a equipe do Laboratório de Biologia Molecular da Univille, que estiveram ao longo desses quatro anos auxiliando nas análises microbiológicas e genotípicas, e por todo o apoio recebido de vocês.

E aos meus colegas doutorandos e amigos, que estiveram por perto durante esses quatro anos, apoiando e me encorajando, e, principalmente, orgulhando-se de mim!

## RESUMO

Os animais de companhia vêm recebendo atenção crescente no contexto da resistência microbiana devido ao contato próximo com os humanos, o que oferece oportunidade para a transmissão de microrganismos resistentes. No entanto, ainda são escassos os dados sobre zoonoses e zooantroposes causados por bactérias resistentes em animais de estimação. Portanto, objetivou-se investigar o perfil epidemiológico e os marcadores fenotípicos e moleculares de resistência de bacilos Gram-negativos (BGNs) isolados de amostras clínicas ambulatoriais de cães e gatos e dos humanos contactantes. Foram realizados testes fenotípicos convencionais para definição das espécies microbianas e a determinação de sensibilidade aos antimicrobianos foi realizada pelo método de disco-difusão. A investigação quanto aos genes codificadores de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL), carbapenemases e do gene *Mobile Colistin Resistance (mcr)* foi realizada via Reação em Cadeia da Polimerase utilizando iniciadores específicos para cada gene. Foram incluídos 228 isolados clínicos bacterianos derivados de 191 de animais. Destes, 73,9% apresentaram positividade na investigação molecular para ESBL, com uma maior frequência para *bla*<sub>CTX-M</sub>. Além disso, 8 e 3 isolados que carregavam genes codificadores de ESBL foram concomitantemente positivos para os genes *bla*<sub>NDM-1</sub> e *bla*<sub>KPC</sub>, respectivamente. O gene *mcr-1* foi identificado em dois isolados de BGNs. Um total de 24 humanos, referentes a 20 cães participaram da pesquisa. Foram observadas semelhanças genotípicas entre os isolados de 13 cães e seus respectivos tutores. Destaca-se que na amostra de um desses animais foi observada a presença do gene *bla*<sub>NDM-1</sub>, assim como na microbiota de dois de seus quatro respectivos tutores. Esses resultados sugerem o compartilhamento de genes codificadores de ESBL e carbapenemases entre os microrganismos de animais de companhia e seus respectivos tutores. Pelo nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo mostrando a detecção de NDM-1 em cães e gatos, no Brasil. É altamente recomendável que medidas de controle sejam estabelecidas

**Palavras-chave:** Resistência bacteriana a antimicrobianos, resistência bacteriana a múltiplos fármacos, Zoonose, Saúde Única.

## ABSTRACT

Antimicrobial resistance within pets has gained worldwide attention due to pets close contact with humans, that provides the opportunity for transmission of antimicrobial resistant organisms. However, there is lack of data of pet-associated bacterial zoonoses and zoonanthroposes in this animals population. Therefore, the present study aimed to investigate the epidemiological profile and molecular markers of resistance Gram-negative bacilli (GNBs) isolated from outpatient clinical specimens from dogs and cats and from the humans exposed to them. Conventional phenotypic methods were performed to define the microbial species and the antimicrobial phenotypic resistance were determined by disc-diffusion agar method. To verify the presence of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases (ESBL), carbapenemases and Mobile Colistin Resistance (*mcr*) encoding genes, the Polymerase Chain Reaction was employed using specific primers. A total of 228 bacterial animal-specimens were considered. Of these, 73,9% tested positive for ESBL encoding genes, with *bla*<sub>CTX-M</sub> being predominant. Furthermore, 8 and 3 ESBL positive isolates also harboured *bla*<sub>NDM-1</sub> and *bla*<sub>KPC</sub> genes, respectively. The *mcr-1* gene was detected in two GNB isolates. A total of 24 humans, referring to 20 dogs consented to participate for this research. Genotypic similarities were observed among samples from 13 dogs and their humans. It is noteworthy, that the *bla*<sub>NDM-1</sub> gene was found both in bacterial isolated animal and in two of its four humans. These results suggest the transmission of microorganisms carrying ESBL and carbapenemases encoding genes among companion animals and their humans. To our knowledge, this is the first description of NDM-1 detection in dogs and cats bacterial in Brazil. Measures be taken to control this potential risk of dissemination.

**Key-words:** Multidrug resistance bacteria, Antibiotic resistance, Zoonoses, *One Health*.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - <i>One Health</i> : uma abordagem holística, transdisciplinar e multissetorial da saúde .....	24
Figura 2 - Resumo dos mecanismos de ação dos principais agentes antimicrobianos sobre a célula bacteriana .....	31
Figura 3 - Linha do tempo da descoberta dos principais antimicrobianos de uso clínico .....	32
Figura 4 - Estrutura química central dos diferentes tipos de $\beta$ -lactâmicos .....	33
Figura 5 - Linha do tempo comparando o ano da descoberta dos antimicrobianos e suas respectivas resistências.....	34
Figura 6 - Mecanismos de transferência horizontal de genes .....	35
Figura 7 - Principais mecanismos de resistência aos antimicrobianos.....	36
Figura 8 - Mecanismo de ação das $\beta$ -lactamases com serina no sítio ativo .....	40
Figura 9 - Classificação das $\beta$ -lactamases.....	43
Figura 10 - Representação da transmissão de resistência microbiana.....	45
Figura 11 - Representação da interação dos diversos ambientes na disseminação dos microrganismos multirresistentes .....	46
Figura 12 - Os eixos <i>One Health</i> e <i>Global Health</i> da resistência aos antimicrobianos .....	48
Figura 13 - Enzimas da linhagem CTX-M e seus respectivos grupos.....	55



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Iniciadores utilizados na detecção dos genes codificadores de ESBL.....	69
Tabela 2 - Condições específicas de termociclagem para genes codificadores de ESBL.....	70
Tabela 3 - Iniciadores utilizados na detecção dos genes codificadores de carbapenemases.....	71
Tabela 4 - Termociclagens empregadas para a investigação dos genes <i>bla</i> <sub>OXA-48-like</sub> , <i>bla</i> <sub>KPC</sub> , <i>bla</i> <sub>NDM-1</sub> , <i>bla</i> <sub>VIM</sub> e <i>bla</i> <sub>SPM-1</sub> .....	72
Tabela 5 - Iniciadores utilizados na detecção dos genes <i>mcr</i> .....	73
Tabela 6 - Relação das cepas controle usadas nos testes fenotípicos e genotípicos	74

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABINPET	Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação
BHI	<i>Brain Heart Infusion</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
ATM	Antimicrobiano
BGN	Bacilos Gram-negativos
BGNF	Bacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose
<i>bla</i>	$\beta$ -lactamases
BMR	Bactéria Multirresistente
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CR	Resistência aos carbapenêmicos
CRE	<i>Enterobacterales</i> resistentes aos carbapenêmicos
CTX	Cefotaximases
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ERIC-PCR	<i>Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus Sequence-PCR</i>
ESBL	<i>Extended-spectrum <math>\beta</math>-Lactamase</i> / $\beta$ -lactamase de Espectro Estendido
EUA	Estados Unidos da América
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i> / Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura
FDA	<i>The Food and Drug Administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> / Ácido desoxirribonucleico
dNTPs	<i>Deoxyribonucleotide triphosphates</i> / Desoxirribonucleotídeos trifosfatados
EDTA	<i>Ethylene diamine tetraacetic Acid</i> / Ácido Etilenodiaminotetracético
GES	<i>Guiana Extended Spectrum</i>
GIM	German imipenemase

HAI	<i>Healthcare-associated infections</i>
IMI	<i>Imipenem-hydrolyzing-β-lactamases</i>
IMP	Imipenemase
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
LEMC	Laboratório Especial de Microbiologia Clínica
MβL	Metalo β-lactamase
MCR	<i>Mobile Colistin Resistance Gene</i>
MDR	<i>Multidrug resistant</i> / Resistente à múltiplas drogas
mL	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
NDM	<i>New Delhi</i> metalo-β-lactamase
OIE	<i>World Organization for Animal Health</i> / Organização Mundial da Saúde Animal
OMS	Organização Mundial de Saúde
OMPs	<i>Outer Membrane Proteins</i> / Proteínas de Membrana Externa
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
OXA	Oxacilinase
pb	Pares de bases
PBP	Proteína ligadora de penicilina
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PNUMA	Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> / Reação em Cadeia da Polimerase
QS	<i>Quorum-Sensing</i> / Sensor de Quorum
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> / Ácido Ribonucleico
RSPCA	<i>Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals</i>
seg	Segundos
SME	<i>Serratia marcescens</i> enzyme
SHV	<i>Sulphydril reagent variable</i>
SIM	<i>Seoul imipenemase</i>
SPM	São Paulo metalo-β-lactamase
TEM	Temoniera
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

THG	Transferência horizontal gênica
UNIVILLE	Universidade da Região de Joinville
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo ~
USP	Universidade de São Paulo
WSAVA	<i>The World Small Animal Veterinary Association</i>
VIM	Verona imipemenase

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>22</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	22
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	22
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>23</b>
3.1 ABORDAGEM <i>ONE HEALTH</i> .....	23
3.1.1 One Health: Relação saúde-humano-animal.....	25
3.1.2 One Health: Relação humano-animais de companhia .....	26
3.2 INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (IRAS).....	28
3.3 ANTIMICROBIANOS.....	29
3.4 RESISTÊNCIA MICROBIANA .....	33
3.4.1 Mecanismos de resistência aos antimicrobianos .....	35
3.4.1.1 <i>Bombas de efluxo</i> .....	36
3.4.1.2 <i>Alteração da permeabilidade da membrana externa</i> .....	37
3.4.1.3 <i>Alteração do sítio alvo de ligação do antibiótico</i> .....	38
3.4.1.4 <i>Produção de enzimas que degradam ou modificam antimicrobianos</i> .....	38
3.4.1.5 <i><math>\beta</math>-lactamases</i> .....	39
3.4.1.6 <i>Classificação das <math>\beta</math>-lactamases</i> .....	40
3.4.2 Padrões de resistência microbiana .....	43
3.5 RESISTÊNCIA MICROBIANA: PERSPECTIVA ONE HEALTH.....	44
3.5.1 Resistência microbiana e definição do grupo de bactérias “ESKAPE” .....	48
3.5.2 $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL) .....	50
3.5.2.1 <i>Famílias TEM, SHV e CTX-M</i> .....	52
3.5.3 Carbapenemases .....	56
3.5.4 Resistência à polimixina mediada por plasmídeo ( <i>mcr-1</i> ) .....	59
3.5.5 <i>One Health: Brasil</i> .....	60
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>62</b>
4.1 TIPO DE PESQUISA .....	62
4.2 PERÍODO DA PESQUISA E SELEÇÃO DOS ISOLADOS .....	62
4.2.1 Isolados provindos de animais .....	62
4.2.2 Isolados de origem humana .....	63

4.3 COLETA DAS AMOSTRAS.....	63
4.3.1 Coleta de amostras de origem animal.....	63
4.3.2 Coleta de amostras de origem humana.....	63
4.4 IDENTIFICAÇÃO FENOTÍPICA DOS ISOLADOS.....	64
4.5 MANUTENÇÃO DOS ISOLADOS.....	65
4.6 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS.....	66
4.6.1 Métodos fenotípicos para teste de sensibilidade aos antimicrobianos.....	66
4.6.2 Investigação fenotípica para ESBL.....	67
4.7 MÉTODOS GENOTÍPICOS.....	67
4.7.1 Obtenção do DNA microbiano.....	67
4.7.2 Avaliação da viabilidade do DNA microbiano.....	68
4.7.3 Identificação de genes codificadores de ESBL.....	68
4.7.4 Identificação de genes codificadores de carbapenemases.....	70
4.7.5 Identificação de genes codificadores de resistência à polimixina.....	72
4.8 ELETROFORESE.....	73
4.9 CONTROLE DE QUALIDADE.....	73
4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	74
4.11 ASPECTOS ÉTICOS.....	74
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>76</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>126</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>128</b>
<b>APÊNDICE.....</b>	<b>167</b>
APÊNDICE A – ARTIGO 1.....	167
APÊNDICE B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO - “ <i>VETERINARY MICROBIOLOGY</i> ”.....	168
APÊNDICE C – ARTIGO 2.....	169
<b>ANEXOS.....</b>	<b>198</b>
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	198
ANEXO B - QUESTIONÁRIO: DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	200
ANEXO C - INSTRUÇÕES PARA REALIZAÇÃO DE COLETA - SWAB RETAL....	203
ANEXO D - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	205
ANEXO E - TERMO DE ANUÊNCIA.....	206

## 1 INTRODUÇÃO

A emergência e rápida disseminação de microrganismos resistentes têm levantado preocupações globais e na comunidade científica (BORGES *et al.*, 2015; FOUNOU *et al.*, 2018; KÖCK *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2016; MCEWEN; COLLIGNON, 2018; SUBRAMANYA *et al.*, 2021). A resistência bacteriana aos antimicrobianos é, na verdade, um dos problemas de saúde pública mais relevantes e desafiadores a nível mundial, tanto para a saúde humana quanto na medicina veterinária, uma vez que apresenta consequências preocupantes em termos clínicos e econômicos (ABUSHAHEEN *et al.*, 2020; ANVISA, 2017a; ARIAS; CARRILHO, 2012; CLOECKAERT; ZYGMUNT; DOUBLET, 2017; FANG *et al.*, 2018; FOUNOU *et al.*, 2018; FOUNOU; FOUNOU; ESSACK, 2016; HARADA *et al.*, 2017; JANSEN; KNIRSCH; ANDERSON, 2018; LEITE-MARTINS *et al.*, 2015; MARQUARDT; LI, 2018; NIELSEN; MADSEN; ENGBERG, 2017; ROUSHAM; UNICOMB; ISLAM, 2018; SAID *et al.*, 2017; SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016; WEESE *et al.*, 2015; WISTRAND-YUEN; ANDERSSON; BERG, 2018; XU *et al.*, 2018), sendo incluída como uma das dez principais ameaças globais à saúde em 2019 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2019), e um dos seis principais problemas emergentes pelo Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA) (ANYANWU; JAJA; NWOB, 2020).

Em um panorama mundial, atualmente, 700 mil pessoas morrem ao ano devido às bactérias resistentes aos antimicrobianos e estima-se que poderão chegar a 10 milhões em 2050, o que ultrapassaria as mortes atribuídas ao câncer, hoje considerada a maior causa de morte no mundo (8,2 milhões de óbitos/ano) (BOOTON *et al.*, 2021; BURNHAM *et al.*, 2018; HUTCHINGS; TRUMAN; WILKINSON, 2019; JANSEN; KNIRSCH; ANDERSON, 2018; LEITE-MARTINS *et al.*, 2015; MARQUARDT; LI, 2018; NEVES *et al.*, 2019). Além disso, prevê-se que o impacto econômico decorrente atinja a marca de 100 trilhões de dólares entre os anos de 2016 e 2050 (ANVISA, 2017a; BLAIR *et al.*, 2015; O'NEILL, 2016).

O uso excessivo e inadequado de antimicrobianos na comunidade, medicina humana e veterinária, pecuária, agricultura e aquicultura tem contribuído para pressão seletiva na microbiota normal intestinal e ambiental, favorecendo significativamente surgimento de novos clones apresentando perfis de resistência (FOUNOU; FOUNOU;

ESSACK, 2016; IMPERIAL; IBANA, 2016; WISTRAND-YUEN; ANDERSSON; BERG, 2018), mesmo quando utilizados em pequenas concentrações (FANG *et al.*, 2018; SUN *et al.*, 2018; WISTRAND-YUEN; ANDERSSON; BERG, 2018).

A resistência adquirida aos antimicrobianos é resultado de um processo evolutivo pelo qual os microrganismos se adaptam aos antimicrobianos utilizando vários mecanismos, incluindo a transferência horizontal de genes, plasmídeos, transposons, elementos integrativos e conjugativos ou outros elementos móveis que conferem resistência e que podem ser trocados por contato direto, via poeira, aerossóis ou alimentos (ANVISA, 2015; ANYANWU; JAJA; NWOBI, 2020; CLOECKAERT; ZYGMUNT; DOUBLET, 2017; DAMBORG *et al.*, 2016; IMPERIAL; IBANA, 2016; LEITE-MARTINS *et al.*, 2015; SCHWARZ; LOEFFLER; KADLEC, 2017; WEESE *et al.*, 2015). Além disso, há variadas evidências apontando que elementos genéticos móveis que conferem resistência microbiana e que são de grande relevância nas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) podem ser transferidos entre microrganismos colonizadores e patógenos de seres humanos e animais em diferentes ambientes, proporcionando múltiplas rotas de transmissão, inclusive por meio da cadeia alimentar e meio ambiente (ANYANWU; JAJA; NWOBI, 2020; FANG *et al.*, 2018; FOUNOU *et al.*, 2018; HOLMES *et al.*, 2016; WU *et al.*, 2018a). Dessa maneira, tanto humanos quanto animais podem carrear e servir como reservatórios de bactérias resistentes, sem apresentar sinais ou sintomas de infecção (IMPERIAL; IBANA, 2016; LEITE-MARTINS *et al.*, 2015).

Embora as principais consequências sejam mais evidentes no cenário clínico, a emergência e disseminação de resistência acontece principalmente na microbiota ambiental, incluindo ambientes comunitários, entretanto ainda há uma profunda escassez de informações quanto a fármacos e classes de medicamentos específicos que produzem maior risco (LEITE-MARTINS *et al.*, 2015; LOPES *et al.*, 2021; MCEWEN; COLLIGNON, 2018). Em 2018, Wu *et al.* (2018b) demonstraram a possibilidade de disseminação de genes de resistência aos antimicrobianos mediada por aves selvagens, por meio de um estudo realizado em Chengdu, Sichuan, na China. Outro estudo, realizado na mesma região da China por Fang *et al.* (2018), mostrou a disseminação de marcadores de resistência e bactérias patogênicas da criação de suínos confinados para os córregos circundantes e solos para fins agrícolas. Além disso, foi sugerido por Pulss *et al.* (2018), em um estudo de análise



clonal realizado na Alemanha, que a disseminação ocorre não apenas na pecuária e agricultura, mas também em animais de companhia e clínicas veterinárias. No Brasil, Melo *et al.* (2018) mostraram que os animais de estimação podem ser considerados reservatórios significativos de bactérias multirresistentes.

Nas últimas décadas, tem sido observado um aumento substancial na aquisição de animais de companhia a nível mundial (DAMBORG *et al.*, 2016). Dados publicados pela *Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals* (RSPCA) apontam que os países Argentina (66%), México (64%) e Brasil (58%) possuem as maiores porcentagens de proprietários de cães, enquanto que Rússia (57%), França (41%) e os Estados Unidos da América (EUA) (39%), de gatos (AUSTRALIAN PET POPULATION, 2016).

Em um panorama nacional, de acordo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019, divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estima-se que a população de cães e gatos em domicílios brasileiros situa-se em torno de 55,1 e 24,7 milhões, respectivamente, o que representam quase 48 milhões de residências brasileiras abrigando cães e gatos, sendo 46,1% desses domicílios com pelo menos um cão e 19,3%, ao menos, um gato (ABINPET, 2020; IBGE, 2019). Com base nos dados expostos, percebe-se que o Brasil ocupa o quarto lugar quanto ao número de cães e gatos entre todos os países (ABINPET, 2020). Uma vez que, o número de crianças com até 13 anos é cerca de 35 milhões, pode-se sugerir que no Brasil existem mais cães de estimação do que crianças. Além disso, observa-se que a taxa anual de crescimento de animais domiciliados é maior (cerca de 3%) do que a taxa anual de crescimento da população humana brasileira (cerca de 1%) (IBGE, 2019).

De acordo com a Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação (ABINPET), o companheirismo é citado como o principal motivo para inicialmente adquirir um cão ou gato (ABINPET, 2015) e estudos realizados nos EUA e em países europeus mostraram que o grau de apego está associado à atribuição de emoções aos animais de companhia (SU; KODA; MARTENS, 2018).

Diante disso, percebe-se que as relações/interações entre seres humanos e animais de estimação/companhia, estão cada dia mais estreitas, principalmente devido ao caráter afetivo, sendo, para alguns, considerados até “parte da família”, indicando que a relação tem se tornado muito mais pessoal (ARIAS; CARRILHO,

2012; DAMBORG *et al.*, 2016; VAN HERWIJNEN *et al.*, 2018). Uma pesquisa realizada nos EUA, com 343 proprietários de cães, mostrou que 48% consideraram o cão como uma criança ou companheiro próximo, e 52% indicaram o cão como "parte da família", resultado que foi semelhante à outro estudo realizado com 14.004 proprietários de cães na Alemanha, em que o cão foi indicado como membro familiar por 93% dos participantes (AUSTRALIAN PET POPULATION, 2016; VAN HERWIJNEN *et al.*, 2018). Esses números corroboram com a ascensão que vem ocorrendo no "mercado pet", sendo atualmente considerado um dos mercados que mais cresce no Brasil (IBGE, 2015).

Contudo, essa estreita relação leva à uma maior dedicação ao bem-estar do animal de estimação e, com isso, à intenção de ajudar o animal à curto prazo e, conseqüentemente, ao uso mais frequente de antimicrobianos (DAMBORG *et al.*, 2016). Porém, animais de estimação sob tratamento com antimicrobianos favorecem fortemente a ocorrência e disseminação de bactérias multirresistentes (HALL *et al.*, 2017), semelhante ao que acontece na clínica humana (DAMBORG *et al.*, 2016; LEITE-MARTINS *et al.*, 2015; MARCHETTI *et al.*, 2021). Sendo assim, essa maior proximidade favorece o compartilhamento frequente da microbiota entre as pessoas e seus cães, oferecendo cada vez mais condições favoráveis para a transmissão por contato direto (feridas, lambidas ou ferimentos físicos) ou indireto por meio de contaminação de ambientes domésticos e domiciliares (DAMBORG *et al.*, 2016; HOFFMANN *et al.*, 2018; MARCHETTI *et al.*, 2021). Isto é particularmente preocupante para antimicrobianos também utilizados na medicina humana, aqueles conhecidos como tratamentos de "último recurso" para infecções potencialmente fatais (HOFFMANN *et al.*, 2018).

Estudos mostraram que bactérias resistentes aos antimicrobianos aprovados para o uso humano, mas não para uso veterinário, são frequentemente transmitidas entre proprietários e animais de companhia, bem como entre animais e seres humanos ocupacionalmente expostos (KÖCK *et al.*, 2018), demonstrando-se uma ampla disseminação clonal de marcadores de resistência (AL-TAWFIQ; LAXMINARAYAN; MENDELSON, 2017; EFSA; ECDC, 2018; KÖCK *et al.*, 2018a; MIRIAM R. FERNANDES *et al.*, 2018; RENDLE; PAGE, 2018; SWEENEY *et al.*, 2018).

A OMS definiu bactérias da ordem *Enterobacterales* como os patógenos que

representam a maior ameaça à saúde humana, pelo aumento da incidência de resistência aos antimicrobianos (HOLMES *et al.*, 2016). As enzimas  $\beta$ -lactamases são exemplos de mecanismos de resistência que as *Enterobacterales* podem apresentar para inativar a ação de vários fármacos antimicrobianos, tendo sido até hoje descritas aproximadamente 500  $\beta$ -lactamases distintas. Dessas, as carbapenemases têm demonstrado maior relevância, devido à alta distribuição clonal e crescente impacto na falha terapêutica (ABRANTES; NOGUEIRA, 2017).

Desde a introdução da terceira geração de cefalosporinas no início dos anos 80, bactérias produtoras  $\beta$ -lactamases de Espectro Estendido (ESBL) rapidamente surgiram em práticas humanas e veterinárias, limitando significativamente as opções terapêuticas em algumas condições clínicas (KHALIFA *et al.*, 2021; ROUSHAM; UNICOMB; ISLAM, 2018).

Os antimicrobianos carbapenêmicos são uma opção terapêutica usada para infecções graves causadas por bacilos Gram-negativos (BGN) pertencentes à ordem *Enterobacterales* na clínica humana e são frequentemente considerados agentes de última escolha (KUCHIBIRO *et al.*, 2018). Nas últimas décadas houve uma incidência mundial crescente de *Enterobacterales* Resistentes aos Carbapenêmicos (CRE) (SENCZYNA *et al.*, 2019), sendo estes cada vez mais detectados a partir de fontes ambientais, alimentares e animais, incluindo suínos, aves, gado bovino, marisco, cães, gatos, cavalos, aves de estimação, andorinhas, javalis, cegonha selvagem, gaivotas e papagaios negros (ECDC, 2018a).

Mais preocupante tem sido a propagação mundial de bactérias produtoras de carbapenemases e a confirmação da transmissão entre humano-humano e humano-animal, como as enzimas *Verona-Integron-Encoded-Metallo- $\beta$ -lactamases* (VIM), *Klebsiella pneumoniae carbapenemases* (KPC), *New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamases* (NDM), *Carbapenem-Hydrolysing-Oxacillinases* (OXA) e *Imipenem- Carbapenemases* (IMP) (GOMES DE PAULA *et al.*, 2016; HANSEN, 2021; KÖCK *et al.*, 2018; SENCZYNA *et al.*, 2019). Fernandes *et al.* (2018), em um estudo realizado em São Paulo, Brasil, recuperaram isolados de *Pseudomonas aeruginosa* produtores de carbapenemase (VIM-2) de um cão infectado, seu proprietário e ambiente doméstico e sugeriram a transmissão zoonotológica desse microrganismo após a investigação genômica.

Diante da dificuldade de tratamento frente a presença dessas

carbapenemases, a ocorrência das CRE resultou no aumento do uso da colistina, antibiótico peptídico pertencente à família das polimixinas, considerado um dos últimos fármacos eficazes para o tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas (LIU *et al.*, 2016; SUN *et al.*, 2017). O delicado equilíbrio entre a necessidade clínica e a prevenção da emergência de resistência foi ainda mais comprometido pelo uso agrícola de antimicrobianos humanos, reconhecendo-se que alguns países têm usado ativamente a colistina em animais de produção (FOUNOU *et al.*, 2018).

Em particular, até muito recentemente, pensava-se que a resistência adquirida à colistina era limitada a mutações cromossômicas e era essencialmente intransferível (EMA, 2013; MCEWEN; COLLIGNON, 2018). Entretanto, em novembro de 2015, Liu *et al.* (2016) relataram a ocorrência do primeiro mecanismo de resistência à polimixina mediada por plasmídeo, denominado *Mobile Colistin Resistance (mcr-1)*, em isolados de *Escherichia coli* obtidos de animais, alimentos e infecções da corrente sanguínea na China (LIU *et al.*, 2016; MCEWEN; COLLIGNON, 2018).

A rápida emergência e disseminação de genes e bactérias resistentes entre humanos, animais e o meio ambiente em escala global (ROUSHAM; UNICOMB; ISLAM, 2018) despertaram a necessidade de uma ação mundial na luta contra a resistência microbiana (LIU *et al.*, 2016; LIU; LIU, 2018; MENDELSON; HAMER, 2018). Em maio de 2015, a OMS adotou um plano de ação global para esse fim (WHO, 2015). A partir de então, várias ações nacionais e internacionais estão sendo coordenadas por meio da aliança tripartite envolvendo a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO), a Organização Mundial da Saúde Animal (OIE), além da própria OMS, objetivando um trabalho multissetorial para assegurar a vigilância, monitoramento e implementação de políticas abrangentes nos domínios humano, animal e ambiental (ESSACK, 2018; FAO; OIE; WHO, 2017; MARQUARDT; LI, 2018). Contudo, ainda há uma escassez generalizada de pesquisas avaliando a interrelação dos setores da saúde humana, veterinária e meio ambiente (ESSACK, 2018; FAO; OIE; WHO, 2017; MENDELSON *et al.*, 2018; WU *et al.*, 2018a).

As zoonoses bacterianas transmitidas dos animais para os humanos são uma área ainda bastante negligenciada e existem poucos relatos sobre a prevalência de resistência microbiana em populações de animais em todo o mundo (HARADA *et al.*,

2017). Alguns dados indicam que o uso de antimicrobianos para fins terapêuticos e de incentivo à produtividade em várias espécies animais contribui para o incremento da resistência microbiana entre patógenos de animais e de humanos, mas há uma profunda escassez de informações quanto a fármacos e classes de medicamentos específicos que produzem maior risco (SENCZYNA *et al.*, 2019). Com base no conceito *One Health* (Saúde Única), a integralidade das saúdes humana, animal e ambiental são vitais para o controle de zoonoses (CUNNINGHAM; DASZAK; WOOD, 2017).

Sendo assim, ressalta-se a importância da avaliação de marcadores de resistência e associação clonal a fim de investigar os determinantes genéticos envolvidos na transmissão de elementos móveis entre animais e humanos considerando seus âmbitos ambientais. Mediante o exposto, visto a crescente ameaça à saúde humana causada por bactérias multirresistentes associadas aos animais e ao meio ambiente, nota-se a importância de se investigar a epidemiologia dessa população microbiana para oportunizar medidas de prevenção e controle, corroborando com a abordagem *One Health*. Portanto, uma vez que o estudo da população animal de uma região constitui recurso de grande valia ao conhecimento das principais características das espécies estudadas, torna-se relevante a proposição e realização de estudos que investiguem o perfil de resistência bacteriana dos animais atendidos em clínicas veterinárias, do ambiente onde esses animais habitam e a relação clonal com a microbiota de humanos, através de métodos microbiológicos e genéticos para melhor definir o escopo e transmissão desses marcadores de resistência.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o perfil de resistência microbiana e os marcadores moleculares de bactérias isoladas de animais de companhia e dos humanos expostos em uma mesma região geográfica.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Traçar um perfil epidemiológico dos microrganismos isolados em amostras clínicas de cães e gatos e dos respectivos humanos expostos a eles;
- Investigar a presença das famílias de genes *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>TEM</sub> e *bla*<sub>CTX-M</sub> (*bla*<sub>CTX-M-1</sub>, *bla*<sub>CTX-M-2</sub>, *bla*<sub>CTX-M-8</sub> e *bla*<sub>CTX-M-9</sub>) em isolados clínicos de *Enterobacterales* e bacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose (BGNNF) com perfil fenotípico positivo para ESBL;
- Avaliar a associação entre a ocorrência das famílias de genes *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>TEM</sub> e *bla*<sub>CTX-M</sub> (*bla*<sub>CTX-M-1</sub>, *bla*<sub>CTX-M-2</sub>, *bla*<sub>CTX-M-8</sub> e *bla*<sub>CTX-M-9</sub>) e a resistência fenotípica aos antimicrobianos da classe das cefalosporinas em isolados clínicos de *Enterobacterales* de origem animal;
- Verificar a presença dos genes *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-4* e *mcr-5* em isolados clínicos de bacilos Gram-negativos com perfil fenotípico resistente à polimixina;
- Investigar a presença das famílias de genes codificantes de carbapenemases *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>NDM-1</sub>, *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>SPM</sub>, *bla*<sub>OXA-23-like</sub>, *bla*<sub>OXA-24-like</sub>, *bla*<sub>OXA48-like</sub>, *bla*<sub>OXA-51-like</sub>, *bla*<sub>OXA-58-like</sub> e *bla*<sub>OXA-143-like</sub> em isolados clínicos de bacilos Gram-negativo com perfil fenotípico resistente aos antimicrobianos carbapenêmicos;
- Verificar a semelhança entre os perfis genotípicos encontrados nos animais e respectivos humanos contactantes.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 ABORDAGEM ONE HEALTH

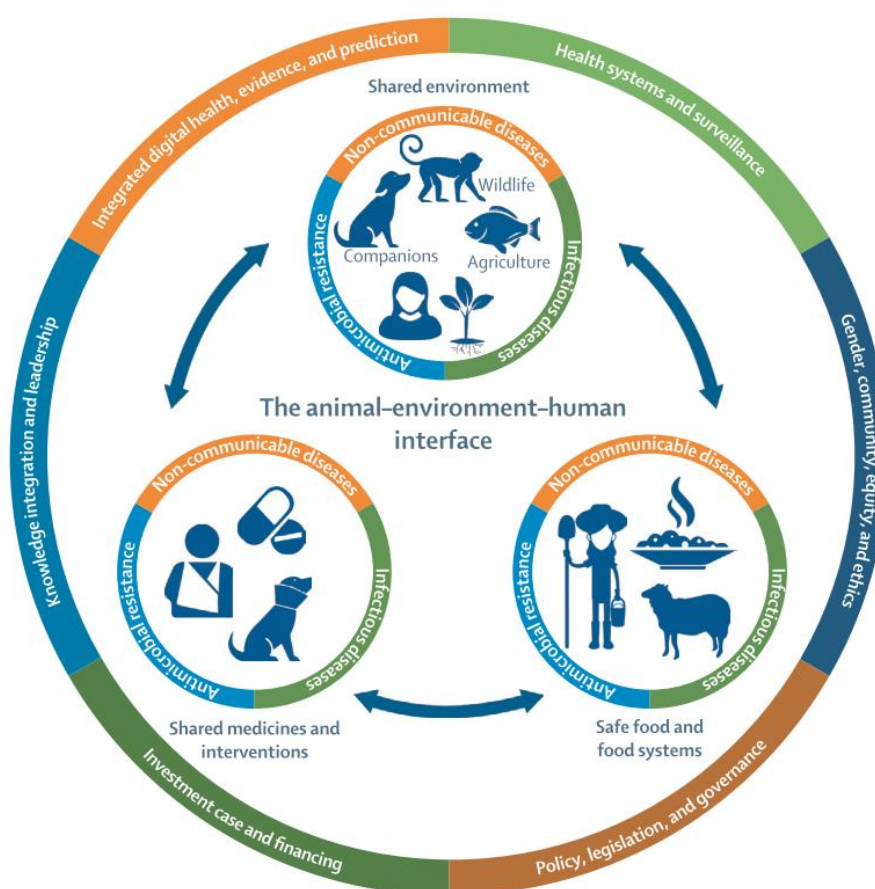
A evolução e sustentação de nosso planeta dependem de uma relação simbiótica entre humanos, animais e o ambiente no qual compartilhamos - nós estamos interligados (AMUASI *et al.*, 2020; DASZAK; CUNNINGHAM; HYATT, 2001; DESTOUMIEUX-GARZÓN *et al.*, 2018; ZINSSTAG *et al.*, 2015). Entretanto, desde o século passado pôde-se observar um domínio humano sobre a biosfera, manifestando-se através de alterações nos ecossistemas, inovações tecnológicas, urbanização, industrialização e globalização (AMUASI *et al.*, 2020; MACKENZIE; JEGGO, 2019; TAYLOR; LATHAM; WOOLHOUSE, 2001). Essa trajetória de desenvolvimento levou à avanços sem precedentes na saúde humana, porém, ao mesmo tempo foi observada uma vulnerabilidade cada vez maior dos humanos aos desafios contemporâneos de saúde global, como doenças infecciosas emergentes e reemergentes (AMUASI *et al.*, 2020; CUNNINGHAM; DASZAK; WOOD, 2017; DASZAK; CUNNINGHAM; HYATT, 2001; JONES *et al.*, 2008; KARESH *et al.*, 2012; KLOHE *et al.*, 2019; MACKENZIE; JEGGO, 2019), conforme demonstrado pela pandemia de coronavírus (COVID-19) (AMUASI *et al.*, 2020); gripe aviária, epidemias virais de Ebola e Zika (DESTOUMIEUX-GARZÓN *et al.*, 2018); aumento da resistência microbiana (AMUASI *et al.*, 2020; MCEWEN; COLLIGNON, 2018; PRESTINACI; PEZZOTTI; PANTOSTI, 2015) e o fardo crescente de doenças não transmissíveis (AMUASI *et al.*, 2020; KYU *et al.*, 2018). Além disso, esses desafios foram ainda mais impactados pela mudança climática, pobreza, conflitos, migrações populacionais e problemas de saúde pública (AMUASI *et al.*, 2020; BUTLER, 2012).

Sendo assim, o aparente domínio da espécie humana trouxe uma enorme responsabilidade e, levando em consideração a complexa interconexão e interdependência de todas as espécies vivas e do meio ambiente, na busca para garantir a saúde e a existência da humanidade, surgiu o conceito de *One Health* (AMUASI *et al.*, 2020; DAVIS *et al.*, 2017; DESTOUMIEUX-GARZÓN *et al.*, 2018; ZINSSTAG *et al.*, 2015).

Partindo do conceito *One Medicine*, que defende uma combinação da medicina humana e veterinária em resposta às zoonoses e do conceito *One World - One Health*,

que representa a ligação entre a doença, animais e a saúde pública, criou-se o *One Health*, que além de integrar os dois primeiros conceitos, incorpora a saúde de todo o ecossistema (Figura 1) (AMUASI *et al.*, 2020; DESTOUMIEUX-GARZÓN *et al.*, 2018; EVANS; LEIGHTON, 2014; ZINSSTAG *et al.*, 2015). Portanto, o *One Health* engloba uma abordagem colaborativa e multidisciplinar que ultrapassa as fronteiras da saúde animal, humana e ambiental para compreender a ecologia de cada zoonose emergente, a fim de realizar uma avaliação de risco e desenvolver planos de respostas e controles (BUTLER, 2012; CUNNINGHAM; DASZAK; WOOD, 2017; MACKENZIE; JEGGO, 2019). Dessa maneira, a característica mais nova e, portanto, que define o conceito de *One Health* do século XXI é seu foco nos processos ecológicos e nos fatores ambientais como determinantes-chave da saúde humana e animal. Assim, esse conceito repousa tanto na história intelectual da filosofia, da ciência e da ecologia quanto na medicina veterinária e humana (EVANS; LEIGHTON, 2014).

Figura 1 - *One Health*: uma abordagem holística, transdisciplinar e multissetorial da saúde



Fonte: Amuasi *et al.* (2020).



Nesse contexto, a abordagem *One Health* pode ser definida como um conjunto de ações e estratégias nacionais e internacionais coordenadas por meio da aliança tripartite envolvendo a FAO, a OIE e OMS, voltadas para a expansão da comunicação e colaboração interdisciplinar em temas que relacionam a saúde humana, a saúde animal e o meio ambiente (CUNNINGHAM; DASZAK; WOOD, 2017; DAVIS *et al.*, 2017).

### 3.1.1 *One Health*: Relação saúde-humano-animal

A saúde humana e veterinária estão profundamente interligadas (ZINSSTAG *et al.*, 2015). Nesse contexto, pôde-se destacar, ao longo da história, que existiram três pontos chaves de interseção relacionando humano-animal e saúde-medicina: (i) os animais foram usados no desenvolvimento da anatomia e fisiologia para o melhor entendimento do corpo humano; (ii) os animais foram estudados e comparados com humanos a fim de elaborar as relações entre eles e (iii) a teoria e a prática usadas em modelos animais atraíram a atenção dos médicos humanos, como uma base para o desenvolvimento de procedimentos na medicina humana. Essas conexões e percepções de grandes similaridades entre as espécies foram identificados em civilizações muito ancestrais e figuram um pensamento da Grécia antiga, que exerceu uma poderosa influência no ocidente até o século XVII (GORDON; SCHWABE, 2010; ZINSSTAG *et al.*, 2015).

Aristóteles (384 a.C. - 322 a.C.) teve uma grande importância na definição desses pontos chaves, uma vez que foi ele quem introduziu o conceito de “Medicina comparada” por meio do estudo das características comuns entre diferentes espécies, incluindo humanos e outros mamíferos e sua relação com a doença. Esses escritos foram publicados nos livros da série *Historia Animalium* (EVANS; LEIGHTON, 2014; WEAR, 2008; ZINSSTAG *et al.*, 2015). Nesse contexto, outro personagem que se mostrou importante foi italiano Giovanni Maria Lancisi (1654-1720), um epidemiologista, médico e veterinário que escreveu sobre o importante papel que o meio ambiente desempenha na disseminação de doenças entre humanos e animais (EVANS; LEIGHTON, 2014; LANCISI, 1964; ZINSSTAG *et al.*, 2015). Além disso, no século XIX, com o advento da patologia celular, cientistas como Rudolf Virchow (1821-1902) desenvolveram um forte interesse em vincular a medicina humana e veterinária

como uma forma de “medicina comparativa” baseada na descoberta de processos semelhantes de doenças entre essas espécies (EVANS; LEIGHTON, 2014; ZINSSTAG *et al.*, 2015). Esse pensamento médico integrado foi transmitido à América do Norte pelo aluno de Virchow, o canadense William Osler (1849-1919) referido até hoje como o “pai da medicina moderna” (CUSHING, 1942; DAVIS *et al.*, 2017; EVANS; LEIGHTON, 2014; ZINSSTAG *et al.*, 2015).

Esse breve contexto histórico demonstra que as origens do *One Health* remontam a séculos e se baseiam na dependência mútua de humanos e animais e no reconhecimento de que eles compartilham não apenas o mesmo ambiente, mas também muitas doenças infecciosas (MCEWEN; COLLIGNON, 2018).

Mais de 60% das doenças infecciosas são transmitidas direta ou indiretamente de animais para humanos e vice-versa (TADESSE; MULATU, 2018; ZINSSTAG *et al.*, 2015). De 1980 até agora, já foram identificadas mais de 87 novas doenças infecciosas emergentes zoonóticas e/ou transmitidas por vetores (TADESSE; MULATU, 2018). Estima-se que até 75% das doenças infecciosas humanas emergentes ou reemergentes foram transmitidas entre humanos e animais (MCEWEN; COLLIGNON, 2018). Além disso, mundialmente, é estimado que as zoonoses sejam responsáveis por 2,5 bilhões de casos de doenças e 2,7 milhões de mortes a cada ano (CDC, 2020).

Considerando a perspectiva *One Health*, para o melhor reconhecimento das diferentes dimensões da interface humano-animal, foi elencado três “esferas” principais como pontos de partida para investigação, sendo: (i) o compartilhamento de ambientes; (ii) os sistemas e recursos alimentares e (iii) o compartilhamento de medicamentos e diagnósticos (AMUASI *et al.*, 2020; KLOHE *et al.*, 2019). Sendo assim, para entender a transmissão de doenças infecciosas entre humanos e animais, a fim de avaliar as melhores intervenções, requer uma compreensão dos processos ecológicos e demográficos de ambas as espécies, bem como o ambiente em que vivem e dos patógenos que circulam entre eles (ZINSSTAG *et al.*, 2015).

### 3.1.2 *One Health*: Relação humano-animais de companhia

Nas últimas décadas, os animais de estimação (principalmente cães e gatos) assumiram uma importância cada vez maior na vida dos humanos (HALSBY *et al.*,

2014). Eles compartilham um ambiente comum entre os humanos e ganharam um status importante como “animais de estimação” em uma sociedade moderna e urbanizada (AMUASI *et al.*, 2020; OVERGAAUW *et al.*, 2020).

Um animal de estimação ou de companhia é definido por um animal que vive dentro ou ao redor da casa e é alimentado e cuidado por humanos (OVERGAAUW *et al.*, 2020). Desde meados do século 20, eles estão sendo cada vez mais considerados como “membros da família”; e às vezes, até como substitutos de crianças. (CHOMEL, 2014; DAY, 2016; MCNICHOLAS *et al.*, 2005).

Dessa maneira, esses animais são expostos a ambientes fechados, em contato físico muito próximo com seus donos, entretanto, existem várias doenças infecciosas zoonóticas, infecção causadas por vírus, bactérias, parasitas e fungos, bem como, por bactérias resistentes, que podem ser compartilhadas direta ou indiretamente a partir dessas espécies, evidenciando que os animais de companhia devem ser considerados sentinelas importantes (OVERGAAUW *et al.*, 2020).

Diante o exposto, em 2010, a *The World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA) criou um comitê denominado *One Health Committee* com a missão de garantir a inclusão dos animais de companhia na abordagem *One Health*, considerando, nesse contexto, três pontos importantes: (i) o vínculo humano-animal; (ii) a medicina comparativa e translacional e (iii) doenças infecciosas e zoonóticas (DAY, 2016; OVERGAAUW *et al.*, 2020).

Nesse sentido, os animais de companhia podem ser fontes potenciais de patógenos, incluindo aqueles comumente considerados nosocomiais, que podem se espalhar para os humanos (DALTON *et al.*, 2020).

O trato gastrointestinal humano consiste em um “lar” de grande variedade de microrganismos, conhecidos como microbiota, a qual possui uma influência relevante na saúde e nas doenças (DENG; SWANSON, 2015; KATES *et al.*, 2020). Essa microbiota pode sofrer uma grande variação interpessoal devido a fatores tanto endógenos quanto exógenos. Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente em elencar quais fatores ambientais influenciam e alteram a composição da microbiota ao longo da vida humana, sendo um dos fatores de grande relevância, a exposição à animais de estimação (KATES *et al.*, 2020). Sendo assim, a exposição e contato próximo com animais domésticos pode ser considerado um fator exógeno para essa modulação (DALTON *et al.*, 2020; HALSBY *et al.*, 2014; KATES *et al.*, 2020;

OVERGAAUW *et al.*, 2020; ZINSSTAG *et al.*, 2015). Dessa maneira, os animais de companhia podem influenciar nos microrganismos que circulam entre a comunidade e ambientes hospitalares, servindo como vetores de microrganismos, inclusive aos associados às IRAS, uma vez que os hospitais podem servir como incubadores de uma microbiota dinâmica provinda da comunidade em geral, que inclui tanto os humanos, quanto os animais associados (DALTON *et al.*, 2020).

### 3.2 INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (IRAS)

As IRAS são considerados os eventos adversos mais frequentes e ameaçadores à segurança dos pacientes a nível mundial, sendo considerado um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo reconhecido pela OMS (ALLEGRANZI *et al.*, 2011; ANVISA, 2017b; BARROS *et al.*, 2012; SOUSA *et al.*, 2017; ZEHURI; SLOB, 2018).

O Ministério da Saúde (MS), na Portaria nº 2.616 de 12/05/1998, define IRAS como qualquer infecção adquirida após a admissão do paciente no serviço de saúde, manifestada após 48 horas da admissão ou antes desse período quando relacionada a procedimentos invasivos, podendo ainda se manifestar após a alta, quando associada a cirurgias ou a procedimentos invasivos (BRASIL, 1998). Portanto, trata-se de qualquer infecção adquirida por um indivíduo seja em instituições hospitalares, atendimentos ambulatoriais na modalidade de hospital dia ou domiciliar e que possa estar associada a algum procedimento assistencial, seja ele terapêutico ou diagnóstico (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Segundo a OMS, as IRAS estão entre as maiores causas de morte e aumento da morbidade entre os pacientes e cerca de 16 a 37 pessoas contraem infecções a cada 1.000 pacientes atendidos (WHO, 2016). Estima-se que nos EUA, anualmente, ocorram cerca de 1,7 milhões de IRAS com registro acima de 90.000 óbitos (ALVIM; SANTOS, 2017; ALVIM; COUTO; GAZZINELLI, 2019). Já na Europa, cerca 4,1 milhões de indivíduos adquirem IRAS por ano nos serviços de saúde com 110 mil mortes/ano associadas direta ou indiretamente a estas infecções (ECDC, 2018b). No Brasil, os dados sobre IRAS ainda são pouco documentados, devido à consolidação reduzida das informações por diversos hospitais, o que dificulta o conhecimento da extensão do problema no país (SOUZA *et al.*, 2015a). Entretanto, alguns estudos

mostram uma prevalência de IRAS de 15% nos hospitais (ALLEGIANZI *et al.*, 2011; ALVIM; COUTO; GAZZINELLI, 2019) apontando que entre 5 e 15% dos pacientes internados em hospitais terciários adquirem alguma infecção relacionada à assistência (ALVIM; SANTOS, 2017). Já os dados da ANVISA relatam uma taxa média de IRAS de 9%, com uma letalidade de 14,35% (BRASIL, 2017).

Uma infecção caracterizada como IRAS cresce, em média, 5 a 10 dias ao período de internação (SERRA-BURRIEL *et al.*, 2020; ZEHURI; SLOB, 2018). Considerando-se a ocorrência de 800 mil casos de infecções hospitalares por ano e uma estimativa de 5 dias adicionais de internação por paciente, contabiliza-se 4 milhões de dias de internação atribuídos à infecção adquirida nos hospitais brasileiros (ZEHURI; SLOB, 2018). Além disso, os gastos relacionados a procedimentos diagnósticos e terapêuticos das IRAS fazem com que o custo seja cerca de três vezes maior que o custo dos pacientes sem infecção (BARROS *et al.*, 2012).

O alto risco de mortalidade relacionada às IRAS pode ser agravado quando associado a realização de procedimentos invasivos (uso de cateteres venosos centrais, sondas vesicais de demora e ventilação mecânica) e terapêuticos (uso de imunossupressores e antimicrobianos de amplo espectro de ação), bem como, gravidade da doença de base que acomete o paciente, sítio da infecção, terapia inadequada e à sensibilidade diminuída dos microrganismos aos antimicrobianos (SOUZA *et al.*, 2015b; ZEHURI; SLOB, 2018). Dentre esses fatores, destaca-se o alto impacto da resistência microbiana como fator complicador (CASSINI *et al.*, 2019; MORRIS; CERCEO, 2020; SERRA-BURRIEL *et al.*, 2020)

Infecções causadas por bactérias resistentes a múltiplas classes de antimicrobianos são uma realidade cada vez mais comum em todos os âmbitos de saúde, sendo um tema diretamente relacionado com o monitoramento e vigilâncias de IRAS (ANVISA, 2013). Cerca de 70% das IRAS são causadas por microrganismos resistentes a um ou mais antimicrobianos, o que justifica a associação das IRAS com a resistência microbiana (ALVIM; SANTOS, 2017) e à disseminação de bactérias resistentes associadas (CASSINI *et al.*, 2016; SOBOLEWSKA *et al.*, 2018).

### 3.3 ANTIMICROBIANOS

Os antimicrobianos pertencem a uma das classes de medicamentos mais

prescritos em todo mundo (ABUSHAHEEN *et al.*, 2020; SAWA; KOOGUCHI; MORIYAMA, 2020).

No Brasil, a taxa de consumo é de 22,8 doses diárias definidas (DDD) por cada mil habitantes, a maior entre os países americanos com dados disponíveis; seguido por Bolívia (19,57); Paraguai (19,38); Canadá (17,05); Costa Rica (14,18) e Peru (10,26) (WHO, 2018).

Os fármacos com ação microbiana incluem os antimicrobianos, antifúngicos, antiprotozoários e antivirais e são utilizados para prevenir ou tratar infecções em humanos, animais e plantas (GOODMAN & GILMAN'S, 2015; HARDIE, 2020; WHO, 2001). Os antimicrobianos são compostos naturais ou sintéticos que podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano (ABUSHAHEEN *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2020).

Os antimicrobianos de origem natural e seus derivados semi-sintéticos compreendem a maioria dos antimicrobianos em uso clínico e podem ser classificados em  $\beta$ -lactâmicos, tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos, peptídicos cíclicos (glicopeptídeos, lipodepsipeptídeos), estreptograminas, lincosamidas, cloranfenicol, rifamicinas, entre outros. Já os antimicrobianos de origem sintética são classificados em sulfonamidas, fluoroquinolonas e oxazolidinonas (LIMA *et al.*, 2020). Esses fármacos agem por mecanismos distintos levando a alterações em níveis metabólicos. Dessa maneira, a classificação de um antibiótico baseia-se na classe e espectro de microrganismos que ele destrói; nos processos bioquímicos nos quais ele interfere e na estrutura química de seu farmacóforo (GOODMAN; GILMAN, 2005) e podem ser categorizados de acordo com seu principal mecanismo de ação (ABUSHAHEEN *et al.*, 2020; RANG *et al.*, 2012), conforme pode ser visualizado na Figura 2.

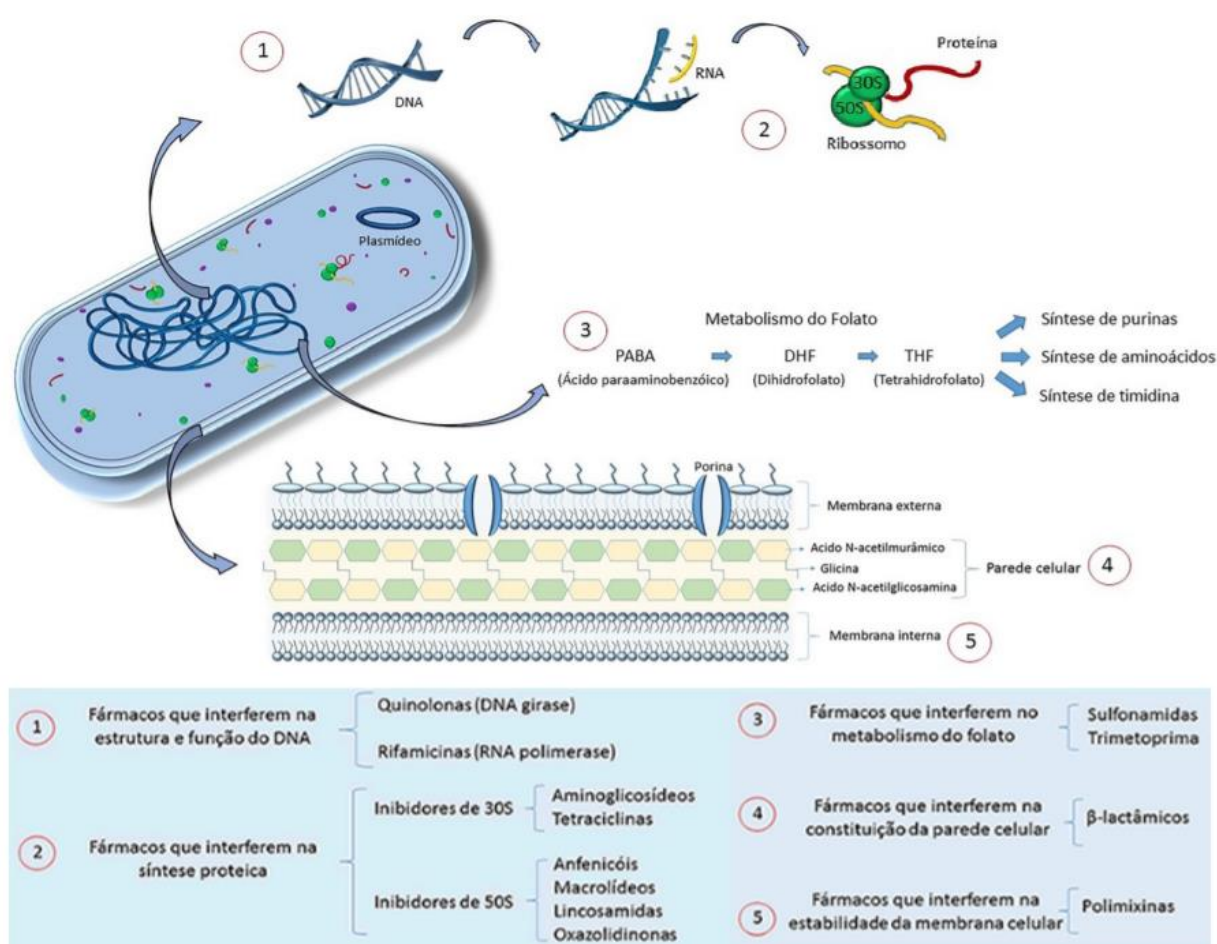
A descoberta e a comercialização do primeiro antibiótico  $\beta$ -lactâmico (Penicilina G) foi um marco simbólico da quimioterapia moderna. Desde então, vários outros antimicrobianos foram introduzidos na terapia, revolucionando o tratamento de infecções bacterianas (LIMA *et al.*, 2020) (Figura 3).

Dentre todos os antimicrobianos disponíveis, a escolha do fármaco mais apropriado requer o conhecimento da identificação do microrganismo; sensibilidade do microrganismo em relação ao fármaco; local da infecção; fatores fisiológicos ligados ao paciente; segurança do fármaco e do custo do tratamento (GOODMAN;

GILMAN, 2005).

Alguns antimicrobianos são reservados exclusivamente para uso humano, já outros são limitados ao uso veterinário, no entanto, a grande maioria são usados tanto em humanos quanto em animais, incluindo mamíferos domésticos, pássaros, peixes e crustáceos de criação, entre outros. Dentre eles, os pertencentes aos  $\beta$ -lactâmicos recebem destaque (MCEWEN; COLLIGNON, 2018).

Figura 2 - Resumo dos mecanismos de ação dos principais agentes antimicrobianos sobre a célula bacteriana



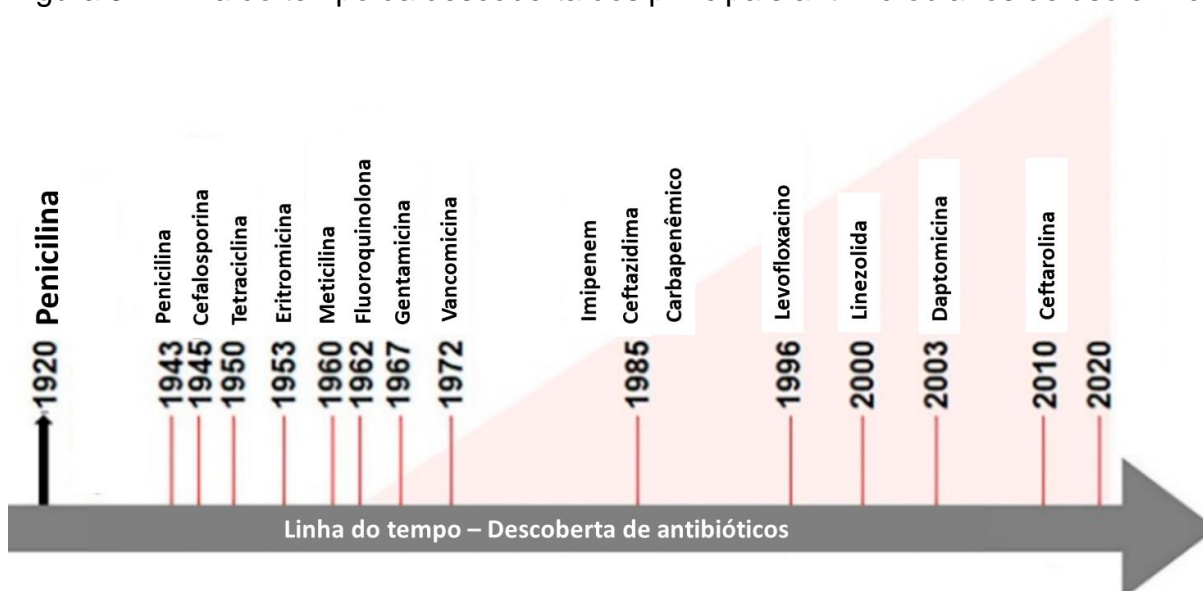
Fonte: Nogueira *et al.* (2016).

Os antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos são os agentes antibacterianos mais frequentemente prescritos no ambiente hospitalar e comunitário, devido à sua segurança, eficácia e amplitude do espectro de atividade, (BUSH; BRADFORD, 2019; ROSA *et al.*, 2021), sendo considerados os mais importantes de todos os tempos (ZANGO *et al.*, 2019) e responsáveis por quase 65% do uso de antimicrobianos

(GHARAVI *et al.*, 2021).

Esses fármacos são quimicamente caracterizados pela presença de um anel  $\beta$ -lactâmico, que têm sua ação ao ligarem covalentemente a proteínas ligadoras de penicilina (PBPs *Penicillin-Binding Proteins*), fazendo com que sua estrutura seja modificada e sua ação, impedida. As PBPs têm papel essencial na síntese da parede celular bacteriana, pois promovem a ligação cruzada das cadeias de peptidoglicano e dessa maneira, ao impedir a ação das PBPs, os  $\beta$ -lactâmicos impedem a formação da parede celular, levando a lise bacteriana (BUSH; BRADFORD, 2019; ROSA *et al.*, 2021; SUÁREZ; GUDIOL, 2009).

Figura 3 - Linha do tempo da descoberta dos principais antimicrobianos de uso clínico

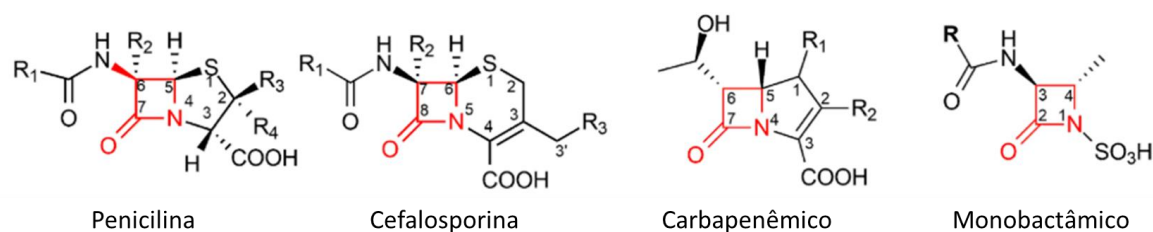


Fonte: Adaptado de Kumar; Arnipalli e Ziouzenkova (2020).

Apesar de compartilharem uma estrutura e um mecanismo de ação em comum, os  $\beta$ -lactâmicos são divididos em diferentes grupos de acordo com seus diferentes espectros de ação e estruturas químicas adicionais. Estes diferentes grupos são classificados como penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos (Figura 4), além dos inibidores das  $\beta$ -lactamases, como o ácido clavulânico, que também possuem igualmente a estrutura base (ROSA *et al.*, 2021; SUÁREZ; GUDIOL, 2009). As pequenas diferenças de estrutura química dentro de cada grupo são responsáveis por modificar o espectro de ação e a afinidade por determinados receptores (SUÁREZ; GUDIOL, 2009).



Figura 4 - Estrutura química central dos diferentes tipos de  $\beta$ -lactâmicos



Fonte: Adaptado de ROSA *et al* (2021).

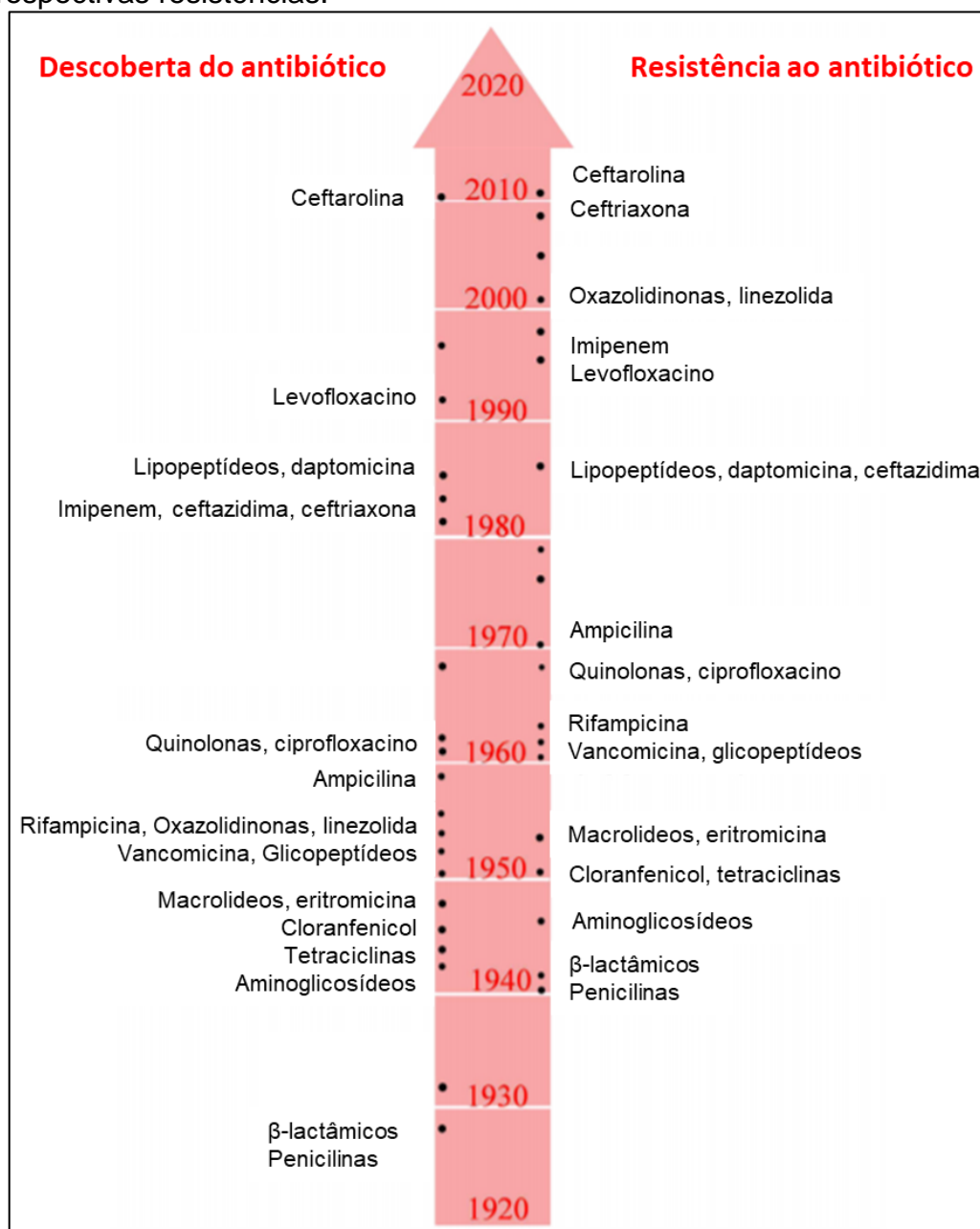
Infelizmente, a administração das várias classes de antimicrobianos, em especial aos  $\beta$ -lactâmicos, em humanos, animais e agropecuária, muitas vezes em doses subterapêuticas e por períodos prolongados de tempo, favoreceram a seleção de microrganismos resistentes, levando à limitação das opções terapêuticas frente às infecções (HUTCHINGS; TRUMAN; WILKINSON, 2019; MCEWEN; COLLIGNON, 2018; ZANGO *et al.*, 2019).

### 3.4 RESISTÊNCIA MICROBIANA

Em uma entrevista de 1945 ao *The New York Times*, Alexander Fleming, que ganhou o Prêmio Nobel naquele ano por sua descoberta da penicilina, advertiu que o uso indevido da droga poderia resultar na seleção de bactérias resistentes. (HARDIE, 2020; ROSENBLATT-FARRELL, 2009). Conforme a previsão, o uso empírico, indiscriminado e irracional dessas substâncias tornou-se um fator exponencialmente perigoso para o desenvolvimento e disseminação da resistência microbiana (ABUSHAHEEN *et al.*, 2020; CDC, 2019). Desde a introdução da penicilina no mercado, observou-se o reconhecimento de resistência paralelamente à descoberta de novos antimicrobianos (CDC, 2019) (Figura 5), sendo que atualmente, já foram documentados mecanismos de resistência à todos os antimicrobianos até então desenvolvidos (CDC, 2019; DAHAL; CHAUDHARY, 2018).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é definida como a capacidade dos microrganismos crescerem frente a exposição de substâncias microbianas destinadas a inibir o seu crescimento (ABUSHAHEEN *et al.*, 2020; DU *et al.*, 2018).

Figura 5 - Linha do tempo comparando o ano da descoberta dos antimicrobianos e suas respectivas resistências.

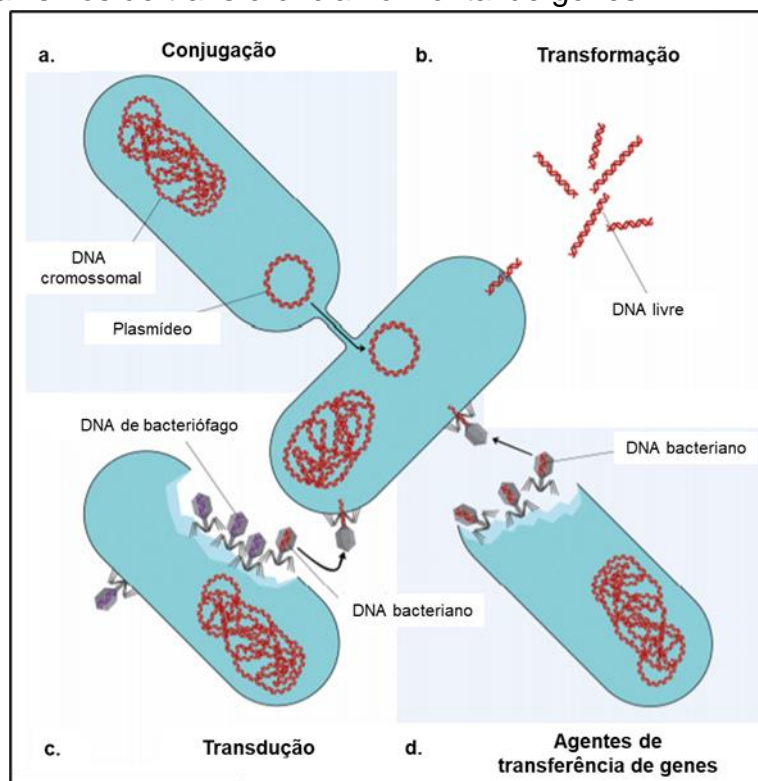


Fonte: Adaptado de Dahal e Chaudhary (2018).

Pode ocorrer de maneira intrínseca (quando codificada por um gene universalmente encontrado no genoma da espécie e cuja expressão independe da exposição prévia a antimicrobianos) ou adquirida (mediada pela aquisição de novo material genético móvel ou por mutações esporádicas de genes intrínsecos). Quando adquirida, as bactérias incorporam esta informação no seu genoma passando a informação às células-filhas conferindo a capacidade de adaptação para tornarem-se resistentes a determinados antimicrobianos após entrarem em contato com os

mesmos (ALAM *et al.*, 2019; HOLLENBECK; RICE, 2012). Em elementos genéticos móveis, como plasmídeos, os genes podem ser herdados e/ou adquiridos e dessa maneira, a transferência horizontal de genes permite com que resistência a antimicrobianos ocorra entre diferentes espécies de bactérias (ALAM *et al.*, 2019) (Figura 6).

Figura 6 - Mecanismos de transferência horizontal de genes



**a.** A conjugação é um processo no qual o DNA é transferido da célula doadora para a célula receptora via pili da superfície celular. **b.** A transformação é a absorção, integração e expressão funcional de fragmentos nus de DNA extracelular. **c.** Na transdução, bacteriófagos podem transferir DNA bacteriano de uma célula doadora previamente infectada para uma célula receptora. **d.** Agentes de transferência de genes são partículas do tipo bacteriófago que carregam pedaços aleatórios do genoma da célula produtora. Fonte: Adaptado de Von Wintersdorff *et al.* (2016).

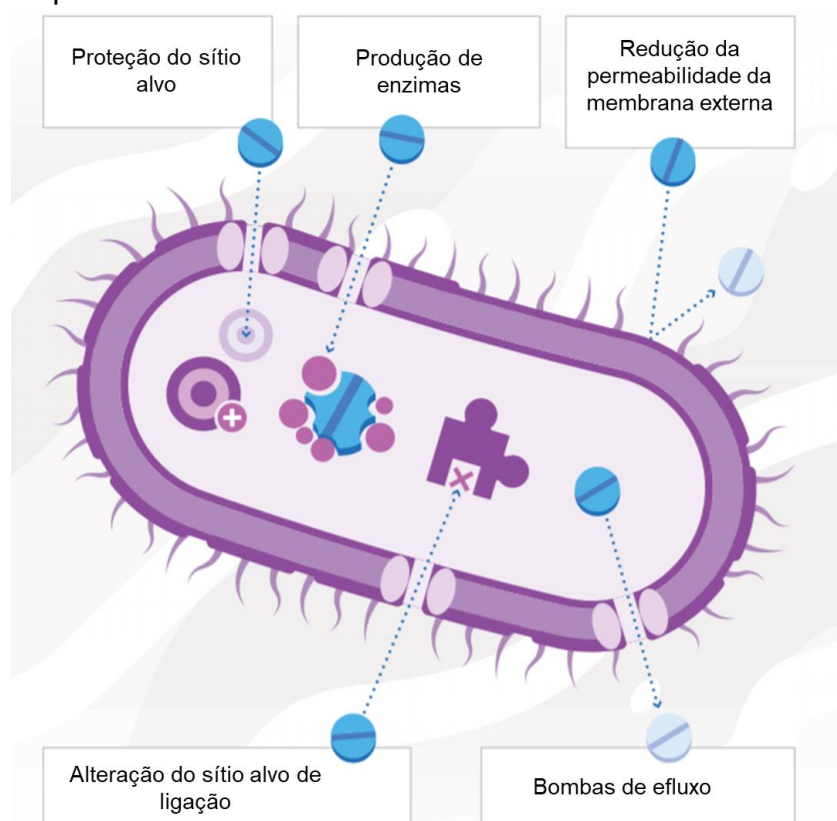
#### 3.4.1 Mecanismos de resistência aos antimicrobianos

Ao longo de anos de evolução, as bactérias desenvolveram mecanismos sofisticados e complexos para lidar com agentes estressores e pressões ambientais, a fim de sobreviver nos ambientes mais hostis, incluindo o corpo humano (MUNITA; ARIAS, 2016). Neste contexto, a resistência bacteriana aos antimicrobianos consiste

em séries de mecanismos de adaptação que permitem ao microrganismo resistir aos efeitos nocivos ou letais dos fármacos aos quais estão sendo expostos (ABUSHAHEEN *et al.*, 2020).

A resposta dos microrganismos frente à presença dos antimicrobianos difere quanto aos mecanismos de ação de cada fármaco (LOUREIRO *et al.*, 2016). Entretanto, existem vários mecanismos que se enquadram em quatro grupos principais, sendo eles, bombas de efluxo; redução da permeabilidade da membrana externa; proteção/alteração do sítio alvo (de ligação) do antibiótico e produção de enzimas que degradam ou modificam antimicrobianos (Figura 7) (BLAIR *et al.*, 2015).

Figura 7 - Principais mecanismos de resistência aos antimicrobianos



Fonte: Adaptado de CDC (2019).

#### 3.4.1.1 *Bombas de efluxo*

As bombas de efluxo são proteínas de membranas altamente conservadas que exportam os antimicrobianos para o meio extracelular, mantendo as concentrações intracelulares em baixos níveis, sendo considerado um mecanismo de resistência que

afeta todas as classes de antimicrobianos (COSTA; JUNIOR, 2017). Podem ser detectadas tanto em bactérias Gram-positivas quanto Gram-negativas e estar associadas a um número significativo de genes que codificam para diferentes transportadores de antimicrobianos (ALCALDE-RICO *et al.*, 2016). Esse mecanismo parece mediar a resistência bacteriana aos antimicrobianos em diferentes níveis (ALCALDE-RICO *et al.*, 2016; DU *et al.*, 2018). Algumas bombas de efluxo podem ser constitutivamente expressas em níveis baixos e contribuir para a resistência intrínseca, ou ser superexpressas e permitir níveis mais altos de resistência (DU *et al.*, 2018).

Além disso, estudos apontam que as bombas de efluxo são de extrema importância na comunicação intercelular, permitindo sistemas de sinalização que promovem respostas específicas no organismo alvo - fenômeno conhecido como "Quorum-Sensing" (QS) (DU *et al.*, 2018). Dessa maneira, o QS permite estabelecer um programa genético cooperativo de toda a população microbiana para aumentar a sua eficácia na expressão de fatores de virulência e colonização à determinado ambiente (ALCALDE-RICO *et al.*, 2016). Sendo assim, as bombas de efluxo são necessárias para a colonização e disseminação de muitas bactérias patogênicas durante a infecção do hospedeiro podendo também, auxiliar na expulsão das defesas inatas do hospedeiro, uma vez que essa comunicação celular pode ocorrer entre procariotos e eucariotos (DU *et al.*, 2018).

#### 3.4.1.2 *Alteração da permeabilidade da membrana externa*

As bactérias Gram-negativas, diferentemente das Gram-positivas, possuem intrinsecamente uma membrana externa permeável com uma alta proporção de lipopolissacarídeo (LPS) na constituição de sua parede celular (FERREIRA; KASSON, 2019). A permeabilidade dessa membrana reside na presença de proteínas específicas denominadas porinas ou "OMPs" (*Outer Membrane Proteins*) que estabelecem canais específicos pelos quais a maioria dos antimicrobianos podem passar para o espaço periplasmático e, em seguida, para o interior da célula. As bactérias possuem a capacidade de modular essa permeabilidade da membrana externa por alterações na estrutura das porinas ou pela perda dessas proteínas, resultando em permeabilidade mais seletiva ou até mesmo impermeabilidade aos

antimicrobianos (BLAIR *et al.*, 2015; FERREIRA; KASSON, 2019; MUNITA; ARIAS, 2016). Dessa maneira, a membrana externa atua como a primeira linha de defesa contra a entrada de múltiplos compostos tóxicos, incluindo vários agentes antimicrobianos. A permeabilidade limitada é responsável pela resistência intrínseca dos bacilos Gram-negativo à penicilina, eritromicina, clindamicina e vancomicina e pela resistência de *Pseudomonas aeruginosa* ao trimetoprim (BLAIR *et al.*, 2015; MUNITA; ARIAS, 2016).

#### 3.4.1.3 *Alteração do sítio alvo de ligação do antibiótico*

Uma estratégia comum para as bactérias desenvolverem resistência microbiana é evitar a ação do antibiótico, interferindo no local alvo. Para conseguir isso, as bactérias desenvolveram táticas diferentes, incluindo a proteção do alvo (impedindo o antibiótico de atingir seu local de ligação) e modificações no local do alvo que resultam em menor afinidade pela molécula do antibiótico (MUNITA; ARIAS, 2016).

Embora alguns dos determinantes genéticos que codificam proteínas que mediam a proteção do alvo tenham sido encontrados no cromossomo bacteriano, a maioria dos genes clinicamente relevantes envolvidos nesse mecanismo de resistência é realizada por elementos genéticos móveis. Exemplos de fármacos afetados por esse mecanismo incluem tetraciclina, fluoroquinolonas e ácido fusídico (LAMBERT, 2005).

#### 3.4.1.4 *Produção de enzimas que degradam ou modificam antimicrobianos*

Uma das estratégias bacterianas mais bem sucedidas para enfrentar a presença dos antimicrobianos, tanto em Gram-negativas quanto em Gram-positivas, consiste na produção de enzimas que são capazes de inativar o fármaco pela adição de estruturas químicas específicas, resultando na incapacidade da interação do antibiótico com seu sítio alvo (MUNITA; ARIAS, 2016).

Vários tipos de enzimas já foram descritos e as reações bioquímicas catalíticas mais frequentes incluem acetilação, fosforilação e adenilação. Entretanto, independentemente do tipo da reação bioquímica, o efeito resultante está

frequentemente relacionado ao impedimento estérico que leva a uma diminuição da afinidade do antibiótico pelo seu alvo, resultando em concentrações inibitórias mínimas (CIM) mais altas (ABUSHAHEEN *et al.*, 2020; MUNITA; ARIAS, 2016).

As principais enzimas que degradam antimicrobianos são denominadas  $\beta$ -lactamases e constituem o principal mecanismo associado à resistência aos antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos (ABUSHAHEEN *et al.*, 2020; SAWA; KOOGUCHI; MORIYAMA, 2020; SILVA; LINCOPAN, 2012).

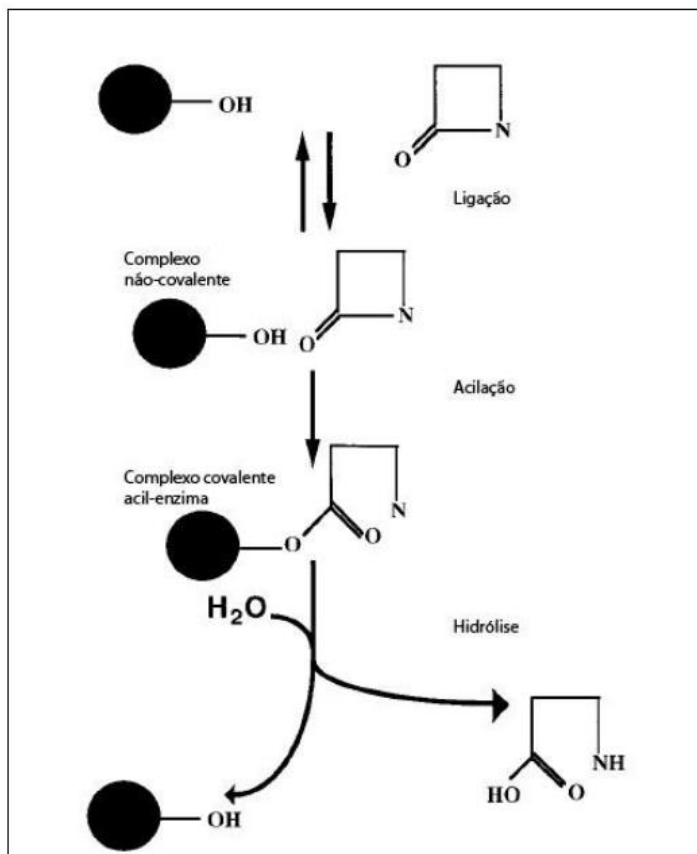
#### 3.4.1.5 $\beta$ -lactamases

Os antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos têm sido amplamente usados como agentes terapêuticos nos últimos 70 anos, resultando no surgimento de uma abundância de enzimas do tipo  $\beta$ -lactamases (BUSH; BRADFORD, 2020). A hidrólise de antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos por enzimas  $\beta$ -lactamases consiste no principal mecanismo de resistência aos bacilos Gram-negativos de importância clínica, constituindo uma das famílias de enzimas mais estudadas (BUSH; BRADFORD, 2019). São enzimas versáteis que possuem uma gama limitada de estruturas moleculares e podem ser encontradas em uma diversidade de espécies bacterianas (BUSH, 2018). Foram designadas pelo Comitê de Nomenclatura Internacional em Bioquímica (*Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry*) como enzimas que hidrolisam amidas, amidinas ou outras pontes de carbono (C) e nitrogênio (N), clivando as amidas cíclicas do anel  $\beta$ -lactâmico (LIVERMORE, 1995). Possuem um grau de parentesco estrutural com as PBPs que as permite ligar, acilar, hidrolisar e inativar os  $\beta$ -lactâmicos (BABIC; HUJER; BONOMO, 2006). Algumas  $\beta$ -lactamases utilizam o íon zinco para hidrolizar o anel  $\beta$ -lactâmico, entretanto, a maioria delas agem via éster de serina (Figura 8) (LIVERMORE, 1995).

As  $\beta$ -lactamases são codificadas por genes denominados “*bla*” ( $\beta$ -lactamases), que podem estar presentes tanto no cromossomo bacteriano quanto em plasmídeos. Sendo assim, a expressão desses genes pode ser continuamente ativada ou induzida pela presença de  $\beta$ -lactâmicos. A atividade das  $\beta$ -lactamases e sua capacidade de conferir resistência a um determinado antimicrobiano dependem da localização da  $\beta$ -lactamase, da quantidade produzida, das condições do meio para atividade enzimática e também da velocidade (cinética) com que degrada o antimicrobiano

(LIVERMORE, 1995, 2009).

Figura 8 - Mecanismo de ação das  $\beta$ -lactamases com serina no sítio ativo



Primeiramente, a enzima associa-se de forma não covalente ao anel  $\beta$ -lactâmico do antimicrobiano. Então, o radical hidroxila, livre do resíduo de serina presente no sítio ativo da enzima, ataca o anel  $\beta$ -lactâmico, formando uma ligação covalente acil-éster. A hidrólise do éster formado libera a enzima ativa e os antimicrobianos hidrolisados e inativos. No caso das metalo- $\beta$ -lactamases ( $M\beta L$ ), o ataque ao anel  $\beta$ -lactâmico é feito pelo zinco presente no sítio ativo da enzima. Fonte: Adaptado de Livermore (1995).

#### 3.4.1.6 Classificação das $\beta$ -lactamases

Desde 1960, várias tentativas já foram realizadas para tentar categorizar as  $\beta$ -lactamases em virtude da sua ampla diversidade (BUSH; BRADFORD, 2020), entretanto, até o presente momento, essa classificação envolve duas abordagens principais (SAWA; KOOGUCHI; MORIYAMA, 2020). A primeira delas é a classificação proposta por Ambler (1980) que tem base na estrutura molecular das enzimas  $\beta$ -lactamases (sequências de nucleotídeos e aminoácidos) e a segunda, definida por



BUSH (1989) que as categoriza pelas respectivas características bioquímicas e funcionais. Na segunda abordagem são levadas em consideração critérios como perfil dos substratos, capacidade de inibição da enzima, velocidade de hidrólise ( $V_{max}$ ), afinidade pelo substrato ( $K_m$ ), ponto isoelétrico (pI), composição de aminoácidos e peso molecular (BUSH, 1989a).

Na classificação de Ambler as  $\beta$ -lactamases são divididas em quatro classes denominadas A, B, C e D, sendo que as classes A, C e D hidrolisam o anel  $\beta$ -lactâmico pela serina presente na sua composição proteica, enquanto que a classe B (M $\beta$ L) utiliza o íon zinco para essa reação (AMBLER, 1980; SAWA; KOOGUCHI; MORIYAMA, 2020). Já na classificação funcional de Bush, as  $\beta$ -lactamases são divididas em grupos de 1 a 3 que diferem quanto a sua afinidade pelo substrato e pela inativação diante de inibidores específicos, sendo a classificação de Bush a mais utilizada (BUSH, 1989b, 1989a; BUSH; JACOBY; MEDEIROS, 1995; SAWA; KOOGUCHI; MORIYAMA, 2020).

A classificação de Bush pode ser correlacionada com a de Ambler e dessa maneira, o grupo 1 compreende as cefalosporinases (classe C de Ambler) que são codificadas nos cromossomos de muitas *Enterobacterales* e alguns outros microrganismos (SAWA; KOOGUCHI; MORIYAMA, 2020). São mais ativas contra cefalosporinas que benzilpenicilina, sendo ativas também contra cefamicinas (cefotixina) e geralmente, resistentes à inibição por ácido clavulânico. No subgrupo 1c estão variantes com maior atividade contra ceftazidima e outros oximino- $\beta$ -lactâmicos como resultado de mutações. Essas variantes foram denominadas  $\beta$ -lactamases AmpC de espectro ampliado (BUSH; JACOBY, 2010).

O grupo 2 representa o maior grupo de  $\beta$ -lactamases e é composto pelas serina  $\beta$ -lactamases (classes A e D de Ambler). O subgrupo 2a corresponde às penicilinases, predominante em cocos Gram-positivo e com espectro de hidrólise limitado. Essas penicilinases são inibidas por ácido clavulânico e podem ser cromossômicas ou codificadas em plasmídeos. O subgrupo 2b corresponde às  $\beta$ -lactamases que hidrolisam penicilinas e cefalosporinas, são fortemente inibidas por ácido clavulânico e mediadas por plasmídeos. O subgrupo 2be compreende as ESBLs, enzimas de amplo espectro, pois possuem atividade contra as penicilinas e cefalosporinas do subgrupo 2b e, além disso, hidrolisam um ou mais oximino- $\beta$ -lactâmico, como a ceftazidima, cefotaxima e aztreonam, entretanto, se mostram sensíveis à inibição por

ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam, avibactam, relebactam e vaborbactam (BUSH; BRADFORD, 2019, 2020; BUSH; JACOBY, 2010; DANTAS PALMEIRA *et al.*, 2020; DOI; IOVLEVA; BONOMO, 2017; WU *et al.*, 2018a). O subgrupo 2br é composto por  $\beta$ -lactamases resistentes ao ácido clavulânico e inibidores relacionados, tendo portanto, um espectro de ação restrito. Já o subgrupo 2ber possuem amplo espectro sendo composto pelas enzimas que adquiriram resistência aos inibidores de  $\beta$ -lactamases (BABIC; HUJER; BONOMO, 2006). As enzimas do subgrupo 2c são caracterizadas por sua capacidade de hidrolisar carbenicilina ou ticarcilina tão rapidamente quanto benzilpenicilina, enquanto que a cloxacilina ou oxacilina são hidrolisadas a taxas inferiores a metade da observada para benzilpenicilina, porém, podem ser inibidas por ácido clavulânico ou tazobactam. O subgrupo 2ce compreende as  $\beta$ -lactamases com ação contra cefepime e cefpiroma (BUSH; JACOBY, 2010).

No subgrupo 2d estão as  $\beta$ -lactamases conhecidas como enzimas oxacilinases (OXA) que possuem capacidade de hidrolisar cloxacilina ou oxacilina melhor que a benzilpenicilina. No subgrupo 2de estão as OXAs com um espectro ampliado, que inclui ação contra oximino- $\beta$ -lactâmicos, mas com sensibilidade aos carbapenêmicos. Já no subgrupo 2df estão as OXA que hidrolisam carbapenêmicos e que foram divididas em nove grupos de acordo com a homologia de aminoácidos (BUSH; JACOBY, 2010).

O subgrupo 2e corresponde às cefalosporinases que possuem a capacidade de hidrolisar cefalosporinas de amplo espectro e são inibidas por ácido clavulânico e tazobactam. O subgrupo 2f representa carbapenemases da classe molecular A (Ambler) e são melhor inibidas pelo tazobactam do que pelo ácido clavulânico (BUSH; JACOBY, 2010).

O grupo 3 é composto pelas M $\beta$ LS, que diferem estruturalmente das outras  $\beta$ -lactamases pela presença de um íon de zinco no sítio ativo. As M $\beta$ LS têm uma fraca afinidade pelos monobactâmicos e não são inibidas pelo ácido clavulânico ou tazobactam. Entretanto, são inibidas por quelantes de íons metálicos, tais como ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). Podem ser subdivididos com base na estrutura em subclasses B1, B2 e B3, ou com base na função em subgrupos 3a, 3b e 3c. Devido à similaridade o grupo 3c foi incluído no 3a pelos autores da classificação atual (BUSH; JACOBY, 2010). O resumo da classificação das  $\beta$ -lactamases pode ser visualizado na Figura 9.

Até o momento, vários tipos de  $\beta$ -lactamases foram já foram documentadas e relatadas em diversos microrganismos, tais como penicilinases, Cefalosporinases (AmpC),  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBLs) e Carbapenemases. Dentre elas destacam-se as ESBL e carbapenemases (GHARAVI *et al.*, 2021).

Figura 9 - Classificação das  $\beta$ -lactamases

Bush & Jacoby, 2010	Classe molecular	Substratos enzimáticos preferenciais	Inibição por inibidores de $\beta$ -lactamases		Enzimas Representativas
			AC. CLAV.	EDTA	
1	C	Cefalosporinas	Não	Não	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX – 1, MIR -1
1e	C	Cefalosporinas	Não	Não	GC1, CMY-37
2a	A	Penicilinas	Sim	Não	PC1
2b	A	Penicilinas e cefalosporinas	Sim	Não	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Cefalosporinas de espectro estendido e monobactâmicos	Sim	Não	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	Penicilinas	Não	Não	TEM-30, SHV-10
2ber	A	Cefalosporinas de espectro estendido e monobactâmicos	Não	Não	TEM-50
2c	A	Carbenicilinas	Sim	Não	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Carbenicilinas, Cefepima	Sim	Não	RTG-4
2d	D	Cloxacilina	Variável	Não	OXA-1 a OXA-10
2de	D	Cefalosporinas de espectro estendido	Variável	Não	OXA-11, OXA-15
2df	D	Carbapenêmicos	Variável	Não	OXA-23, OXA-48
2e	A	Cefalosporinas de espectro estendido	Sim	Não	CepA
2f	A	Carbapenêmicos	Variável	não	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B	Carbapenêmicos	Não	Sim	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
3b	B	Carbapenêmicos	Não	Sim	ChpA, Sfh-1

Classificação de Ambler (1980); AC. CLAV: Ácido clavulânico; EDTA: Ácido etileno diamino tetracético. Fonte: Adaptado de Bush e Jacoby (2010).

### 3.4.2 Padrões de resistência microbiana

Muitas definições diferentes para estavam sendo usadas na literatura médica para caracterizar os diferentes padrões de resistência encontrados em bactérias com resistência fenotípica aos antimicrobianos associados à assistência médica (MAGIORAKOS *et al.*, 2012). Essa variabilidade resulta em uma dificuldade na comparação confiável dos dados de vigilância para microrganismos com resistência a

vários antimicrobianos, levando a uma compreensão incompleta da extensão do problema da resistência microbiana pela comunidade médica (COHEN *et al.*, 2008).

Dessa maneira, foi realizada uma iniciativa conjunta por um grupo de especialistas juntamente com o Centro Europeu de Prevenção e Controle das Doenças (ECDC) e Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) a fim de criar uma terminologia internacional padronizada para descrever os perfis de resistência associados à elementos genéticos móveis em bactérias frequentemente responsáveis pelas IRAS (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp.) e com tendência à resistência a vários medicamentos. A partir de então, o perfil de resistência apresentado por uma determinada espécie bacteriana tem dado origem a critérios interpretativos de Multirresistência (MDR), Resistência Extensiva (XDR) e Pan-resistência (PDR). A MDR se define quando uma espécie apresenta resistência a antimicrobianos pertencentes a três ou mais diferentes classes de antimicrobianos. Já, uma espécie bacteriana com perfil XDR pode apresentar sensibilidade apenas a antimicrobianos pertencentes no máximo a duas classes; enquanto que uma espécie bacteriana PDR pode apresentar resistência a todos os agentes antibacterianos pertencentes às diferentes classes (MAGIORAKOS *et al.*, 2012).

### 3.5 RESISTÊNCIA MICROBIANA: PERSPECTIVA *ONE HEALTH*

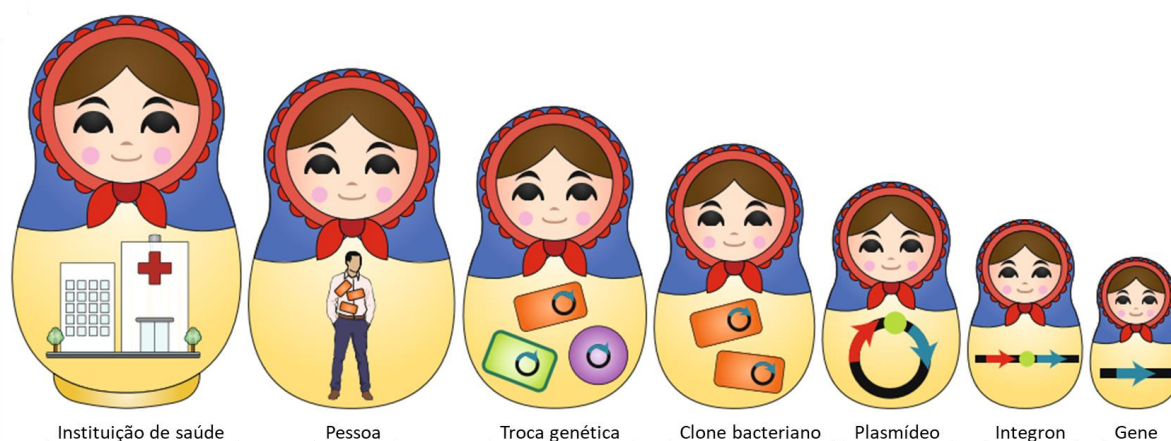
Dentre todas as áreas nas quais a abordagem *One Health* se mostra necessária e importante, as mais relevantes incluem o combate à resistência aos antimicrobianos, o controle de zoonoses e a segurança alimentar (ROUSHAM; UNICOMB; ISLAM, 2018). Sendo assim, a resistência microbiana não pode mais ser tratada simplesmente estudando o problema nas instituições de saúde, uma vez que a maioria dos ecossistemas contribui para o surgimento, aquisição e disseminação de microrganismos multirresistentes (HERNANDO-AMADO *et al.*, 2019).

Os genes de resistência tiveram origem em microrganismos ambientais, não clinicamente relevantes e evoluíram por milhões de anos para desempenhar diferentes e diversas funções metabólicas. Como exemplo, as bombas de efluxo, que compõe um dos mecanismos de resistência aos antimicrobianos, também desempenham papéis primários para sobrevivência microbiana, que incluem

resistência a compostos tóxicos presentes na rizosfera, desintoxicação de compostos endógenos, tráfico intercelular, entre outros. Ou seja, os determinantes de resistência que foram transferidos para patógenos humanos após a introdução de antimicrobianos para fins terapêuticos estavam presentes, anteriormente, em microrganismos ambientais (BAQUERO; ALVAREZ-ORTEGA; MARTINEZ, 2009; HERNANDO-AMADO *et al.*, 2019; PAL *et al.*, 2016). A transmissão de resistência é um processo hierárquico que envolve várias etapas, nas quais os diferentes elementos envolvidos influenciam uns aos outros, podendo ser comparados com “uma boneca russa” (CAUDELL *et al.*, 2018; HERNANDO-AMADO *et al.*, 2019) (Figura 10).

O primeiro requisito para a transferência de um gene de resistência é que tanto o doador quanto o receptor compartilhem o mesmo habitat. Entretanto, no caso de bactérias patogênicas, os patógenos não precisam coexistir diretamente com o doador de origem, porque uma cadeia de microrganismos pode ligar o doador ao receptor (BAQUERO; ALVAREZ-ORTEGA; MARTINEZ, 2009; MARTÍNEZ, 2012; POKHAREL; SHRESTHA; ADHIKARI, 2020).

Figura 10 - Representação da transmissão de resistência microbiana



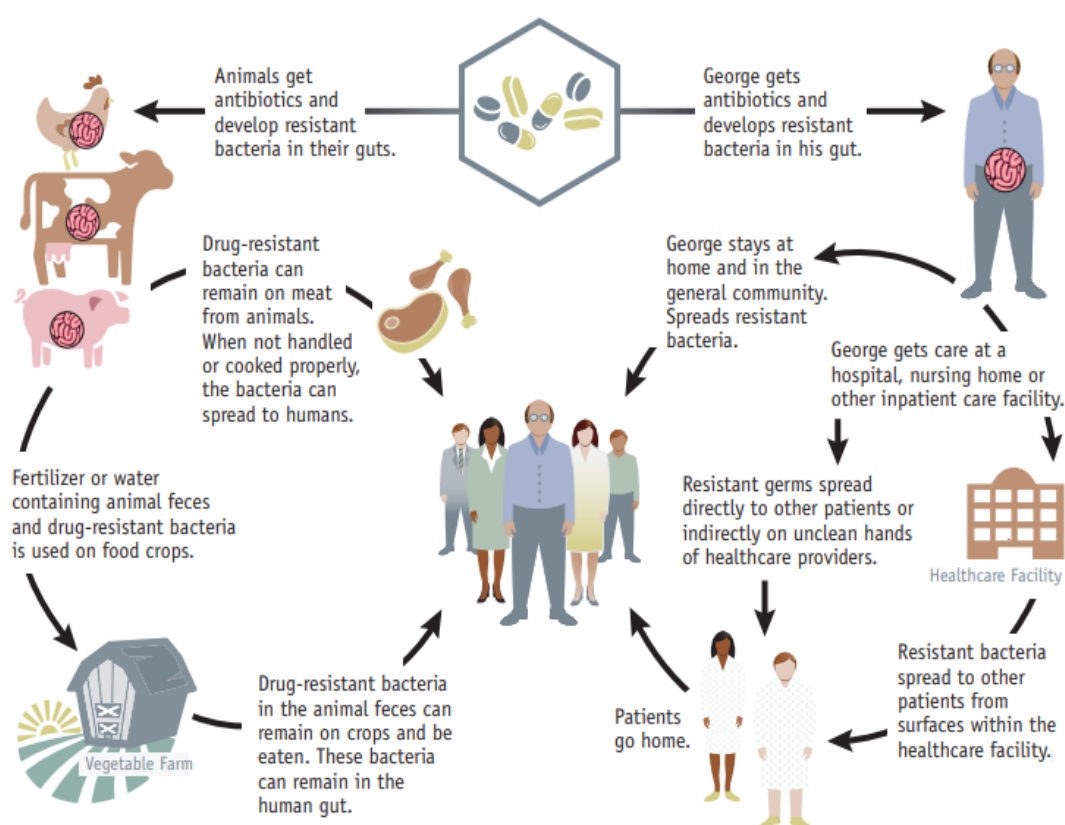
Os genes de resistência são recrutados por integrons e outros elementos móveis, que por sua vez, podem ser adquiridos de outros microrganismos, pelo mesmo mecanismo. Os clones desses genes podem ser trocados entre microrganismos que circulam em ambientes que possuem um amplo uso de antimicrobianos (hospitais) para ambientes onde não há uso de antimicrobianos. Assim, o processo de transmissão é um mecanismo que facilita a evolução dos traços de resistência.

Fonte: Adaptado de HERNANDO-AMADO *et al* (2019).

Dessa maneira, a resistência microbiana surge como resultado de confluências locais entre bactérias que colonizam diferentes hospedeiros (incluindo humanos e

animais) e seus ambientes compartilhados onde genes de resistência podem ser transferidos de seus hospedeiros originais para patógenos bacterianos (KIM; CHA, 2021). Enquanto os resistomas entre habitats estiverem ligados à filogenia de populações microbianas ao longo de gradientes ecológicos, genes de resistência clinicamente importantes associados a elementos genéticos móveis podem cruzar os limites do habitat (HERNANDO-AMADO *et al.*, 2019; KIM; CHA, 2021). Sendo assim, independentemente de onde os antimicrobianos sejam usados, existem reservatórios de microrganismos resistentes, incluindo o próprio homem e os diversos ambientes relacionados, tais como hospitais, comunidade, animais, ambientes de fazenda e aquicultura, água, solo, vida selvagem e muitos outros nichos ecológicos, contaminados através da poluição por esgoto, resíduos da indústria farmacêutica e escoamento de esterco das fazendas (BOOTON *et al.*, 2021; HOLMES *et al.*, 2016; HUIJBERS *et al.*, 2015). Logo, a saúde de qualquer ecossistema pode afetar a saúde dos outros, incluindo a saúde humana (HERNANDO-AMADO *et al.*, 2019) (Figura 11).

Figura 11 - Representação da interação dos diversos ambientes na disseminação dos microrganismos multirresistentes



Fonte: CDC (2013).

Dessa maneira, embora as pesquisas sobre resistência a antimicrobianos tenham se concentrado principalmente em patógenos bacterianos isolados de infecções ou em ambientes clínicos, é necessário enfatizar a importância de analisar a resistência em ecossistemas não clínicos, uma vez que eles contribuem na primeira etapa para a transferência de genes entre microrganismos (BOOTON *et al.*, 2021; HERNANDO-AMADO *et al.*, 2019; MARTÍNEZ, 2012).

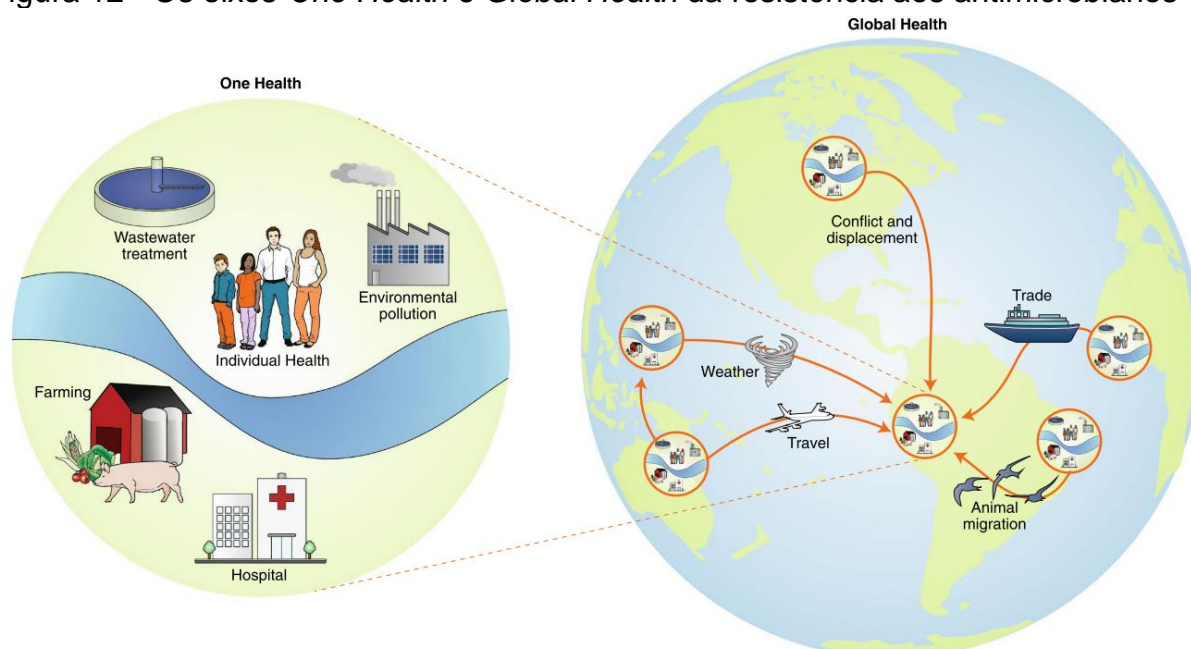
Considerando que os impulsionadores da resistência microbiana incluem o uso e abuso de antimicrobianos nos setores humano, animal e ambiental e que a disseminação de bactérias resistentes e determinantes de resistência ocorrem dentro e entre esses setores ao redor do mundo, torna-se evidente adotar uma abordagem *One Health* para abordar esse problema, uma vez que são necessários esforços colaborativos de vários setores para atingir uma saúde otimizada para pessoas, animais domésticos, vida selvagem, plantas e meio ambiente (BUROW; KÄSBOHRER, 2017; MARTI; VARIATZA; BALCAZAR, 2014; MCEWEN; COLLIGNON, 2018; YADAV; KAPLEY, 2021). Portanto, atualmente, essa questão está vinculada a dois conceitos holísticos, interdisciplinares e complementares, *One Health* e *Global Health*, que vêm atuando para resolver os problemas associados a doenças infecciosas em geral, e em particular, a resistência microbiana, uma vez que ambos se baseiam na ideia de que a saúde humana e a saúde animal são interdependentes, além de estarem ligadas à saúde dos ecossistemas dos quais fazem parte (HERNANDO-AMADO *et al.*, 2019).

Os conceitos de *One Health* e *Global Health* integram conhecimento dos elementos biológicos necessários para a compreensão da evolução da resistência microbiana, incluindo os microrganismos ou vetores envolvidos em sua emergência e disseminação, os organismos hospedeiros (humanos ou animais), os ambientes envolvidos, e as características culturais e socioeconômicas que podem facilitar sua dispersão (Figura 12). Nesse contexto, a abordagem *One Health* se concentra no papel da interconexão de ecossistemas geograficamente próximos, e portanto, aborda o tema em um panorama local. A *Global Health*, aborda as condições globais que facilitam a disseminação mundial e está enraizada na ideia de que esse controle exija uma política mundial que precisa ser planejada com profundo entendimento internacional e intercultural. Dessa maneira, *One Health* pode, ser entendido como uma versão da *Global Health*, e contribui para o entendimento da comunicação entre



os ecossistemas locais e as condições globais que facilitam a disseminação mundial da resistência microbiana (HERNANDO-AMADO *et al.*, 2019). Sendo assim, o intercâmbio global de mercadorias por viajantes humanos, animais migratórios e até mesmo fenômenos naturais como o *El Niño*, podem ampliar a área de intercâmbio entre áreas geográficas. Portanto, existem muitas pontes que promovem a globalização da propagação de genes de resistência, encorajando o aparecimento de comunidades microbianas semelhantes onde quer que os mesmos processos ocorram (HERNANDO-AMADO *et al.*, 2019; MILLS; LEE, 2019).

Figura 12 - Os eixos *One Health* e *Global Health* da resistência aos antimicrobianos



Fonte: HERNANDO-AMADO *et al.* (2019).

### 3.5.1 Resistência microbiana e definição do grupo de bactérias “ESKAPE”

A emergência de bactérias MDR foi acompanhada por um desenvolvimento de antimicrobianos em declínio (MAGIORAKOS *et al.*, 2012; SOMMER *et al.*, 2017). Além disso, estudos epidemiológicos baseados em dados de prevalência e resistência bacteriana associadas a IRAS têm demonstrado que algumas espécies e gêneros bacterianos devem ser considerados uma urgência clínica e epidemiológica (ASOKAN *et al.*, 2019; PLETZER; MANSOUR; HANCOCK, 2018).

Sendo assim, em fevereiro de 2017, para focar e orientar a pesquisa e o desenvolvimento relacionados a novos antimicrobianos, a OMS publicou uma lista de



patógenos para os quais o desenvolvimento de novos antimicrobianos se faz urgentemente necessário (ASOKAN *et al.*, 2019). Dentro desta ampla lista, os patógenos denominados “ESKAPE” (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Enterobacter* spp.) foram designados “status de prioridade” (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Juntamente com *Escherichia coli*, as bactérias ESKAPE multirresistentes causam a maioria das infecções bacterianas com risco de morte em unidades de saúde em todo o mundo (SAVIN *et al.*, 2020). Entretanto, a *E. coli* comensal e as bactérias ESKAPE são geralmente consideradas como não patogênicas (WYRES; HOLT, 2018), visto que a maioria delas (*E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp.) compõe a microbiota dos humanos e animais (CHAMBERS; DELEO, 2009; SAVIN *et al.*, 2020). Em contraste, *Acinetobacter* spp. e *P. aeruginosa* são prevalentes no solo e em ambientes aquáticos, e as informações sobre sua ocorrência natural em animais ou se estão associadas à transmissão de animais para humanos ainda são escassas (SAVIN *et al.*, 2020).

A descarga de *Enterobacterales* produtoras de ESBL e carbapenemases, *Staphylococcus* spp. e *Enterococcus* spp. no meio ambiente (fezes e águas residuais) pode levar ao aumento desses microrganismos no solo, plantas e águas superficiais podendo, portanto, representar um risco para a colonização de humanos (BEN SAID *et al.*, 2015; GOLDSTEIN *et al.*, 2012) animais de estimação (LIU; THUNGRAT; BOOTHE, 2016) e animais de produção (SCHMITHAUSEN *et al.*, 2015). Sendo assim, as bactérias ESKAPE resistentes aos antimicrobianos podem influenciar a composição da microbiota de humanos e animais e contribuir com sua disseminação no meio ambiente (EMEA, 1999; SAVIN *et al.*, 2020).

Considerando o exposto, os principais microrganismos multirresistentes envolvidos tanto em infecções em humanos e animais são: *Staphylococcus* resistentes a metilina (oxacilina) (MRS), VRE, bactérias Gram negativas (*Enterobacterales*, *P. aeruginosa* e *A. baumannii*) produtoras de  $\beta$ -lactamase de espectro estendido (ESBL) e as produtoras de carbapenemases (CDC, 2013).

### 3.5.2 $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL)

Cepas multirresistentes produtoras de ESBL são consideradas as principais causas de falhas terapêuticas e resultam em um aumento considerável na morbidade por infecções bacterianas (SILVA; LINCOPAN, 2012).

*Enterobacterales* produtoras de ESBL relacionadas às IRAS foram descritas pela primeira vez em 1983 e desde então têm aumentado rapidamente em todo mundo (BRADFORD, 2001; MCDONALD *et al.*, 2021), sendo que atualmente, estão apresentando taxas alarmantes em escala global (TAMMA; MATHERS, 2021). Além disso, surtos de infecções causadas por microrganismos produtores de ESBL estão se tornando cada vez mais frequentes (GHARAVI *et al.*, 2021).

Entre as *Enterobacterales*, a *E. coli* representa um grupo importante de produtores de ESBL, sendo responsáveis tanto por infecções nosocomiais quanto comunitárias (STERCZ *et al.*, 2021). Estudos epidemiológicos demonstraram que no Sudeste e no Leste da Ásia, as taxas de IRAS por *E. coli* produtores de ESBL foram de 20-40% e de 60-70% na China (KNUDSEN *et al.*, 2018). Além disso, estudos revelaram que a taxa média global na comunidade de colonização fecal por ESBL foi de 14% na Europa e na América do Norte; 10% no Sul, e cerca de 50% no Sudeste e Leste da Ásia, sendo consideradas as maiores no mundo (CHONG; SHIMODA; SHIMONO, 2018). Além disso, vários países de diversas regiões do mundo relatam que mais da metade dos isolados de *E. coli* estão apresentando resistência à ceftriaxona, incluindo México (58%), China (64%), Índia (77%), Rússia (73%) e Nigéria (77%) (CDC, 2021; TAMMA; MATHERS, 2021). Nos EUA, estima-se que a incidência de infecções por *Enterobacterales* produtoras de ESBL tenha aumentado 53% entre 2012 e 2017. Na América Latina, a prevalência é cerca de 53% para *K. pneumoniae* e 25 % para *E. coli* (PAVEZ *et al.*, 2019).

Mais de 430 ESBL foram caracterizadas, havendo descrição de muitas delas no Brasil (SILVA; LINCOPAN, 2012). A disseminação mundial de bactérias produtoras de ESBL, particularmente em *E. coli* e *K. pneumoniae*, tornou-se uma preocupação global e uma barreira para o desenvolvimento de terapias contra BMR (ABRAR *et al.*, 2018; WU *et al.*, 2018a).

Um dos fatores que contribui para a disseminação de ESBL entre mesmas e diferentes espécies de bactérias é a localização de genes em elementos genéticos

móveis como plasmídeos, transposons e integrons, os quais também carregam genes de resistência a outras classes de antimicrobianos (MELO *et al.*, 2018; SILVA; LINCOPAN, 2012; STADLER *et al.*, 2018).

Em frente à ampla disseminação dos genes codificantes de ESBL, estudos surgiram a fim de associar o papel ambiental na contribuição dessa vasta epidemiologia (KPODA *et al.*, 2018). A partir de então, foi documentada a presença de *E. coli* produtora de ESBL em efluentes urbanos (CHONG; SHIMODA; SHIMONO, 2018), águas costeiras (FERNANDES *et al.*, 2020), águas residuais (MESQUITA *et al.*, 2021) e em carnes de animais de produção (DAY *et al.*, 2019).

Além disso, dados demonstram que clones bacterianos produtores de ESBL estão sendo compartilhados entre humanos e animais (DIERIKX *et al.*, 2012; SALINAS *et al.*, 2021; SCHMITT *et al.*, 2021).

Nesse contexto, os animais de companhia estão cada vez mais chamando a atenção como uma fonte potencial, ou vetor de *Enterobacterales* produtoras de ESBL, por causa de sua proximidade física e contatos próximos frequentes com humanos (BEVAN; JONES; HAWKEY, 2017; DOI; IOVLEVA; BONOMO, 2017; SCHMITT *et al.*, 2021; VALENCIA-BACCA *et al.*, 2020) de modo que já foram reconhecidos como reservatórios de ESBL (LJUNGQUIST *et al.*, 2016; MARCHETTI *et al.*, 2021; MELO *et al.*, 2018; SFACIOTTE *et al.*, 2020), já sendo documentado a possibilidade de compartilhamento de *E.coli* produtoras de ESBL entre animais de companhia e seus proprietários (MELO *et al.*, 2018).

Em uma metanálise realizada por Salgado-Caxito *et al.* (2021) demonstrou uma grande diversidade de genes codificadores de ESBL e clones de *E. coli* em cães e gatos, sendo que, a identificação de ESBL e os tipos de sequência (ST) observados foram semelhantes em todos continentes, confirmando a disseminação de ESBL-*E. coli* em animais de companhia, bem como observada em humanos. Além disso, foi observado que as principais ESBL associados a *E. coli* obtidos de humanos e animais foram dos grupos CTX-M, TEM e SHV, sendo relatados em um grande número de *E. coli* de diferentes filogrupos (FOUNOU *et al.*, 2019; KNUDSEN *et al.*, 2018; SALGADO-CAXITO *et al.*, 2021; TANKO *et al.*, 2020).

### 3.5.2.1 Famílias TEM, SHV e CTX-M

As ESBLs das famílias TEM e SHV foram derivadas das enzimas TEM-1 e TEM-2, e SHV-1, respectivamente. Originalmente, essas enzimas eram capazes de hidrolisar penicilina e cefalosporinas de espectro restrito, entretanto, a partir de mutações pontuais na região do sítio ativo, como resposta à pressão seletiva exercida pelo uso de cefalosporinas de espectro estendido, observou-se mudanças na atividade enzimática/perfil de substrato, possibilitando também, a hidrólise à cefalosporinas de terceira geração ou aztreonam (BUSH; BRADFORD, 2020).

As ESBLs variantes da família TEM foram derivadas de TEM-1 e TEM-2 diferindo de seus progenitores em apenas um aminoácido (BUSH; JACOBY, 2010; PATERSON; BONOMO, 2005). A enzima TEM-1 foi descrita pela primeira vez em 1965, em uma cepa de *E. coli* isolada de uma paciente chamada TEMoneira (por isso a nomenclatura TEM) em Atenas, na Grécia (DATTA; KONTOMICHALOU, 1965). A TEM-1 é capaz de hidrolisar a ampicilina em uma taxa maior do que a carbenicilina, oxacilina ou cefalotina e tem atividade desprezível contra as cefalosporinas de espectro estendido, entretanto, é inibida pelo ácido clavulânico (BUSH; BRADFORD, 2020; PATERSON; BONOMO, 2005).

A enzima TEM-1 é a  $\beta$ -lactamase mediada por plasmídeos mais encontrada em enterobactérias resistentes a ampicilina (PATERSON; BONOMO, 2005). Já a variante TEM-2 possui o mesmo perfil hidrolítico que TEM-1, mas difere de TEM-1 por ter um promotor nativo mais ativo e por uma diferença no ponto isoelétrico (BUSH; BRADFORD, 2020; PATERSON; BONOMO, 2005). Outra variante, denominada TEM-13, também possui um perfil hidrolítico semelhante ao TEM-1 e TEM-2. Dessa maneira, as enzimas TEM-1, TEM-2 e TEM-13 não possuem perfil de ESBLs (JACOBY; MEDEIROS, 1991). Entretanto, a primeira TEM com perfil de fenotípico de ESBL, foi isolada em Liverpool, na Inglaterra, em 1982, a partir de uma cepa de *K. oxytoca* que abrigava um plasmídeo portador de um gene que codifica a resistência à ceftazidima, hoje, denominada TEM-12 (BOIS; MARRIOTT; AMYES, 1995). A variante TEM-3 foi originalmente relatada em 1989, diferindo de TEM-2 por duas substituições de aminoácidos, o que conferiu a essa outra variante, um perfil fenotípico de ESBL (SOUGAKOFF *et al.*, 1988). Frente a facilidade do sequenciamento do genoma completo, atualmente já foram identificadas mais de 190 variantes de enzimas TEM,

sendo a maioria classificadas como ESBLs (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/refgene/#tem>) (BUSH; BRADFORD, 2020).

As enzimas da família SHV (*Sulphydryl Reagent Variable*) foram originadas de uma penicilinase cromossômica de *Klebsiella pneumoniae* e é cromossomicamente codificada pela vasta maioria das cepas desta espécie (BUSH; BRADFORD, 2020; HAEGGMAN; LÖFDAHL; BURMAN, 1997; LIAKOPOULOS; MEVIUS; CECCARELLI, 2016).

O primeiro gene *bla<sub>SHV-1</sub>* foi identificado na década de 1970 em uma cepa de *E. coli* (LIAKOPOULOS; MEVIUS; CECCARELLI, 2016; PITTON, 1972) e a enzima codificada SHV-1 demonstrou uma atividade de hidrólise apenas a penicilinas e cefalosporinas de primeira geração (MATTHEW; HEDGES; SMITH, 1979). Entretanto, em 1983, na Alemanha, foi descrita a primeira SHV com atividade de ESBL, em um isolado de *K. ozaenae*. Essa enzima se diferenciava de sua precursora, SHV-1, por um único aminoácido e foi nomeada SHV-2 (KNOTHE *et al.*, 1983). Atualmente, as enzimas da família SHV englobam 182 variantes alélicas incluindo  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL) e não ESBL ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/refgene/#bla<sub>SHV</sub>](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/refgene/#blaSHV)).

Diferentemente das ESBLs das famílias TEM e SHV, as enzimas da família CTX-M parecem ter se originado a partir da mobilização de genes cromossomais de *Kluyvera* spp. (PATERSON; BONOMO, 2005; RAMADAN *et al.*, 2019), sendo assim, enquanto se acredita que as enzimas TEM e SHV evoluíram verticalmente por meio de mutações pontuais nas enzimas parentais, as enzimas CTX-M podem ter evoluído por meio de transferência horizontal (RAMADAN *et al.*, 2019).

A *Kluyvera ascorbata*, bactéria pertencente à ordem *Enterobacterales*, carrega o gene cromossômico *bla<sub>KLUA</sub>* que confere resistência a cefalosporinas de terceira geração. Foi observado que o gene *bla<sub>KLUA</sub>* e suas regiões flaqueadoras são altamente relacionadas aos genes codificadores de *bla<sub>CTX-M</sub>* plasmídiais. Desta maneira, sugere-se que os principais genótipos *bla<sub>CTX-M</sub>* têm um gene progenitor correspondente que compartilha homologia com diferentes espécies de *Kluyvera* spp., sendo *Kluyvera cryocrescens* (grupo CTX-M-1), *Kluyvera ascorbata* (grupo CTX-M-2) e *Kluyvera georgiana* (grupos CTX-M-8, CTX-M-25 e CTX-M-9) (BEVAN; JONES; HAWKEY, 2017; BUSH; BRADFORD, 2020).

O nome “CTX” foi dada a essa família de enzimas devido a potente atividade

hidrolítica dessas  $\beta$ -lactamases contra a cefotaxima (ESTALEVA *et al.*, 2021; PATERSON; BONOMO, 2005). Sendo assim, de maneira geral, as enzimas CTX-M hidrolisam a cefotaxima e a ceftriaxona melhor do que a ceftazidima, embora esse espectro apresente algumas diferenças de acordo com cada grupo (BUSH; BRADFORD, 2020), porém, compartilham a característica de serem facilmente inibidas por todos os inibidores de  $\beta$ -lactamases comercialmente disponíveis, incluindo as adições mais recentes de avibactam e vaborbactam (BUSH; BRADFORD, 2020).

O primeiro relato de ESBL do tipo CTX-M foi feito em 1989, em um isolado clínico de *E. coli*, em Munique, Alemanha. A enzima conferia um fenótipo de resistência à cefotaxima e sensibilidade à ceftazidima, sendo denominada CTX-M-1, onde o “CTX” corresponde a sigla para cefotaxima, o “M” para Munique e o número “1” por ser a primeira (BAUERNFEIND; SCHWEIGHART; GRIMM, 1990; MARCHISIO *et al.*, 2021) Em 1990, foi feita detecção de uma enzima CTX-M na América Latina (Buenos Aires, Argentina) em isolados clínicos de *Salmonella* sorotipo *Typhimurium* que apresentou um ponto isoelétrico diferente da enzima CTX-M-1, sendo então denominada CTX-M-2 (BAUERNFEIND *et al.*, 1992). Embora os primeiros relatos dataram de 1989 e 1990, as  $\beta$ -lactamases ganharam destaque após o ano 2000, devido a sua ampla disseminação, sendo considerado agora, o tipo mais comum de ESBL (BEVAN; JONES; HAWKEY, 2017; BUSH; BRADFORD, 2020; PEIRANO; PITOUT, 2019). Podem ser encontradas em cepas de *E. coli* e *K. pneumoniae*, e outras espécies de *Enterobacterales*, incluindo *Salmonella* tifoide e não tifoide spp., *Shigella* spp., *C. freundii*, *Enterobacter* spp. e *S. marcescens*, bem como várias espécies de não fermentadores de glicose (BUSH; BRADFORD, 2020).

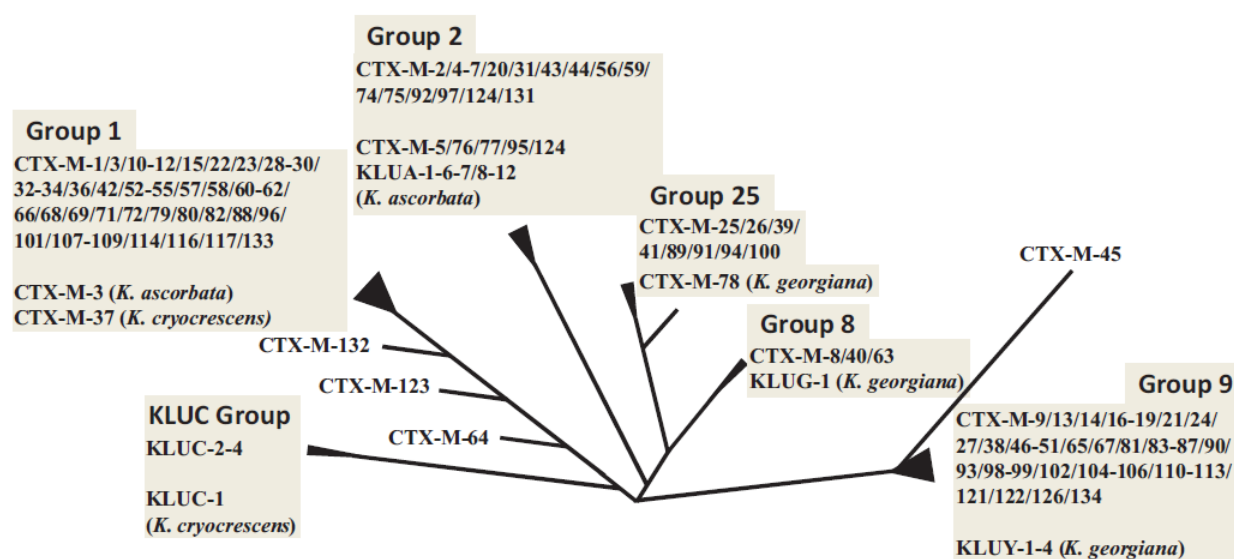
Até o momento, já foram identificadas e descritas cerca de 227 variantes alélicas de genes codificadores de enzimas do tipo CTX-M (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/refgene/#blaCTX>). Essa diversidade dos atuais membros da família CTX-M, se dá, provavelmente, devido a mutações subsequentes e eventos de recombinação (BEVAN; JONES; HAWKEY, 2017; RAMADAN *et al.*, 2019). Sendo assim, as enzimas CTX-M pertencem a linhagens bastante heterogêneas de serino- $\beta$ -lactamases (classe A) que são agrupadas de acordo com a similaridade das sequências de aminoácidos, envolvendo pelo menos 6 grupos (ou sublinhagens) principais: CTXM-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-

M-25 e KLUC, os quais diferem entre si por  $\geq 10\%$  de resíduos de aminoácidos: Cada um desses grupos, por sua vez, incluem um número de variantes alélicas menores (diferentes em  $\leq 5\%$  resíduos de aminoácidos) (BONNET, 2004; BUSH; BRADFORD, 2020; D'ANDREA *et al.*, 2013; RAMADAN *et al.*, 2019). As enzimas que compõe cada um dos grupos podem ser visualizadas na Figura 13.

Em um panorama global, observa-se que *bla*<sub>CTX-M-15</sub> aumentou ao longo do tempo na maioria dos países e é dominante na maioria das regiões, com exceção da China, Sudeste Asiático, Coréia do Sul, Japão e Espanha, onde as variantes do grupo 9 (especialmente CTX-M-14) são dominantes, e América do Sul, onde *bla*<sub>CTX-M-2</sub> ainda é significativo (BEVAN; JONES; HAWKEY, 2017; CHONG; SHIMODA; SHIMONO, 2018).

No Brasil, os genes codificantes de ESBL (principalmente do tipo CTX-M) têm sido frequentemente relacionado à IRAS e à agropecuária (MELO *et al.*, 2018). Além disso, nos países americanos, incluindo o Brasil, observa-se uma maior prevalência epidemiológica de *Enterobacterales* produtoras de ESBL codificadas por *bla*<sub>CTX-M-8</sub> e *bla*<sub>CTX-M-2</sub> quando comparado à outros continentes, no entanto, nos últimos anos, uma mudança no padrão epidemiológico tem sido documentada, com a produção de CTX-M15 (KNUDSEN *et al.*, 2018; MELO *et al.*, 2018).

Figura 13 - Enzimas da linhagem CTX-M e seus respectivos grupos



Fonte: D'ANDREA *et al.* (2013)

Em animais de companhia, estudo de metanálise revelou prevalência de 65%

de *E. coli* carreadora de *bla*<sub>CTX-M-15</sub> com distribuição em todos os continentes (SALGADO-CAXITO *et al.*, 2021). No Brasil, estudo realizado em São Paulo por Melo *et al.* (2018), avaliou 187 amostras providas de cães e gatos e verificou a presença de ESBL em 24,8% dos isolados, que foram associados à presença dos genes *bla*<sub>CTX-M</sub>, apresentando maior prevalência de *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, seguido de *bla*<sub>CTX-M-2</sub>/*bla*<sub>CTX-M-8</sub> e *bla*<sub>CTX-M-9</sub>. Já outro estudo nacional, realizado em Santa Catarina por Sfacciotte *et al.* (2020) analisaram 106 amostras de swab retal de cães e gatos internados em um hospital veterinário e verificaram que 44,34% apresentaram positividade para presença de ESBL, sendo que dessas, 78,02% corresponderam a grupos diferentes de *bla*<sub>CTX-M</sub>, com maior prevalência do grupo *bla*<sub>CTX-M-8/25</sub>, seguido de *bla*<sub>CTX-M-1</sub> e *bla*<sub>CTX-M-9</sub>.

A rápida e extensa disseminação de ESBLs tipo CTX-M em cenários clínicos veterinários, mas também entre bactérias comensais de humanos e animais e no meio ambiente, é uma das histórias mais bem-sucedidas de resistência microbiana observada na era pós-antibiótico (D'ANDREA *et al.*, 2013).

### 3.5.3 Carbapenemases

O surgimento das ESBL levou a um aumento do uso dos carbapenêmicos na clínica médica (OTEO *et al.*, 2015). Os carbapenêmicos são uma subclasse de antimicrobianos usados para tratar infecções causadas por bactérias Gram-negativas, particularmente, em infecções resistentes e multirresistentes em que as penicilinas e cefalosporinas não se mostram mais eficazes (HANSEN, 2021).

A resistência fenotípica aos carbapenêmicos é normalmente causada por dois mecanismos principais: atividade de  $\beta$ -lactamases combinadas com mutações estruturais e produção de carbapenemases, enzimas que hidrolisam antimicrobianos carbapenêmicos (LOGAN; WEINSTEIN, 2017). As carbapenemases representam a família mais versátil de  $\beta$ -lactamases, com uma amplitude de espectro incomparável às outras enzimas hidrolisantes (ELSHAMY; ABOSHANAB, 2020; HANSEN, 2021; QUEENAN; BUSH, 2007). Embora conhecidas como "carbapenemases", grande parte dessas enzimas são capazes de hidrolisar a maioria dos antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos, e além disso, ser resiliente aos fármacos inibidores de  $\beta$ -lactamases comercialmente disponíveis (ELSHAMY; ABOSHANAB, 2020; HALAT;



MOUBARECK, 2020). Sendo assim, microrganismos produtores de carbapenemases são frequentemente resistentes a quase todos os antimicrobianos disponíveis, portanto, as opções de tratamento ficam extremamente limitadas (LOGAN; WEINSTEIN, 2017).

São enzimas que podem ser codificadas elementos genéticos móveis e, portanto, serem transferidas horizontalmente para outras espécies bacterianas (ELSHAMY; ABOSHANAB, 2020). Sendo assim, podem estar geneticamente localizadas dentro de uma variedade de integrons, onde foram incorporadas como cassetes gênicos. Quando esses integrons tornam-se associados a plasmídeos ou transposons, a transferência entre bactérias é facilmente facilitada (HALAT; MOUBARECK, 2020).

As carbapenemases são classificadas por suas estruturas moleculares e pertencem a 3 classes das  $\beta$ -lactamases A, B e D do sistema de classificação de Ambler (BUSH; JACOBY, 2010; LOGAN; WEINSTEIN, 2017).

As carbapenemases da classe A foram identificadas em isolados clínicos há mais de 20 anos (NORDMANN, 2014) e podem ser codificadas tanto por gene cromossomal, como a *Serratia marcescens* enzyme (SME), *Imipenem-hydrolysing*  $\beta$ -lactamase (IMI-1), *Serratia fonticola* carbapenemase-1 (SFC-1); quanto por gene plasmidial, como a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC-2 a KPC-13), IMI (IMI-1 a IMI-3) e *Guiana Extended Spectrum* (GES-1 a GES-24) (BONNIN *et al.*, 2017; CODJOE; DONKOR, 2018).

As carbapenemases da classe B compreendem as MBLs que atualmente, incluem as enzimas IMP, VIM, NDM, GIM e SIM. São comumente expressas a partir de elementos genéticos móveis, como integrons, plasmídeos e transposons que contribuíram para sua disseminação. Foram isoladas de *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas* spp., e estão cada vez mais associados a membros das *Enterobacteriales*, tais como *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli* e *Enterobacter* spp (HANSEN, 2021).

As enzimas da classe D de Ambler são também chamadas de  $\beta$ -lactamases do tipo oxacilinasas (OXAs), e receberam esse nome devido a sua capacidade de hidrolisar cloxacilina ou oxacilina (BUSH; JACOBY, 2010). Correspondem a um grupo diverso e heterogêneo de enzimas e compreendem a segunda maior família de  $\beta$ -lactamases, com maior prevalência na espécie de *A. baumannii*, codificada

cromossomicamente (tipo OXA- 51), que pode conferir resistência aos carbapenêmicos, quando o ambiente genético ao redor do gene promover sua expressão (EVANS; AMYES, 2014; LOGAN; WEINSTEIN, 2017). As OXAs eram encontradas quase exclusivamente em isolados de *A. baumannii* e se dividiam em seis (6) subfamílias: OXA-51-like, OXA-23-like, OXA-24-like, OXA-58-like, OXA-143 e OXA-235 (EVANS; AMYES, 2014). Entretanto, em 2001, na Turquia, uma nova variante resistente aos carbapenêmicos foi identificada em *K. pneumoniae*, sendo designada como OXA-48 e a partir de então, têm sido reportada em diversos países, em várias espécies de *Enterobacterales* (HANSEN, 2021).

Dentre todas as enzimas carbapenemases, as mais comuns incluem: KPC (classe A); IMP, NDM e VIM (classe B); e OXA-48 (classe D)(HANSEN, 2021; LOGAN; WEINSTEIN, 2017). Sendo assim, em *Enterobacterales*, as carbapenemases mais frequentes são as M $\beta$ L (destacando-se VIM, IMP e NDM) e as serina carbapenemases KPC e a OXA-48. Já em BGNNF destacam-se as serina carbapenemases (OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26 e OXA 27) e as M $\beta$ L (IMP, VIM, NDM-1) (NORDMANN; NAAS; POIREL, 2011).

A epidemiologia das carbapenemases varia de acordo com a região geográfica, entretanto, os mecanismos moleculares de resistência aos carbapenêmicos continuam a evoluir, resultando em um aumento alarmante na disseminação global de bactérias produtoras de carbapenemases (HANSEN, 2021).

Em 1996 foi identificada a primeira KPC (KPC-1) localizada em plasmídeo, na Carolina do Norte, EUA (YIGIT *et al.*, 2001) e subsequentemente causaram surtos na cidade de Nova Iorque, tornando-se mais tardiamente predominante tanto nos EUA quanto na China (CHIU *et al.*, 2018) e em vários outros países (HANSEN, 2021). No Brasil, a primeira enzima identificada foi a KPC-2, em quatro amostras de *K. pneumoniae*, na cidade de Recife (MONTEIRO *et al.*, 2009). Desde então, novos isolados de *K. pneumoniae* produtores de KPC foram relatadas em nosso território (CARVALHO-ASSEF *et al.*, 2010; MIGLIORINI *et al.*, 2021).

A primeira NDM descrita foi em 2008, nas espécies de *K. pneumoniae* e *E. coli* recuperadas de um paciente hospitalizado na Suécia e com história prévia de internação em um hospital de New Delhi, na Índia (YONG *et al.*, 2009). Desde então, tem sido reportado NDM em diversos países (CHIU *et al.*, 2018; DADASHI *et al.*, 2019; LIVERMORE *et al.*, 2011). No Brasil, o primeiro isolado foi 2013, em *Providencia*

*rettgeri*, no Rio Grande do Sul (CARVALHO-ASSEF *et al.*, 2013).

A carbapenemase do tipo OXA-48 foi identificada primeiramente em *K. pneumoniae* na Turquia em 2003 e é até hoje o principal causador de resistência aos carbapenêmicos na Turquia e na Espanha sendo responsáveis por surtos de IRAS em muitas partes do mundo, incluindo a Alemanha. (LOGAN; WEINSTEIN, 2017).

Nos últimos anos, o crescente número de relatos sobre carbapenemases em *Enterobacterales* em gado e animais de produção levantou uma série de preocupações em relação ao papel dos animais na disseminação de bactérias resistentes à carbapenêmicos (PULSS *et al.*, 2018) Em 2013, na Alemanha, foi descrito o primeiro caso de isolamento de cepa produtora de OXA-48 em amostras de cães e gatos, que até então era altamente disseminada apenas em pacientes humanos, e a partir de então, mais achados esporádicos de carbapenemases do tipo OXA-48 foram relatados a partir de isolados de animais de companhia e de produção em diferentes partes do mundo (PULSS *et al.*, 2018).

Além disso, *Enterobacterales* resistentes a carbapenêmicos causados por diferentes genes de resistência já foram documentados em gado, frutos do mar, animais selvagens, animais de companhia e humanos diretamente expostos (KÖCK *et al.*, 2018b; SENCHYNA *et al.*, 2019; WYRES; HOLT, 2018).

#### 3.5.4 Resistência à polimixina mediada por plasmídeo (*mcr-1*)

As polimixinas são uma classe de antimicrobianos compostos de polipeptídeos catiônicos utilizados como um último recurso terapêutico contra infecções letais por patógenos Gram-negativo resistentes a carbapenêmicos (FENG, 2018).

A recente emergência e rápida disseminação da resistência à colistina mobilizada pelo determinante genético móvel *mcr-1* ameaça o público global tanto no setor da saúde quanto na agropecuária (SUN *et al.*, 2018).

Desde a sua primeira detecção no sul da China no final de 2015, o *mcr-1* foi detectado em quase 40 países/regiões em 5 dos 7 continentes em todo o mundo apresentando uma distribuição geográfica que envolve países desenvolvidos como os Estados Unidos da América, Japão, Itália e países em desenvolvimento, como China, Vietnã, Laos , entre outros (FENG, 2018).

No total, mais de 11 espécies de *Enterobacterales* foram encontradas portando

o gene *mcr-1*, incluindo *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella enterica*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Cronobacter*, *Kluyvera ascorbata*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter braqui* e *Raoultella ornithinolytica* (SUN *et al.*, 2018).

Do ponto de vista da distribuição ecológica, o transporte de *mcr-1* plasmidial exibe uma complexidade e diversidade sem precedentes, sendo que o gene *mcr-1* já foi encontrado em rios, praias, água de poço, águas residuais, esgoto hospitalar, verduras e carnes e em várias espécies de animais (aves selvagens e domésticas, mosca doméstica/mosca varejeira, gado, porcos e animais de companhia) e humanos internados e saudáveis (FENG, 2018).

### 3.5.5 One Health: Brasil

Considerando a dinâmica da disseminação de genes de resistência na abordagem “One Health”, algumas linhagens de microrganismos são considerados clones internacionais de alto risco para saúde pública, pelo elevado potencial epidêmico (MONTE *et al.*, 2019). No Brasil, vários estudos já foram publicados, demonstrando a presença de clones importantes na interface humano-animal-meio ambiente. Santos *et al.* (2013) alertaram sobre a disseminação global de genes *bla*<sub>CTX-M</sub> e a emergência associada da resistência às cefalosporinas em cepas de *E. coli* e *Salmonella* spp. em isolados de animais de companhia e de alimentos. A este respeito, a identificação de *E. coli* produtora de CTX-M-15 pertencente ao clone internacional O25-ST131 se mostrou de grande preocupação epidemiológica.

Fernandes *et al.* (2017) encontraram cepas de *E. coli* resistentes à colistina e perfil MDR, carreando os genes *mcr-1* + *bla*<sub>CTX-M-8</sub> + *bla*<sub>CTX-M-1</sub>, recuperadas de diferentes praias localizadas nas cidades de São Vicente e Santos (SP-Brasil). As cepas encontradas pertenciam às Sequências-tipo (ST) relatadas globalmente ST10, ST46 e ST1638. A *E. coli* ST10 e ST46 englobam cepas patogênicas responsáveis por infecções em humanos e animais. No mesmo ano, Sellera *et al.* (2017) reportaram uma *E. coli* ST10 isolada de amostra de lesão de uma ave migratória que se encontrava na mesma região geográfica do estudo de Fernandes *et al.*, (2017).

Além disso, Monte *et al.* (2019) investigaram, entre 2000 a 2016, por sequenciamento do genoma completo, isolados de *Salmonella enterica* recuperadas da cadeia de produção de aves e suínos, e verificaram que a maioria das linhagens

internacionais eram pertencentes a 28 sorovares, incluindo *S. enterica* serovares *S. Schwarzengrund* ST96, *S. Typhimurium* ST19, *S. Minnesota* ST548, *S. Infantis* ST32, *S. Heidelberg* ST15, *S. Newport* ST45, *S. Brandenburg* ST65 e *S. Kentucky* ST198, que apresentaram perfil de resistência e virulência.

Neste ano, Sellera *et al.*, (2021) identificaram uma *K. pneumoniae* *bla*<sub>KPC-2</sub> pertencente a um clone internacional de alto risco ST11/ CG258, na amostra de urina de um cão (infecção), destacando que os plasmídeos IncN-pST15 que carregam o gene *bla*<sub>KPC-2</sub> estão se disseminando entre cepas de *K. pneumoniae* em humanos, animais e ambiente, de maneira não relacionada.

Esses estudos demonstram a urgência e emergência da rápida disseminação e adaptação de clones considerados de alto risco, no Brasil.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 TIPO DE PESQUISA

Estudo transversal, descritivo e analítico, centrado na investigação fenotípica e molecular de isolados bacterianos de origem animal (cães e gatos) apresentando resistência a antimicrobianos de amplo espectro de ação, bem como da microbiota dos respectivos humanos contactantes (tutores).

### 4.2 PERÍODO DA PESQUISA E SELEÇÃO DOS ISOLADOS

#### 4.2.1 Isolados provindos de animais

Foram considerados os isolados bacterianos derivados exclusivamente de amostras clínicas de cães (*Canis lupus familiaris*) e gatos (*Felis catus*) identificados durante a avaliação microbiológica assistencial pelo laboratório de análises clínicas Medivet Diagnósticos Veterinários. O laboratório Medivet está sediado em Joinville/SC e processa amostras biológicas de animais advindas de 40 clínicas ambulatoriais veterinárias associadas, todas localizadas em municípios da região norte de Santa Catarina (Joinville, Jaraguá do Sul, Garuva, Itapoá, Penha, São Francisco do Sul, Araquari e Barra Velha).

As amostras foram obtidas e analisadas prospectivamente, à medida que foram processadas na rotina laboratorial, entre julho de 2018 e julho de 2020, sendo que a coleta de amostras clínicas dos animais e sua análise microbiológica (identificação dos microrganismos, teste de sensibilidade aos antimicrobianos e triagem fenotípica para detecção de ESBL) ocorreram independentemente dessa pesquisa.

Foram incluídos os isolados pertencentes às *Enterobacterales* e BGNNF com perfil de resistência fenotípica aos antimicrobianos da classe das cefalosporinas, carbapenêmicos e/ou polimixina B. Esses isolados seguiram para investigações moleculares, as quais foram realizadas no Laboratório de Biologia Molecular da Univille. Ou seja, as análises moleculares foram realizadas nas cepas previamente identificadas rotineiramente pelo Laboratório Medivet.

#### 4.2.2 Isolados de origem humana

A partir dos resultados das análises microbiológicas fenotípicas laudadas pelo Medivet Diagnósticos Veterinários, foram selecionados os respectivos contactantes humanos para investigação de sua colonização da microbiota. Sendo assim, foram convidados a participar dessa pesquisa os humanos cujos animais apresentaram perfil de resistência fenotípica no laudo veterinário, entre maio de 2019 e maio de 2020. As análises microbiológicas para identificação dos microrganismos e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos das amostras providas das culturas de origem humana foram realizados no Laboratório de Microbiologia e as análises moleculares correspondentes foram realizadas no Laboratório de Biologia Molecular, ambos localizados na Univille.

### 4.3 COLETA DAS AMOSTRAS

#### 4.3.1 Coleta de amostras de origem animal

As coletas de amostras dos animais ambulatoriais foram realizadas pelos respectivos veterinários responsáveis, seguindo normas padronizadas para cada espécie (OMS, 2010; SBPC/ML, 2015; SBPC/ML *et al.*, 2007) baseando-se nos sinais clínicos e fisiopatológicos apresentados pelo animal.

As coletas foram realizadas em diferentes sítios anatômicos, sendo padronizadas de acordo com cada animal e tipo de material clínico correspondente, seguindo protocolos específicos regulamentados pela OIE.

#### 4.3.2 Coleta de amostras de origem humana

A investigação visando estabelecer a distribuição espacial e a dinâmica da transmissão de microrganismos foi realizada conforme as recomendações e normas preconizadas pela Nota Técnica nº 01/2013 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2013a) e Nota Técnica 01/2016/CECISS/LACEN da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2016).

Desta maneira, coletas de cultura de vigilância foram empregadas para

detecção da colonização bacteriana dos humanos contactantes dos animais doadores das amostras biológicas, sendo incluídos apenas indivíduos maiores de idade.

O contato de cada humano foi obtido através da intermediação dos médicos veterinários responsáveis pelos animais, os quais solicitaram a permissão para o repasse do número de telefone a fim de viabilizar a comunicação por parte do pesquisador. A partir dessa autorização prévia, os humanos foram contactados pelo pesquisador, orientados sobre a pesquisa e convidados a participar da mesma.

Cada participante recebeu as instruções necessárias para realizar a própria coleta (mediante instruções orais e por escrito) de uma amostra da sua região retal, conforme preconizado pela (ANVISA, 2016).

Para cada participante foi entregue um “kit” que continha duas vias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A), um questionário para registro de dados epidemiológicos (ANEXO B), um manual de instruções com imagens detalhando as instruções para realização da coleta (ANEXO C) e um swab contendo meio de transporte Cary Blair (Cral, São Paulo, Brasil). Esses “kits” foram deixados nas respectivas clínicas sob autorização e supervisão dos médicos veterinários até a retirada destes por parte dos humanos contactantes. A coleta da amostra foi realizada na própria residência dos participantes, seguido da devolução deste material nas respectivas clínicas veterinárias. Essas amostras foram encaminhadas para o pesquisador e processadas laboratorialmente quanto à identificação e análises fenotípicas, da mesma forma que aquelas de origem animal.

Para auxiliar na investigação do perfil epidemiológico, foram coletados dados sociodemográficos dos participantes humanos, tais como idade, gênero, grau de escolaridade e questões relacionadas a fatores de risco envolvidos na disseminação da resistência microbiana (GEENEN *et al.*, 2010; SAFDARI *et al.*, 2017) a partir da aplicação do questionário disponibilizado ao participante no mesmo dia da coleta da amostra biológica.

#### 4.4 IDENTIFICAÇÃO FENOTÍPICA DOS ISOLADOS

Todas as amostras foram submetidas aos procedimentos rotineiros para a definição do microrganismo correspondente a cada isolado, após realização da cultura microbiológica prévia, utilizando meios e métodos específicos e padronizados



pela (BRASIL, 2013b). As colônias isoladas foram analisadas quanto às características macroscópicas e microscópicas (caracterização morfo-tintorial pela coloração de Gram) e submetidas à métodos convencionais para identificação bacteriana de acordo com o tipo de microrganismo (BRASIL, 2013c).

Foram utilizados os sistemas de provas bioquímicas Bactray<sup>®</sup> I, II e III (Laborclin, Pinhais, Brasil). Os microrganismos foram inicialmente testados quanto a oxidase utilizando Tiras de Oxidase<sup>®</sup> (Laborclin): os que apresentaram negatividade para a oxidase foram submetidos à identificação pelos sistemas Bactray<sup>®</sup> I e II (Laborclin), enquanto os que apresentaram positividade foram identificados pelo sistema Bactray<sup>®</sup> III (Laborclin).

Como alternativa, para a identificação de *Enterobacterales*, foi utilizado o Kit Enterobactérias<sup>®</sup> (Laborclin) e para BGNNF, o Kit NF III<sup>®</sup> (Probac, São Paulo, Brasil).

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as instruções do fabricante.

#### 4.5 MANUTENÇÃO DOS ISOLADOS

Após realizada a identificação, os isolados foram cultivados em placas de Petri contendo o meio de cultura Ágar MacConkey (bioMérieux) e/ou Ágar Sangue (bioMérieux) sob incubação a 37°C, por 24 horas e analisados macro e microscopicamente. Em seguida, foram repicados em ágar Mueller Hinton (bioMérieux), sob incubação a 37°C, por 24 horas. As colônias crescidas neste meio de cultura foram transferidas para tubos criogênicos de 2 mL contendo seis miçangas de vidro estéreis e meio próprio para congelamento a -80°C, contendo 6% de glicerol, 37 g.L<sup>-1</sup> de caldo BHI (*Brain Heart Infusion*, Probac) e 0,6 g.L<sup>-1</sup> de ágar (Himedia, Mumbai, Índia). Antes do congelamento para conservação a longo prazo, os isolados foram inicialmente incubados a 37°C durante 48 horas, seguido de manutenção sob resfriamento a -20°C por 24 horas.

## 4.6 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

### 4.6.1 Métodos fenotípicos para teste de sensibilidade aos antimicrobianos

A determinação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, tanto dos isolados de origem animal quanto humana, foi realizada pelo método de disco-difusão em ágar (CLSI, 2018, 2020a; LORENZONI et al., 2016). O inóculo bacteriano (suspensão) foi preparado a partir de uma placa de Petri contendo colônias isoladas com crescimento de 18 a 24 horas e comparado ao padrão 0,5 na escala de turvação de McFarland (DensiCHECK Plus® - bioMérieux). A suspensão foi inoculada em placa contendo meio de cultura ágar Mueller-Hinton (bioMérieux) e, após cinco minutos, foi feita a aplicação dos discos de antimicrobianos. Em seguida, a placa foi incubada em posição invertida em estufa a 35°C, por 16 a 18 horas.

Para os isolados de origem animal, foram utilizados os antimicrobianos preconizados pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) de cada ano correspondente, sendo amicacina (30 µg), ampicilina (10 µg), amoxicilina/clavulanato (30 µg), aztreonam (30 µg), cefepima (30 µg), cefotaxima (30 µg), cefovecina (30 µg), ceftazidima (30 µg), ceftriaxona (30 µg), ciprofloxacina (5 µg), enrofloxacino (5 µg), gentamicina (10 µg), imipenem (10 µg), marbofloxacino (5 µg); meropenem (10 µg), nitrofurantóina (300 µg), tetraciclina (10 µg), os quais foram selecionados individualmente de acordo com o microrganismo isolado, material clínico e sítio anatômico, para as diferentes espécies veterinárias (CLSI, 2018, 2019, 2020b, 2020a).

Em isolados de origem humana, foram testados apenas os antimicrobianos para triar o perfil fenotípico selecionado para esse estudo, sendo cefepime (30 µg), ceftazidima (30 µg), ceftriaxona (30 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg), e polimixina B (300 U).

Para os isolados que apresentaram resultados positivos para a presença o gene *bla<sub>NDM-1</sub>*, foi testado o antimicrobiano aztreonam (30µg), para análise do perfil de hidrólise. Todos os discos utilizados foram do mesmo fabricante (Cefar). Além disso, nos isolados que apresentaram resultados positivos para a detecção de genes codificadores de carbapenemases, foram utilizadas fitas de E-test® (bioMérieux) para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) para imipenem e

meropenem. Os resultados foram interpretados de acordo com as diretrizes do CLSI, exceto para polimixina B. O teste de disco-difusão para polimixina B foi utilizado apenas como triagem para seleção das amostras e interpretado conforme Galani *et al.* (2008). Para os isolados com positividade para os genes *mcr* foi utilizado o sistema de microdiluição Policimbac® (Probac), como método confirmatório. O perfil fenotípico de todos os isolados foi definido quanto a Multirresistência (MDR), Resistência Extensiva (XDR) e Pan-Resistência (PDR) conforme recomendado por Magiorakos *et al.* (2012).

#### 4.6.2 Investigação fenotípica para ESBL

A investigação fenotípica para produção de ESBL foi realizada em todos os microrganismos identificados como BGN, por meio do Teste de Sinergismo de Disco Duplo (TSDD)(BRASIL, 2020).

O inóculo bacteriano (suspensão) foi preparado a partir de uma placa de Petri contendo crescimento de 18 a 24 horas e comparado com padrão 0,5 na escala de turvação de McFarland (DensiCHECK Plus® - bioMérieux). A suspensão foi inoculada em placa contendo meio de cultura ágar Mueller-Hinton (bioMérieux). Após 5 minutos, discos de cefotaxima (30 µg), ceftazidima (30 µg) e cefepime (30 µg) foram aplicados a uma distância de 15 mm de um disco contendo amoxicilina/clavulanato (20/10 µg), sendo utilizados todos os discos do mesmo fabricante (Cefar).

Uma deformação do halo de inibição ou aparecimento de zona fantasma entre o(s) disco(s) da(s) cefalosporina(s) e do disco de amoxicilina/clavulanato foi considerado como resultado positivo para ESBL.

### 4.7 MÉTODOS GENOTÍPICOS

#### 4.7.1 Obtenção do DNA microbiano

Foi utilizado o método de choque térmico descrito por Baratto e Megiolaro (2013) com modificações, a partir de cultivo em meio sólido (ágar Muller Hinton). Inicialmente, duas a três colônias de uma cultura pura, coletadas com alça de inoculação, foram ressuspensas em 100 µL de água destilada estéril, em microtubo

de 1,5 mL. As suspensões foram submetidas a banho fervente por 5 min e, em seguida, a choque térmico em banho de gelo por 5 min. O procedimento de fervura e resfriamento foi repetido, seguido de centrifugação (Eppendorf 5415 R, Hamburgo, Alemanha) a 8.000 x g por 10 min. Ao final do processamento, o sobrenadante foi coletado e o sedimento foi descartado. O sobrenadante contendo o DNA bacteriano foi qualificado e quantificado por meio de análise espectrofotométrica (leituras a 260 e 280 nm) (Epoch, Biotek Instruments, Winooski, EUA) e, em seguida, armazenado a -20°C até o uso subsequente.

#### 4.7.2 Avaliação da viabilidade do DNA microbiano.

Para verificar a viabilidade do método de extração, foi aplicada a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) no DNA bacteriano recém obtido. Utilizou-se o par de iniciadores específicos para o gene 16S rRNA 27F (5'-AGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3') e 1492R (5'-GCAGAGATACCAGCAGAGATACACG -3'), que propiciam a amplificação de um segmento único de 1500 pares de base (pb). O gene 16S rRNA codifica para a subunidade ribossômica 30S, que é parte do sítio de ocorrência da síntese proteica e, portanto, está presente em todas as eubactérias.

As reações foram estabelecidas em volume final de 50 µL, acrescentando-se, aproximadamente, 50 a 500 ng de DNA extraído à mistura de reagentes contendo 1 U Platinum® Taq DNA Polimerase (Invitrogen, São Paulo, Brasil), 200 µM dNTPs (GE Healthcare, Little Chalfont, Reino Unido), 1X PCR Buffer (Invitrogen), 50 pmols de cada iniciador específico para o gene alvo (DNA Express, São Paulo, Brasil) e 1,5 mM de MgCl<sub>2</sub> (Invitrogen).

As termociclagens foram realizadas em aparelho XP Cyclor (BIOER Technology, Tóquio, Japão), por meio de uma etapa de desnaturação inicial a 94°C por 3 min, seguida de 40 ciclos de 94°C por 1 min, 37°C por 1 min e 72°C por 2 min. Uma extensão final foi conduzida a 72°C por 10 min (EDEN *et al.*, 1991).

#### 4.7.3 Identificação de genes codificadores de ESBL

Foram investigados os genes *bla<sub>SHV</sub>*, *bla<sub>TEM</sub>* e *bla<sub>CTX-M</sub>* nos isolados que

apresentaram triagem fenotípica positiva para presença de ESBL, empregando-se a técnica da PCR em reações individuais, utilizando os iniciadores apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Iniciadores utilizados na detecção dos genes codificadores de ESBL

Alvo	Sequência (5'-3')	Produto (pb)	Referência
<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	TTATCTCCCTGTTAGCCACC	795	Weill <i>et al.</i> (2004)
	GATTTGCTGATTTGCTCGG		
<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	GCGGAACCCCTATTTG	964	Olesen <i>et al.</i> (2004)
	ACCAATGCTTAATCAGTGAG		
<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	CGATGTGCAGTACCAGTAA	585	Batchelor <i>et al.</i> (2005)
	TTAGTGACCAGAATCAGCGG		
<i>bla</i> <sub>CTX-M-1 group</sub>	AAAAATCACTGCGCCAGTTC	415	Woodford <i>et al.</i> (2006)
	AGCTTATTCATCGCCACGTT		
<i>bla</i> <sub>CTX-M-2 group</sub>	CGACGCTACCCCTGCTATT	552	Woodford <i>et al.</i> (2006)
	CCAGCGTCAGATTTTTTCAGG		
<i>bla</i> <sub>CTX-M-8 group</sub>	TCGCGTTAAGCGGATGATGC	666	Woodford <i>et al.</i> (2006)
	AACCCACGATGTGGGTAGC		
<i>bla</i> <sub>CTX-M-9 group</sub>	CAAAGAGAGTGCAACGGATG	205	Woodford <i>et al.</i> (2006)
	ATTGGAAAGCGTTCATCACC		

pb: pares de base. Fonte: a autora

Os isolados que amplificaram para o gene *bla*<sub>CTX-M</sub> foram submetidos à uma nova PCR para investigação dos grupos *bla*<sub>CTX-M-1</sub>, *bla*<sub>CTX-M-2</sub>, *bla*<sub>CTX-M-8</sub> e *bla*<sub>CTX-M-9</sub> através de multiplex PCR empregando-se os iniciadores descritos na tabela 1.

Todas as reações foram estabelecidas em volume final de 50 µL, e os reagentes e as concentrações utilizadas em cada reação seguiram conforme descrito no item “5.7.2 Avaliação da viabilidade do DNA microbiano”.

As termociclagens consistiram de uma desnaturação inicial à 94°C por 3 min, seguido de 35 ciclos de desnaturação e hibridização com condições específicas para cada gene alvo (Tabela 2) e extensão à 72°C por 1 min. Uma extensão final foi conduzida a 72°C por 10 min.

Tabela 2 - Condições específicas de termociclagem para genes codificadores de ESBL

Alvo	Desnaturação	Hibridização
	°C (tempo)	°C (tempo)
<i>bla<sub>SHV</sub></i>	94 (1 min)	50 (30 s)
<i>bla<sub>TEM</sub></i>	94 (30 s)	57,5 (30 s)
<i>bla<sub>CTX-M</sub></i>	94 (30 s)	60 (30 s)
<i>bla<sub>CTX-M-1</sub></i>	94 (30 s)	57,5 (40 s)
<i>bla<sub>CTX-M-2</sub></i>	94 (30 s)	57,5 (40 s)
<i>bla<sub>CTX-M-8</sub></i>	94 (30 s)	57,5 (40 s)
<i>bla<sub>CTX-M-9</sub></i>	94 (30 s)	57,5 (40 s)

°C: graus Celsius. Fonte: a autora

#### 4.7.4 Identificação de genes codificadores de carbapenemases

Foram incluídos apenas os BGN que apresentaram resistência fenotípica aos antimicrobianos da classe dos carbapenêmicos. A investigação do gene *bla<sub>OXA-48-like</sub>* foi realizada apenas nas *Enterobacteriales* e do gene *bla<sub>SPM-1</sub>* somente em *Pseudomonas* spp., enquanto a investigação de *bla<sub>NDM-1</sub>*, *bla<sub>KPC</sub>*, *bla<sub>VIM</sub>* e *bla<sub>IMP</sub>* foi realizada para todos os isolados selecionados.

Foram realizadas PCR, em reações individuais, empregando-se os iniciadores apresentados na Tabela 3. Todas as reações foram estabelecidas em volume final de 50 µL, e os reagentes e as concentrações utilizadas em cada reação foram baseados no item “5.7.2 Avaliação da viabilidade do DNA microbiano”. As termociclagens foram realizadas com uma etapa inicial de desnaturação a 94°C por 3 minutos, seguido de etapas com especificidades para cada gene alvo investigado conforme descrito na Tabela 4.

Para a pesquisa de genes codificantes das oxacilinases, *bla<sub>OXA-23-like</sub>*, *bla<sub>OXA-24-like</sub>*, *bla<sub>OXA-51-like</sub>*, *bla<sub>OXA-58-like</sub>* e *bla<sub>OXA-143-like</sub>* nas amostras pertencentes ao gênero *Acinetobacter*, foi realizada multiplex PCR utilizando iniciadores específicos (Tabela 3) e termociclagem consistindo em uma etapa inicial de desnaturação a 94°C por 3 min, seguida de 30 ciclos envolvendo 1 min a 94°C, 30 s a 52°C e 1 min a 72°C. A

extensão final foi realizada a 72°C por 10 min.

Tabela 3 - Iniciadores utilizados na detecção dos genes codificadores de carbapenemases

<b>Alvo</b>	<b>Sequência (5' a 3')</b>	<b>Produto (pb)</b>	<b>Referência</b>
<i>bla</i> <sub>OXA-23-like</sub>	GATCGGATTGGAGAACCAGA ATTTCTGACCGCATTTCAT	501	Woodford <i>et al.</i> (2006)
<i>bla</i> <sub>OXA-24-like</sub>	GGTTAGTTGGCCCCCTTAAA AGTTGAGCGAAAAGGGGATT	246	Woodford <i>et al.</i> (2006)
<i>bla</i> <sub>OXA-51-like</sub>	TAATGCTTTGATCGGCCTTG TGGATTGCACTTCATCTTGG	353	Woodford <i>et al.</i> (2006)
<i>bla</i> <sub>OXA-58-like</sub>	AAGTATTGGGGCTTGTGCTG CCCCTCTGCGCTCTACATAC	599	Woodford <i>et al.</i> (2006)
<i>bla</i> <sub>OXA-143-like</sub>	TGGCACTTTCAGCAGTTCCT TAATCTTGAGGGGGCCAACC	149	Higgins <i>et al.</i> (2010)
<i>bla</i> <sub>OXA-48-like</sub>	TGTTTTTGGTGGCATCGAT GTAAMRATGCTTGGTTCGC	177	Monteiro <i>et al.</i> (2012)
<i>bla</i> <sub>KPC</sub>	TCGCTAAACTCGAACAGG TTRACTGCCCGTTGACGCCCAATCC	785	Monteiro <i>et al.</i> (2009)
<i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>	GGTGCATGCCCGGTGAAATC ATGCTGGCCTTGGGGAACG	661	Yong <i>et al.</i> (2009)
<i>bla</i> <sub>VIM</sub>	GTTTGGTCGCATATCGCAAC AATGCGCAGCACCAGGATAG	382	Mendes <i>et al.</i> (2007)
<i>bla</i> <sub>IMP</sub>	GGAATAGAGTGGCTTAAYTCTC GGTTTAAAYAAAACAACCACC	232	Poirel <i>et al.</i> (2011)
<i>bla</i> <sub>SPM-1</sub>	AAAATCTGGGTACGCAAACG ACATTATCCGCTGGAACAGG	271	Ellington <i>et al.</i> (2007)

pb: pares de base. Fonte: a autora

Tabela 4 - Termociclagens empregadas para a investigação dos genes *bla*<sub>OXA-48-like</sub>, *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>NDM-1</sub>, *bla*<sub>VIM</sub> e *bla*<sub>SPM-1</sub>

Alvo	Desnaturação	Hibridização	Extensão	Ciclos	Extensão Final
	°C (tempo)	°C (tempo)	°C (tempo)		n°
<i>bla</i> <sub>OXA-48-like</sub>	94 (1 min)	63 (40 s)	72 (30 s)	35	72 (7 min)
<i>bla</i> <sub>KPC</sub>	94 (1 min)	60 (1 min)	72 (1 min)	40	72 (10 min)
<i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>	94 (1 min)	62 (1 min)	72 (1 min)	35	72 (10 min)
<i>bla</i> <sub>VIM</sub>	94 (30 s)	68,8 (1 min)	72 (1 min)	40	72 (10 min)
<i>bla</i> <sub>IMP</sub>	94 (30 s)	45 (1 min)	72 (1 min)	40	72 (10 min)
<i>bla</i> <sub>SPM-1</sub>	94 (30 s)	55,5 (40 s)	72 (50 s)	40	72 (5 min)

Fonte: a autora.

#### 4.7.5 Identificação de genes codificadores de resistência à polimixina

A investigação dos genes (*mcr*) que codificam para resistência à polimixina foi realizada nas amostras de BGN que apresentaram ou não sensibilidade reduzida à polimixina B na triagem pelo método de disco-difusão. Foi realizada uma multiplex PCR, empregando-se um conjunto de iniciadores, previamente descritos por Borowiak *et al.* (2017) e Rebelo *et al.* (2018), que amplificam segmentos específicos dos genes *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-4* e *mcr-5* (Tabela 5).

Todas as reações foram estabelecidas em volume final de 50 µL e os reagentes e as concentrações utilizadas em cada reação foram estabelecidos conforme descrito no item “5.7.2 Avaliação da viabilidade do DNA microbiano”.

As termociclagens ocorreram a partir de uma etapa de desnaturação inicial a 94°C por 3 min, seguida de 25 ciclos de 94°C por 30 s, 58°C por 90s e 72°C por 60 s. Uma extensão final foi conduzida a 72°C por 10 min.



Tabela 5 - Iniciadores utilizados na detecção dos genes *mcr*

Alvo	Sequência (5' a 3')	Produto (pb)	Referência
<i>mcr-1</i>	AGTCCGTTTGTTCCTTGTGGC AGATCCTTGGTCTCGGCTTG	320	Rebelo <i>et al.</i> (2018)
<i>mcr-2</i>	CAAGTGTGTTGGTCGCAGTT TCTAGCCCGACAAGCATAACC	715	Rebelo <i>et al.</i> (2018)
<i>mcr-4</i>	TCACTTTCATCACTGCGTTG TTGGTCCATGACTACCAATG	1116	Rebelo <i>et al.</i> (2018)
<i>mcr-5</i>	ATGCGGTTGTCTGCATTTATC TCATTGTGGTTGTCCTTTTCTG	1644	Borowiak <i>et al.</i> (2017)

pb: pares de base. Fonte: a autora.

#### 4.8 ELETROFORESE

Para a verificação dos resultados das reações de PCR destinadas aos genes de interesse, os produtos amplificados foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 1% contendo 0,5 ug/mL de brometo de etídeo, submersa em tampão Tris-Borato EDTA (TBE) com padrão de corrida eletroforética estabelecida em 100V (10 V/cm) e 400mA, por uma hora. Na sequência, a confirmação se deu via exposição à luz ultravioleta em transiluminador (MiniBis-Pro Photodocumentation System - DNR Bio-Image Systems Ltd., Jerusalém, Israel), seguido de registro digitalizado.

Além de serem utilizados controles positivos e branco, foi realizada a confirmação da obtenção dos produtos (*amplicons*) correspondentes aos segmentos planejados por meio da comparação de tamanhos com um padrão disponível comercialmente (100 pb Ladder, Fermentas, Burlington, Canadá), também exposto a mesma condição de eletroforese. Sendo assim, pela análise dos perfis eletroforéticos obtidos foi determinada a ocorrência dos elementos genéticos investigados.

#### 4.9 CONTROLE DE QUALIDADE

Visando confirmar a efetividade dos métodos genotípicos, foram utilizadas as cepas padrão (referência) descritas na Tabela 9.

#### 4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A amostra do estudo foi definida por conveniência. Os dados foram analisados via estatística descritiva, calculando-se as frequências absolutas e relativas. As variáveis categóricas foram expressas como números absolutos e percentagens e as variáveis contínuas como médias e desvios padrão.

#### 4.11 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIVILLE, conforme diretrizes estabelecidas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), sob o parecer de número 3.204.495 (ANEXO D). Os dados relacionados ao perfil de sensibilidade aos antimicrobianos correspondentes ao período de julho de 2018 a julho de 2020 foram autorizados e coletados junto ao “Medivet Diagnósticos Veterinários” (ANEXO E). As cepas bacterianas foram analisadas mantendo-se as identificações, tanto do animal quanto do humano exposto, sob sigilo absoluto, sendo apenas identificadas por codificação definida exclusivamente para a pesquisa.

Todos os indivíduos humanos incluídos nesse estudo confirmaram sua anuência mediante assinatura do um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) específico (ANEXO A) garantindo ao participante da pesquisa o respeito aos seus direitos.

Tabela 6 - Relação das cepas controle usadas nos testes fenotípicos e genotípicos

<b>Genótipo</b>	<b>Espécie bacteriana</b>	<b>Nº Origem</b>	<b>Procedência</b>
<i>bla<sub>TEM</sub></i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CCBH6556	FIOCRUZ-RJ
<i>bla<sub>SHV</sub></i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CCBH6556	FIOCRUZ-RJ
<i>bla<sub>CTX-M</sub></i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CCBH6556	FIOCRUZ-RJ
<i>bla<sub>CTX-M-1</sub></i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	A. 48295	LEMC-SP
<i>bla<sub>CTX-M-2</sub></i>	<i>Escherichia coli</i>	H-44921	USP-SP
<i>bla<sub>CTX-M-8</sub></i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	A. 48295	LEMC-SP
<i>bla<sub>CTX-M-9</sub></i>	<i>Escherichia coli</i>	M14	LEMC-SP

<i>bla<sub>KPC</sub></i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CCBH6556	FIOCRUZ-RJ
<i>bla<sub>OXA-23-like</sub></i>	ABC	Fiocruz/RJ	7572
<i>bla<sub>OXA-24-like</sub></i>	ABC	Fiocruz/RJ	7892
<i>bla<sub>OXA-48-like</sub></i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12692 RM	LACEN-PR
<i>bla<sub>OXA-51-like</sub></i>	ABC	Fiocruz/RJ	3174
<i>bla<sub>OXA-58-like</sub></i>	ABC	Fiocruz/RJ	7740
<i>bla<sub>OXA-143-like</sub></i>	ABC	Fiocruz/RJ	7572
<i>bla<sub>NDM-1</sub></i>	ABC	5379 RM	LACEN-PR
<i>bla<sub>SPM-1</sub></i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12486 RM	LACEN-PR
<i>bla<sub>VIM</sub></i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	13493 RM	LACEN-PR
<i>bla<sub>IMP</sub></i>	<i>Serratia marcescens</i>	12492 RM	LACEN-PR
<i>mcr-1</i>	<i>Escherichia coli</i>	12983 RM	LACEN-PR
<i>mcr-2</i>	<i>Escherichia coli</i>	R2812	USP-SP
<i>mcr-4</i>	<i>Salmonella enterica</i>	R3153	USP-SP
<i>mcr-5</i>	<i>Escherichia coli</i>	CCBH25606	FIOCRUZ-RJ

---

FIOCRUZ: Fundação Oswaldo Cruz - Cepas doadas gentilmente por Ana Paula Assef  
LACEN: Laboratório Central de Saúde Pública - Cepas doadas gentilmente por Marcelo Pillonetto

LEMC: Laboratório Alerta - Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) - Cepas doadas gentilmente por Ana Cristina Gales

USP: Universidade de São Paulo - Cepas doadas gentilmente por Nilton Lincopan

## 5 RESULTADOS

Conforme as normas do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente da UNIVILLE, este capítulo será apresentado na forma de artigos científicos.

**ARTIGO 1: (APÊNDICE A) - *mcr-1*-carrying *Enterobacterales* isolated from companion animals in Brazil” ([doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6635](https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6635)):** Esse artigo descreve o primeiro relato de ocorrência do gene *mcr-1* em isolados bacterianos com resistência fenotípica à polimixina B obtidos de espécimes clínicos de animais de companhia no Brasil.

Publicado na revista “Pesquisa Veterinária Brasileira” - ISSN 0100-736X (*Brazilian Journal of Veterinary Research*) em setembro de 2020.“

**ARTIGO 2: Investigação da resistência microbiana em bactérias isoladas de animais de companhia e dos respectivos humanos contactantes: uma abordagem *One Health*:** Esse artigo descreve o primeiro relato da ocorrência do gene codificador da metalo- $\beta$ -lactamase NDM-1 provindo de isolados derivados de espécimes clínicos ambulatoriais de animais de companhia, no Brasil. Além disso, mostrou resultados que sugerem zoonose ou zooantroponose envolvidos na disseminação do gene *bla*<sub>NDM-1</sub>, bem como, de genes codificadores de ESBL entre animais de companhia e seus respectivos humanos contactantes. A versão original submetida à apreciação da banca de defesa de Tese inicia na próxima página. Por sua vez, a versão contendo a contribuição recebida na banca foi submetida à revista “*Veterinary Microbiology*” (conforme comprovante de submissão disposto no Apêndice B), está disponível na íntegra no Apêndice C e recebeu o título “*ESBL-encoding genes in Gram-negative bacilli isolated from companion animals and humans: a "One Health" approach*”

1 **Investigação da resistência antimicrobiana em bactérias isoladas de animais de companhia e dos**  
2 **respectivos humanos contactantes: uma abordagem *One Health***  
3

4 Vanessa C. Kobs<sup>1\*</sup>, Ana Júlia Corrêa<sup>1</sup>, Francielle de Medeiros<sup>2</sup>, Patrícia P. Fernandes<sup>2</sup>, Roseneide C. Deglmann<sup>1</sup> e  
5 Paulo H. C. de França<sup>1</sup>  
6

7 **ABSTRACT.** - Kobs V.C., Corrêa A.J., Medeiros F., Fernandes P.P., Deglmann R.C., Lincopan N. E. & França P.H.C.  
8 2021. **Antimicrobial Resistance Investigation from companion animals and humans: *One Health* approach.**  
9 Laboratório de Microbiologia e Biologia Molecular, Universidade da Região de Joinville (Univille), Rua Paulo  
10 Malschitzki,10, Zona Industrial Norte, Joinville, SC 89219-710, Brazil. E-mail: v.kobs@univille.br

11 Antimicrobial resistance within pets has gained worldwide attention due to pets close contact with  
12 humans, that provides the opportunity for transmission of antimicrobial resistant organisms. However, there is  
13 lack of data of pet-associated bacterial zoonoses and zoonanthroposes in this animals population. Therefore, the  
14 present study aimed to investigate the epidemiological profile and molecular markers of resistance Gram-negative  
15 bacilli (GNBs) isolated from outpatient clinical specimens from dogs and cats and from the humans exposed to  
16 them. Conventional phenotypic methods were performed to define the microbial species and the antimicrobial  
17 phenotypic resistance were determined by disc-diffusion agar method. To verify the presence of Extended-  
18 Spectrum  $\beta$ -Lactamases (ESBL), carbapenemases and Mobile Colistin Resistance (*mcr*) encoding genes, the  
19 Polymerase Chain Reaction was employed using specific primers. A total of 228 bacterial animal-specimens were  
20 considered. Of these, 73,9% tested positive for ESBL encoding genes, with *bla*<sub>CTX-M</sub> being predominant.  
21 Furthermore, 8 and 3 ESBL positive isolates also harboured *bla*<sub>NDM-1</sub> and *bla*<sub>KPC</sub> genes, respectively. The *mcr-1* gene  
22 was detected in two GNB isolates. A total of 24 humans, referring to 20 dogs consented to participate for this  
23 research. Genotypic similarities were observed among samples from 13 dogs and their humans. It is noteworthy,  
24 that the *bla*<sub>NDM-1</sub> gene was found both in bacterial isolated animal and in two of its four humans. These results  
25 suggest the transmission of microorganisms carrying ESBL and carbapenemases encoding genes among  
26 companion animals and their humans. To our knowledge, this is the first description of NDM-1 detection in dogs  
27 and cats bacterial in Brazil. Measures be taken to control this potential risk of dissemination.  
28

29 INDEX TERMS: Beta-Lactamases, Multidrug resistance, One Health.  
30

31 **RESUMO.** - [Investigação da resistência antimicrobiana em bactérias isoladas de animais de companhia e  
32 dos respectivos humanos contactantes: uma abordagem *One Health*.] Os animais de companhia vêm  
33 recebendo atenção crescente no contexto da resistência antimicrobiana devido ao contato próximo com os  
34 humanos, o que oferece oportunidade para a transmissão de microrganismos resistentes. No entanto, ainda são  
35 escassos os dados sobre zoonoses e zoonanthroposes causados por bactérias resistentes em animais de estimação.  
36 Portanto, objetivou-se investigar o perfil epidemiológico e os marcadores fenotípicos e moleculares de resistência de bacilos  
37 Gram-negativos (BGNs) isolados de amostras clínicas ambulatoriais de cães e gatos e dos humanos contactantes.  
38 Foram realizados testes fenotípicos convencionais para definição das espécies microbianas e a determinação de  
39 sensibilidade aos antimicrobianos foi realizada pelo método de disco-difusão. A investigação quanto aos genes  
40 codificadores de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL), carbapenemases e do gene *Mobile Colistin Resistance*  
41 (*mcr*) foi realizada via Reação em Cadeia da Polimerase utilizando iniciadores específicos para cada gene. Foram  
42 incluídos 228 isolados clínicos bacterianos derivados de 191 de animais. Destes, 73,9% apresentaram positividade  
43 na investigação molecular para ESBL, com uma maior frequência para *bla*<sub>CTX-M</sub>. Além disso, 8 e 3 isolados que  
44 carregavam genes codificadores de ESBL foram concomitantemente positivos para os genes *bla*<sub>NDM-1</sub> e *bla*<sub>KPC</sub>,  
45 respectivamente. O gene *mcr-1* foi identificado em dois isolados de BGNs. Um total de 24 humanos, referentes a  
46 20 cães participaram da pesquisa. Foram observadas semelhanças genotípicas entre os isolados de 13 cães e seus  
47 respectivos tutores. Destaca-se que na amostra de um desses animais foi observada a presença do gene *bla*<sub>NDM-1</sub>,  
48 assim como na microbiota de dois de seus quatro respectivos tutores. Esses resultados sugerem o  
49 compartilhamento de genes codificadores de ESBL e carbapenemases entre os microrganismos de animais de  
50 companhia e seus respectivos tutores. Pelo nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo mostrando a detecção  
51 de NDM-1 em cães e gatos, no Brasil. É altamente recomendável que medidas de controle sejam estabelecidas.  
52 TERMOS DE INDEXAÇÃO: Beta-Lactamases, Resistência bacteriana a múltiplos fármacos, Saúde Única.  
53

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente, Universidade da Região de Joinville (Univille), Rua Paulo Malschitzki,10, Zona Industrial Norte, Joinville, SC 89219-710, Brasil. \*Corresponding author [v.kobs@univille.br](mailto:v.kobs@univille.br)

<sup>2</sup> Laboratório Medivet Diagnósticos Veterinários, Rua Presidente Campos Sales, 214, Glória, Joinville, SC 89217-100, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) associada às zoonoses e zoonoses é considerada um desafio atual e relevante na saúde pública a nível mundial (KHALIFA et al., 2021; OLUWAMAYOWA et al., 2021; SALGADO-CAXITO et al., 2021; SELLERA; LINCOPAN, 2019; SUBRAMANYA et al., 2021). A abordagem *One Health* reconhece que a saúde humana está intimamente ligada à saúde dos animais e do ambiente compartilhado. Sendo assim, essa abordagem é essencial para o combate da RAM, uma vez que animais e humanos são colonizados pelas mesmas espécies de microrganismos e usualmente tratados com as mesmas classes de antimicrobianos (SUDATIP et al., 2021).

Nesse contexto, os animais de companhia são cada vez mais reconhecidos como um dos importantes contribuintes para o desenvolvimento e difusão de RAM, tanto no sentido animais-humanos quanto humanos-animais, principalmente devido à frequente prescrição empírica de antimicrobianos, associada à proximidade física e compartilhamento de ambientes, superfícies e objetos (LI et al., 2021; MARCHETTI et al., 2021; SINGLETON et al., 2021).

Os  $\beta$ -lactâmicos são possivelmente os antimicrobianos mais amplamente usados, não apenas na medicina humana, mas também em animais, devido à segurança, espectro antimicrobiano, disponibilidade e propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas (MARCHETTI et al., 2021). Entretanto, o uso elevado e muitas vezes inadequado, resultou no surgimento de uma abundância de enzimas do tipo  $\beta$ -lactamases (BUSH; BRADFORD, 2020). Até o momento, vários tipos de  $\beta$ -lactamases já foram documentadas, tais como penicilinas, cefalosporinas (AmpC),  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL) e carbapenemases. Dentre elas destacam-se as ESBL dos tipos SHV (*Sulphydryl Reagent Variable*), TEM (*Temoneira*) e CTX-M (*Cefotaximase*), e as carbapenemases KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), NDM (*New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamases*), IMP (*Imipenem-Carbapenemases*), VIM (*Verona Integron-Encoded Metallo- $\beta$ -lactamase*) e OXA (*Carbapenem-Hydrolysing Oxacillinases*) (GHARAVI et al., 2021; GRÖNTHAL et al., 2018; HANSEN, 2021; KÖCK et al., 2018a; SENCHYNA et al., 2019; SFACIOTTE et al., 2020; VIVAS et al., 2020).

As ESBL conferem resistência às classes de antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas (especialmente de terceira e quarta gerações) e monobactâmicos, e diversos estudos demonstraram a presença de cepas produtoras de ESBL em amostras clínicas de humanos, cães e gatos, bem como, sua disseminação entre animais-humanos (SALGADO-CAXITO et al., 2021; SFACIOTTE et al., 2020). Os carbapenêmicos são uma opção terapêutica usada para infecções graves causadas por bacilos Gram-negativos produtores de ESBL (KUCHIBIRO et al., 2018). Nesse sentido, enquanto os carbapenêmicos são considerados como último recurso no tratamento de infecções causadas por patógenos multirresistentes em humanos, devido à falta de alternativas terapêuticas, estão sendo prescritos, mesmo que sem padronização, para o tratamento de infecções resistentes na área veterinária, principalmente em cães e gatos (SELLERA; SILVA; LINCOPAN, 2021). O aumento do uso dos carbapenêmicos contribuiu para uma incidência mundial crescente de microrganismos resistentes a essa classe, sendo associada à altas taxas de morbidade e mortalidade (SENCYNA et al., 2019). Como consequência, as bactérias produtoras de carbapenemases que tinham uma prevalência restrita a humanos, de maneira alarmante começaram a ser relatadas em animais de companhia, implicando em um risco potencial de transmissão cruzada entre humanos e animais de estimação, indicando sua transferência para novos hospedeiros e reservatórios (GRÖNTHAL et al., 2018; SELLERA et al., 2021). Além disso, a dificuldade de tratamento frente a presença de carbapenemases resultou no aumento do uso da colistina; entretanto, em 2015, foi relatado o primeiro mecanismo de resistência às polimixinas mediada por plasmídeo, denominado *Mobile Colistin Resistance (mcr-1)* e a partir de então já foram isolados microrganismos resistentes a essa classe obtidos de amostras de humanos, animais e alimentos (LIU et al., 2016; MCEWEN; COLLIGNON, 2018).

Considerando que houve um aumento substancial a nível mundial na aquisição de animais de estimação nas últimas décadas (DAMBORG et al., 2016) e que esses animais podem servir como reservatórios significativos de bactérias multirresistentes, nota-se a importância de se investigar a epidemiologia de marcadores de resistência nessa população, a fim de oportunizar medidas de prevenção e controle, corroboradas pela abordagem *One Health*. Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo investigar o perfil epidemiológico e os marcadores moleculares de resistência de bacilos Gram-negativos isolados de amostras clínicas ambulatoriais de cães e gatos e dos humanos expostos a eles.

## MATERIAIS E MÉTODOS

**Seleção dos isolados provindos de animais.** Foram considerados isolados bacterianos derivados exclusivamente de amostras clínicas de cães (*Canis lupus familiaris*) e gatos (*Felis catus*) identificados durante a avaliação microbiológica assistencial, entre julho de 2018 e julho de 2020. Foram incluídos microrganismos pertencentes às *Enterobacterales* e bacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose que apresentaram teste de triagem fenotípica positiva para a presença de ESBL e/ou perfil de resistência fenotípica aos antimicrobianos das classes das cefalosporinas, carbapenêmicos ou polimixina B.

114 **Seleção dos isolados de origem humana.** Foram selecionados os humanos, entre maio de 2019 e maio  
115 de 2020, maiores de idade, cujos animais apresentaram perfil de resistência fenotípica no laudo veterinário, para  
116 investigação de sua colonização da microbiota.

117 **Coleta das amostras de origem animal.** As coletas de amostras dos animais ambulatoriais foram  
118 realizadas pelos respectivos veterinários responsáveis, seguindo normas padronizadas para cada espécie (OMS,  
119 2010; SBPC/ML, 2015), baseando-se nos sinais clínicos e fisiopatológicos apresentados pelo animal. As coletas  
120 foram realizadas em diferentes sítios anatômicos, sendo padronizadas de acordo com cada animal e tipo de  
121 material clínico correspondente, seguindo protocolos específicos regulamentados pela Organização Mundial da  
122 Saúde Animal (OIE).

123 **Coleta das amostras de origem humana.** De acordo com normas preconizadas pela Nota Técnica nº  
124 01/2013 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2013a) e Nota Técnica 01/2016/CECISS/LACEN  
125 (BRASIL, 2016), coleta via swab retal foi preconizada para detecção da colonização bacteriana dos humanos  
126 contactantes. O contato de cada humano foi obtido através da intermediação dos médicos veterinários  
127 responsáveis pelos animais, os quais solicitaram a permissão para o repasse do número de telefone a fim de  
128 viabilizar a comunicação por parte do pesquisador. A partir dessa autorização prévia, os humanos foram  
129 contatados pelo pesquisador, orientados sobre a pesquisa e convidados a participar. Cada participante recebeu as  
130 instruções necessárias para realizar a própria coleta (mediante instruções orais e por escrito). Para cada  
131 participante foi entregue um kit que continha duas vias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE),  
132 um questionário epidemiológico com questões relacionadas à fatores de risco envolvidos na disseminação da  
133 resistência antimicrobiana (GEENEN et al., 2010; SAFDARI et al., 2017), um manual com imagens detalhando as  
134 instruções para realização da coleta, um par de luvas e um swab contendo meio de transporte Cary Blair (Cral, São  
135 Paulo, Brasil). Esses kits foram deixados nas respectivas clínicas sob autorização e supervisão dos médicos  
136 veterinários até a retirada por parte dos humanos contactantes. A coleta da amostra foi realizada na própria  
137 residência dos participantes, seguido da devolução deste material nas respectivas clínicas veterinárias. As  
138 amostras foram encaminhadas para o pesquisador e processadas laboratorialmente quanto a identificação e  
139 análises fenotípicas, da mesma forma que aquelas de origem animal.

140 **Identificação fenotípica dos isolados.** Após análises macroscópicas (colônias isoladas) e microscópicas  
141 (caracterização morfo-tintorial pela coloração de Gram), as amostras foram testadas quanto a oxidase utilizando  
142 Tiras de Oxidase® (Laborclin) e então submetidas aos sistemas de provas bioquímicas Bactray® I, II e III  
143 (Laborclin, Pinhais, Brasil). Como alternativa, para a identificação de *Enterobacteriales*, foi utilizado o Kit  
144 Enterobactérias® (Laborclin) e para bacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose, o Kit NF II® (Probac, São  
145 Paulo, Brasil). Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as instruções do fabricante.

146 **Determinação fenotípica de sensibilidade aos antimicrobianos.** A determinação do perfil de  
147 sensibilidade aos antimicrobianos, tanto dos isolados de origem animal quanto humana, foi realizada pelo método  
148 de disco-difusão em ágar (CLSI, 2018, 2020b). Para os isolados de origem animal, foram utilizados os  
149 antimicrobianos preconizados pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) de cada ano correspondente,  
150 selecionados individualmente de acordo com o microrganismo isolado, material clínico e sítio anatômico, para  
151 ambas as espécies veterinárias (CLSI, 2020c). Em isolados de origem humana, foram testados apenas os  
152 antimicrobianos para triar o perfil fenotípico selecionado para esse estudo, sendo imipenem (10 µg), meropenem  
153 (10 µg), ceftazidima (30 µg), ceftriaxona (30 µg), cefepime (30 µg) e polimixina B (300 U). Para os isolados que  
154 apresentaram resultados positivos para a presença do gene *bla<sub>NDM-1</sub>*, foi adicionalmente testado o antimicrobiano  
155 aztreonam (30µg) para análise do perfil de hidrólise. Todos os discos utilizados foram do mesmo fabricante  
156 (Cefar). Além disso, nos isolados que apresentaram resultados positivos para a detecção de genes codificadores de  
157 carbapenemases, foram utilizadas fitas de E-test® (bioMérieux) para a determinação da concentração inibitória  
158 mínima (CIM) para imipenem e meropenem. Os resultados foram interpretados de acordo com as diretrizes do  
159 CLSI, exceto para polimixina B. O teste de disco-difusão para polimixina B foi utilizado apenas como triagem para  
160 seleção das amostras e interpretado conforme Galani et al. (2008). Para os isolados com positividade para os genes  
161 *mcr* foi utilizado o sistema de microdiluição Policimbac® (Probac), como método confirmatório. O perfil fenotípico  
162 de todos os isolados foi definido quanto a Multirresistência (MDR), Resistência Extensiva (XDR) e Pan-Resistência  
163 (PDR) conforme recomendado por Magiorakos et al. (2012).

164 **Método fenotípico de triagem para detecção de ESBL.** A investigação fenotípica para produção de ESBL  
165 foi realizada em todos os microrganismos identificados como bacilos Gram-negativos por meio do Teste de  
166 Sinergismo de Disco Duplo (TSDD), seguindo as orientações e critérios interpretativos do CLSI (CLSI, 2020a).

167 **Método fenotípico de triagem para detecção de carbapenemases.** Todas as amostras que  
168 apresentaram perfil de resistência fenotípica aos antimicrobianos carbapenêmicos foram submetidas ao Método  
169 Modificado de Inativação de Carbapenêmicos (mCIM), de acordo com orientações e critérios interpretativos do  
170 CLSI (CLSI, 2020a).

171 **Obtenção do DNA bacteriano e investigação dos genes alvo.** A extração do DNA bacteriano foi  
172 realizada utilizando-se choque térmico, conforme previamente descrito por Kobs et al. (2016), a partir de cultivo  
173 em ágar Mueller Hinton. Para verificar a viabilidade do DNA extraído para as análises genotípicas subsequentes,

174 confirmou-se a identificação do gene 16S rRNA por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (EDEN et al., 1991). A  
175 investigação molecular dos marcadores de resistência aos antimicrobianos também foi realizada via PCR,  
176 utilizando iniciadores específicos para cada gene. Todas as reações foram estabelecidas em volume final de 50 µL,  
177 empregando-se 50 a 500 ng de DNA extraído. Os produtos amplificados por PCR foram submetidos à eletroforese  
178 em gel de agarose a 1% e comparados com um padrão disponível comercialmente (100 pb Ladder, Fermentas,  
179 Burlington, Canadá). Os isolados que apresentaram positividade no método TSDD foram investigados quanto aos  
180 genes *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>SHV</sub> e *bla*<sub>TEM</sub>, e as amostras positivas para o gene *bla*<sub>CTX-M</sub>, foram submetidos à uma nova PCR para  
181 investigação simultânea (multiplex) dos grupos *bla*<sub>CTX-M-1g</sub>, *bla*<sub>CTX-M-2g</sub>, *bla*<sub>CTX-M-8g</sub> e *bla*<sub>CTX-M-9g</sub> (Tabela 1). As  
182 termociclagens consistiram em uma etapa de desnaturação inicial à 94°C por 3min, seguido de 35 ciclos de  
183 desnaturação e hibridização com condições específicas para cada gene alvo (Tabela 2) e extensão à 72°C por 1min.  
184 Uma extensão final foi conduzida a 72°C por 10min. Os isolados que apresentaram resistência fenotípica aos  
185 antimicrobianos carbapenêmicos foram submetidos à PCR, em reações individuais, empregando-se os iniciadores  
186 apresentados na Tabela 3, sendo que a investigação do gene *bla*<sub>OXA-48-like</sub> foi realizada apenas nas *Enterobacterales*  
187 e do *bla*<sub>SPM-1</sub> somente em *Pseudomonas* spp., enquanto *bla*<sub>NDM-1</sub>, *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>VIM</sub> e *bla*<sub>IMP</sub> em todos os isolados  
188 selecionados. As termociclagens foram realizadas com uma etapa inicial de desnaturação a 94°C por 3 min, seguido  
189 de etapas com especificidades para cada gene (Tabela 4).

190 Para a pesquisa de genes codificantes das oxacilinas, *bla*<sub>OXA-23-like</sub>, *bla*<sub>OXA-24-like</sub>, *bla*<sub>OXA-51-like</sub>, *bla*<sub>OXA-58-like</sub> e  
191 *bla*<sub>OXA-143-like</sub> nas amostras pertencentes ao gênero *Acinetobacter*, foi realizada multiplex PCR utilizando iniciadores  
192 específicos (Tabela 3) e termociclagem consistindo em uma etapa inicial de desnaturação a 94°C por 3min, seguida  
193 de 30 ciclos envolvendo 1min a 94°C, 30s a 52°C e 1min a 72°C. A extensão final foi realizada a 72°C por 10min.

194 A investigação dos genes *mcr* foi realizada em todas as amostras, independente do perfil fenotípico  
195 observado no método de disco-difusão. Foi realizada uma multiplex PCR empregando-se um conjunto de  
196 iniciadores específicos (Tabela 5), com termociclagens consistindo em desnaturação inicial a 94°C por 3min,  
197 seguida de 25 ciclos de 94°C por 30s, 58°C por 90s e 72°C por 60s, além de extensão final a 72°C por 10min. Visando  
198 confirmar a efetividade dos métodos genotípicos, foram utilizadas cepas padrões específicas em todas as reações  
199 (Tabela 6).

200 **Análise estatística.** A amostra do estudo foi definida por conveniência. Os dados foram analisados via  
201 estatística descritiva calculando-se as frequências absolutas e relativas. As variáveis categóricas foram expressas  
202 como números absolutos e percentagens e as variáveis contínuas como médias e desvios padrão.

203 **Aspectos éticos.** O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)  
204 da UNIVILLE, conforme diretrizes estabelecidas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS),  
205 sob o parecer de número 3.204.495. Os dados relacionados ao perfil de sensibilidade aos antimicrobianos foram  
206 autorizados e coletados junto ao Laboratório Medivet Diagnósticos Veterinários, em Joinville, sul do Brasil. As  
207 cepas bacterianas foram analisadas mantendo-se as identificações, tanto do animal quanto do humano exposto,  
208 sob sigilo absoluto, sendo apenas identificadas por codificação definida exclusivamente para a pesquisa. Todos os  
209 indivíduos humanos incluídos nesse estudo confirmaram sua anuência mediante assinatura do TCLE específico,  
210 garantindo-se ao participante da pesquisa o respeito aos seus direitos.

211

212

213

## 214 RESULTADOS

215

216 **Perfil dos isolados clínicos de origem animal.** Foram incluídos neste estudo 228 isolados clínicos bacterianos  
217 derivados de 191 animais de companhia (37 animais contribuíram com um ou mais isolados). Desses, 86,8%  
218 (n=198, sendo 105 fêmeas) foram derivados de cães e 13,2% (n=30, sendo 17 fêmeas) de gatos. Todos esses  
219 isolados correspondiam a amostras clínicas de animais que apresentavam sinais de infecção. Os microrganismos  
220 identificados foram *E. coli* (37,7%; n=86), seguido de *Pseudomonas* spp. (18,9%; n=43), *Klebsiella* spp. (8,3%;  
221 n=19), *Proteus* spp. (7,5%; n=17), *K. pneumoniae* (7%; n=16), *P. aeruginosa* (6,6%; n=15), *Enterobacter* ssp. (3,1%;  
222 n=7), complexo *E. cloacae* (2,6%; n=6) e outros em menor frequência (8,3%; n=19). Os isolados foram coletados  
223 de amostras de urina (55,7%; n=127), swab otológico (23,7%; n=54), secreção nasal (6,1%; n=14) e outros  
224 materiais em menor porcentagem (14,5%; n=33). A distribuição dos tipos de materiais biológicos entre cães e  
225 gatos e a caracterização dos microrganismos podem ser visualizadas na Tabela 7.

226 **Perfil de sensibilidade aos antimicrobianos.** A avaliação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos mostrou  
227 que os 164 isolados pertencentes à ordem *Enterobacterales* apresentaram uma maior taxa de resistência à  
228 ampicilina (98,4%; 62/63), seguido de cefotaxima (97,5%; 115/118), ceftazidima (94,6%; 139/147), aztreonam  
229 (93,8%; 15/16), ceftriaxona (93,3%; 139/149), cefovecina (82,6%; 57/69), amoxicilina/clavulanato (78,7%;  
230 100/127), enrofloxacino (73,3%; 85/116), cefepima (72,2%; 91/126), tetraciclina (66,9%; 83/124),  
231 ciprofloxacino (62%; 88/142), marbofloxacino (59,3%; 67/113), gentamicina (33,8%; 48/142), nitrofurantoína  
232 (33,7%; 28/83), imipenem (23,8%; 39/164), polimixina B (16,9%; 24/142), meropenem (9,8%; 16/164) e  
233 amicacina (3,3%; 5/151) (Fig.1). No grupo dos bacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose (n=64) foi  
observada resistência fenotípica ao aztreonam (50%; 10/20), seguido de ceftazidima (31%; 18/58), cefepima  
(23,7%; 14/59), polimixina B (22%; 13/59), amicacina (16,7%; 10/60), ciprofloxacino (16,1%; 9/56),



234 gentamicina (16,1%; 9/56), meropenem (6,3%; 4/64) e imipenem (4,7%; 3/64) (Fig.2). Com relação ao padrão de  
235 resistência, foi observado que a maioria dos bacilos Gram-negativos (59,6%; n=136) foram categorizados como  
236 MDR, pois apresentaram resistência a três ou mais classes de antimicrobianos. Dentre todos os isolados, foi  
237 observado uma elevada taxa de positividade na investigação fenotípica para presença de ESBL pelo método TSDD  
238 (92,5%; 211/228), com uma maior contribuição das cepas de *E. coli* (36,5%; n=77/211). Além disso, foi observado  
239 que em 16% dos isolados (n=33/211) houve positividade no teste TSDD, porém sensibilidade fenotípica à classe  
240 das cefalosporinas testadas, sendo todos pertencentes ao gênero *Pseudomonas*. Para os demais isolados, foram  
241 observadas positivities no TSDD associadas à resistência total ou intermediária a um ou mais antimicrobianos  
242 da classe das cefalosporinas. Ademais, 49 isolados apresentaram resistência fenotípica aos antimicrobianos  
243 carbapenêmicos pelo método de disco-difusão e foram submetidos ao mCIM. Destes, 32,6% (n=16/49)  
244 apresentaram resultados positivos para presença de carbapenemases, sendo representados por *K. pneumoniae*  
245 (37,5%; 6/16), complexo *E. cloacae* (31,2%; 5/16), *E. coli* (25%; 4/16) e *P. aeruginosa* (6,3%; 1/16).

246 **Avaliação dos genes codificadores de ESBL.** Todos isolados amplificaram para o gene 16S rRNA,  
247 mostrando-se viáveis para as análises genotípicas subsequentes (Fig.3). Uma vez que os iniciadores utilizados para  
248 detecção de *bla*<sub>SHV</sub> e *bla*<sub>TEM</sub> não distinguem quanto aos tipos sem perfil hidrolítico de ESBLs (como, por exemplo,  
249 *bla*<sub>SHV-1</sub>, *bla*<sub>SHV-11</sub>, *bla*<sub>TEM-1</sub>, *bla*<sub>TEM-2</sub> e *bla*<sub>TEM-13</sub>), para as análises genotípicas das amostras provenientes de animais  
250 foram considerados apenas os isolados que resultaram positivos no teste fenotípico para produção de ESBL  
251 (TSDD) (n=211). A maioria dos isolados apresentaram resultados positivos frente aos genes codificadores de ESBL  
252 investigados (73,9%; 156/211) (Fig.4), sendo observada uma maior frequência para o gene *bla*<sub>CTX-M</sub> (80,8%;  
253 n=126/156), seguido de *bla*<sub>SHV</sub> (63,5%; n=99/156) e *bla*<sub>TEM</sub> (41%; n=64/156). Verificou-se a co-presença de genes  
254 em 61,5% (n=96/156) dos isolados. Dentre os isolados carreadores de *bla*<sub>CTX-M</sub>, mostraram-se pertencentes ao  
255 grupo 1 46,8% (n=59/126) deles, seguido de 11,9% (n=15/126), 6,3% (n=8/126) e 4,8% (n=6/126) aos grupos  
256 9, 8 e 2, respectivamente. Em um dos isolados (0,8%) foi observada a co-presença dos genes *bla*<sub>CTX-M-1g</sub> + *bla*<sub>CTX-M-9g</sub>.  
257 Trinta e sete (29,4%) isolados que apresentaram resultados positivos para o gene *bla*<sub>CTX-M</sub> não corresponderam  
258 a nenhum dos quatro grupos investigados, sendo a maioria pertencentes ao gênero *Pseudomonas* (40,5%; n=15).  
259 A frequência e distribuição dos isolados frente aos genes codificadores de ESBL podem ser observadas na Tabela  
260 8.

261 **Avaliação dos genes codificadores de carbapenemases.** Onze isolados (n=11/49; 22,4%) mostraram-se  
262 positivos frente aos genes codificadores de carbapenemases. Esses isolados também apresentaram resistência  
263 fenotípica aos antimicrobianos carbapenêmicos e resultados positivos no teste do mCIM. Para o gene *bla*<sub>NDM-1</sub>,  
264 observou-se positividade em 16,3% (n=8/49) dos isolados, os quais foram representados pelo complexo *E. cloacae*  
265 (50%; n=4/8); *K. pneumoniae* (37,5%; n=3/8) e *E. coli* (12,5%; n=1/8). A presença do gene *bla*<sub>KPC</sub> foi observada  
266 em 6,1% (n=3/49) dos isolados, sendo todos da espécie *E. coli*. Adicionalmente, em todos os isolados que  
267 apresentaram positividade genotípica para carbapenemases, foi observada a co-presença de genes codificadores  
268 de ESBL. Os genes *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>SPM-1</sub>, *bla*<sub>OXA-23-like</sub>, *bla*<sub>OXA-24-like</sub>, *bla*<sub>OXA-48-like</sub>, *bla*<sub>OXA-51-like</sub>, *bla*<sub>OXA-58-like</sub>, *bla*<sub>OXA-143-like</sub> e *bla*<sub>VIM</sub>  
269 não foram detectados em nenhuma das amostras testadas. Em relação aos resultados da CIM, foi observado que a  
270 maioria dos isolados positivos para os genes codificadores de carbapenemases investigados apresentaram valores  
271 ≤ 1 µg/mL, tanto para imipenem (n=7/11), quanto para meropenem (n=8/11). A distribuição das co-presenças  
272 dos genes, espécie bacteriana, perfil fenotípico, clínica veterinária de origem e espécie veterinária, pode ser  
273 visualizada na tabela 9. Trinta e oito isolados (77,6%; n=38/49) não amplificaram para nenhum dos genes  
274 codificadores de carbapenemases investigados, incluindo aqueles que apresentaram resultados positivos no teste  
275 do mCIM (n=6). Os padrões eletroforéticos para identificação dos genes codificadores de carbapenemases estão  
276 mostrados na Fig.5.

277 **Avaliação dos genes codificadores de resistência às polimixinas (*mcr*).** Todos os isolados  
278 identificados como bacilos Gram-negativos (n=228) foram submetidos à investigação dos genes *mcr*. Destes, 2  
279 (0,9%) mostraram-se positivos para *mcr-1* (APÊNDICE A), identificados como *Enterobacter* spp. e *E. coli*. Sendo  
280 assim, esses dois isolados fazem parte do primeiro relato da presença do gene *mcr-1* em amostras clínicas  
281 provindas de animais de companhia, no Brasil (KOBS et al., 2020). Adicionalmente, foram observados, nesses dois  
282 isolados, a co-presença de genes, sendo representados por *bla*<sub>CTX-M-1</sub> em *Enterobacter* spp. e *bla*<sub>SHV</sub> + *bla*<sub>TEM</sub> em *E.*  
283 *coli*. Os padrões eletroforéticos representativos dos resultados para identificação dos genes *mcr* podem ser  
284 visualizados na Fig.6.

285 **Avaliação das amostras de origem humana.** No período estabelecido para as coletas de amostras de  
286 origem humana, observou-se um total de 106 animais de companhia cujos laudos veterinários apresentavam perfil  
287 de resistência fenotípica aos antimicrobianos selecionados. Através da intermediação dos médicos veterinários  
288 responsáveis, foi possível obter o contato telefônico dos humanos expostos de 37,7% (n=40/106) desses animais.  
289 Dentre os contactados, aceitaram participar da pesquisa 24 humanos referentes a 20 cães. O perfil epidemiológico  
290 dos humanos participantes pode ser visualizado na Tabela 10. Alguns animais compartilhavam o mesmo espaço  
291 com mais de um humano incluído no estudo, de modo que 5 animais possuíam 1 proprietário humano, seguido de  
292 5 e 1 animais com 2 e 4 humanos contactantes, respectivamente. Além disso, foi identificado que 9 dos animais  
293 conviviam na mesma casa e, portanto, possuíam os mesmos humanos em comum (n=5). Todas as amostras de

294 swabs retais (n=24) apresentaram crescimento de bacilos Gram-negativos e, em 8 dessas amostras, foi observado  
295 o crescimento de mais de um microrganismo, sendo todas as cepas (n=34) avaliadas quanto ao perfil fenotípico e  
296 genotípico. A maioria dos isolados de origem humana mostraram ausência de ESBL pelo método TSDD e  
297 sensibilidade fenotípica para os antimicrobianos da classe das cefalosporinas (88,2%; n=30/34). Entretanto,  
298 foram observados resultados positivos nas análises genotípicas para 13 dos isolados. Quando comparados os  
299 perfis genotípicos dos microrganismos encontrados, foram observadas semelhanças entre as cepas de 13 animais  
300 de companhia em relação aos seus respectivos humanos contactantes. Destaca-se que um dos isolados de origem  
301 animal apresentou o gene codificador de metalo- $\beta$ -lactamase *bla*<sub>NDM-1</sub>, assim como nos isolados de dois de seus  
302 quatro respectivos humanos contactantes. Os resultados referentes à identificação microbiana, testes fenotípicos  
303 e genotípicos das cepas dos humanos e dos respectivos animais de companhia podem ser visualizados na Tabela  
304 11.

305 **Descrição genotípica e epidemiológica de alguns casos.** No animal identificado como P99 foi  
306 observada a presença do complexo *E. cloacae* carreador de *bla*<sub>CTX-M-2g</sub> + *bla*<sub>SHV</sub>, enquanto na cepa de origem humana  
307 foi observada a presença de um dos genes encontrados no isolado animal, o *bla*<sub>SHV</sub>, carreado pelo mesmo  
308 microrganismo. O humano contactante (H1-P99) relatou que mora em apartamento, com mais duas pessoas e  
309 outro cão, compartilhando os mesmos ambientes e que a alimentação de seus cães é baseada apenas em ração.  
310 Relatou também não ter frequentado hospitais e unidades de saúde no último ano e nem ter feito uso recente de  
311 antimicrobianos. O cão P99 não iniciou atendimento na clínica veterinária devido à problemas neurológicos, que  
312 foram agravados após ter sido impactado pelo barulho de um caminhão. Após esse episódio, o cão apresentou  
313 sinais de agitação, agressão, seguido de paralisia nos membros pélvicos inferiores e ocorrência de convulsões. O  
314 cão estava em tratamento para otite há três semanas, associado a um quadro de *Head tilt* (inclinação da cabeça,  
315 perda de equilíbrio e marcha em giros sobre o dorso). Devido a paralisia contínua, foi realizado procedimento  
316 cirúrgico e administrado cefuroxima como profilaxia. Nesse procedimento foram retiradas amostras de medula  
317 espinhal para biópsia e cultura. Frente ao resultado da cultura, foi realizado tratamento com ciprofloxacino. Após  
318 procedimento cirúrgico, não houve melhora nos reflexos do animal e a partir de então, o cão iniciou a utilizar  
319 cadeira de rodas e uso de fraldas.

320 Em outro animal (P139), foi observada a presença de *Proteus* spp. carreador de *bla*<sub>CTX-M-2g</sub> + *bla*<sub>TEM</sub>,  
321 enquanto na amostra de seus dois respectivos humanos (H1-P139 e H2-P139) foram observados resultados  
322 positivos para o gene *bla*<sub>TEM</sub>, porém carreado por *E. coli* e *Enterobacter* spp., respectivamente. O humano  
323 contactante identificado como H1-P139 relatou morar sozinho com seu animal de estimação (P139) em um  
324 apartamento, compartilhando os mesmos ambientes e que a alimentação do seu animal consistia de ração e comida  
325 caseira. Relatou também que trabalha em unidade de saúde e que passou por um procedimento cirúrgico em junho  
326 de 2019, sendo necessário o tratamento com antimicrobiano por 7 dias. Já o humano H2-P139 relatou que tem  
327 contato frequente com o animal P139 e mora em um apartamento com mais três pessoas e outros dois cães.  
328 Também trabalha em ambiente de saúde e que em julho de 2019 também foi submetido a um processo cirúrgico  
329 e tratamento com antimicrobiano. Ambos os respectivos humanos afirmam que o animal apresentou piodermite  
330 bacteriana recorrente no último ano e por isso fez uso prolongado de cefalexina. Cerca de seis meses após a  
331 melhora das piodermites, o cão iniciou um quadro de otite e sinais de infecção urinária. Após resultado da cultura  
332 de urina (laudo considerado para esse estudo – agosto de 2019), iniciou tratamento com ciprofloxacino e obteve  
333 melhora do caso, entretanto, relataram que cerca de 4 meses após esse ocorrido, teve novamente um quadro de  
334 infecção urinária e foi tratado com marbofloxacino.

335 A amostra biológica do animal P168 mostrou resultado positivo para *E. coli* carreadora de *bla*<sub>CTX-M-9g</sub> +  
336 *bla*<sub>SHV</sub>, enquanto no respectivo humano contactante (H1-P168) foi observada a presença de um dos genes  
337 identificados na amostra de seu cão, o *bla*<sub>SHV</sub>, sendo carreado pela mesma espécie bacteriana. O humano H1-168  
338 relatou que mora em apartamento e que compartilha esse ambiente com mais uma pessoa e outros 2 cães e que  
339 todos os animais de estimação se alimentam exclusivamente de ração. Relatou também que leva seus animais  
340 frequentemente para passeio, em diversos ambientes externos. Relatou não ter frequentado unidades de saúde e  
341 nem feito uso de antimicrobianos no último ano. Além disso, comentou que seu animal de estimação vinha  
342 apresentando infecções recorrentes no trato urinário e por esse motivo foi submetido a tratamentos com  
343 antimicrobianos, sendo que o último foi com amoxicilina por 60 dias (após o resultado do exame de cultura  
344 considerado para esse estudo).

345 O resultado da amostra do cão P142 demonstrou positividade para *E. coli* portadora dos genes *bla*<sub>CTX-M-1g</sub>  
346 + *bla*<sub>SHV</sub> + *bla*<sub>TEM</sub>, enquanto a amostra de seu respectivo humano contactante (H1-P142) apresentou positividade  
347 para *E. coli* portadora de *bla*<sub>CTX-M-1g</sub> + *bla*<sub>SHV</sub>. O humano contactante H1-P142 mora em um apartamento com mais  
348 três pessoas, além de outros dois animais, que se alimentam exclusivamente de comida caseira. Não frequentou  
349 serviços de saúde recentemente e nem fez uso de antimicrobianos, porém relatou que uma das pessoas com quem  
350 convive trabalha em ambiente de assistência à saúde. Relatou, ainda, que o animal P142 vem apresentando  
351 infecções de pele recorrentes e que foi submetido a dois procedimentos cirúrgicos, sendo o primeiro devido a  
352 problemas na coluna e o segundo por infecção uterina. Em agosto de 2019 apresentou infecção no trato urinário,  
353 foi realizada a cultura (cujo resultado foi considerado para o presente estudo) e foi submetido a tratamento com

354 nitrofurantoína por 15 dias.

355 Para os 9 animais que tinham em comum os mesmos 5 humanos contactantes foi observada a presença  
356 do gene *bla<sub>SHV</sub>*, tanto nos isolados provindos dos cães (P118-P9; P119-P9; P220-P9; P121-P9 e P122-P9), como em  
357 dois dos seus respectivos humanos contactantes (H2-P117-125-P9-2 e H3-P117-125-P9-1). Ainda, foi possível  
358 observar que o isolado de um dos humanos (H3-P117-125-P9-3) apresentou positividade para o gene *bla<sub>CTX-M-1g</sub>*,  
359 o qual também foi identificado em um dos microrganismos presentes em um dos animais (P125-P9), entretanto  
360 carregado por espécies bacterianas distintas. A presença do gene *bla<sub>CTX-M</sub>*, sem definição quanto ao grupo, foi  
361 observada tanto nos animais (P117-P9, P118-P9 e P120-P9) como também em uma cepa de um dos respectivos  
362 humanos (H3-P117-125-P9-1). Todos os animais e humanos moram em uma casa e compartilham o mesmo  
363 ambiente entre eles, além de uma criança de 5 anos, a qual não foi incluída no estudo por ser menor de idade. Os  
364 animais frequentam tanto o ambiente interno quanto externo da casa e se alimentam exclusivamente de ração.  
365 Nenhum dos humanos esteve em ambientes de assistência à saúde e nem fizeram utilização de antimicrobianos  
366 nos seis meses anteriores ao resultado da culturas dos *pets*. Em contrapartida, os animais que tiveram infecção  
367 (diagnosticados a partir dos laudos emitidos em 08/07/2019, considerados para esse estudo) foram tratados com  
368 antimicrobianos da classe das cafosporinas. O humano identificado como H3-P117-125-P9 relatou que a família  
369 possui uma clínica veterinária e que todos os humanos envolvidos no estudo trabalham nesta clínica e, portanto,  
370 entram em contato com diversas outras pessoas e animais. Relatou ainda que, até novembro de 2019 participou  
371 voluntariamente de um projeto que visava a melhora da qualidade de vida de idosos que viviam em um “lar para  
372 idosos” e que participou do programa “Pet terapia”, onde levava seus cães para entreter os idosos participantes.

373 **Descrição do caso - Gene *bla<sub>NDM-1</sub>*.** Na amostra do animal P112 foi identificado um microrganismo do  
374 complexo *E. cloacae* portador tanto de genes codificadores de ESBL, bem como da metalo β-lactamase NDM-1  
375 (*bla<sub>CTX-M-1</sub>* + *bla<sub>SHV</sub>* + *bla<sub>TEM</sub>* + *bla<sub>NDM-1</sub>*). Por sua vez, em dois de seus quatro respectivos humanos contactantes (T2-  
376 P112 e T3-P112), foi observada a presença de três dos genes, *bla<sub>SHV</sub>*, *bla<sub>TEM</sub>* e *bla<sub>NDM-1</sub>*, identificados no  
377 microrganismo isolado da amostra de seu animal, entretanto carregados por *E. coli*. O animal P112 deu entrada na  
378 clínica veterinária no dia 25/03/2019 por apresentar dificuldades para caminhar com o membro pélvico esquerdo  
379 e em uso de anti-inflamatórios não-esteroidais. Após realização de raio-X, foi diagnosticada uma displasia  
380 coxofemoral, sendo necessária a intervenção cirúrgica, que foi realizada no dia 11/04/2019. Neste mesmo dia  
381 houve a prescrição de cefalexina 250 mg a cada 12 horas, por 8 dias e outros medicamentos para o alívio da dor e  
382 inflamação. Conforme registro em prontuário, no dia 16/04/2019, o cão estava com dificuldades de aderir ao  
383 tratamento, pois forçava para vomitar, mas os tutores humanos seguiram tentando completar o tratamento. No  
384 dia 23/04/2019 o cão voltou para consulta de retorno e para retirada dos pontos cirúrgicos, porém, apresentando  
385 os mesmos sintomas no membro pélvico direito. Foi receitado sessões de fisioterapia e administração de  
386 gabapentina 30 mg, 1 biscoito por 60 dias. No dia 16/05/2019 o cão retornou ao consultório com alteração óssea  
387 no fêmur do membro pélvico direito e suspeita de osteomielite e/ou osteossarcoma. Após essa suspeita, para  
388 confirmar diagnóstico, no dia 17/05/2019 foi realizada uma coleta de material ósseo para realização de biópsia,  
389 além de exames de cultura e antibiograma para diagnóstico diferencial. No mesmo dia da coleta desse material, foi  
390 prescrito Azitromicina 100 mg + Meloxicam 1 mg, uma vez por dia, por 2 dias. No dia 27/05/2019 o cão retornou  
391 para consulta e frente o resultado do laudo microbiológico, no qual foi identificado uma *E. cloacae*, objeto do  
392 presente estudo, com sensibilidade fenotípica apenas à amicacina, foi prescrito amicacina (injetável, via  
393 subcutânea, por seis dias) visto que era a única alternativa com sensibilidade fenotípica. No dia 03/06/2019 o cão  
394 retornou novamente à clínica, apresentando aparente melhora clínica, entretanto, foi confirmado diagnóstico de  
395 osteossarcoma e indícios de metástases pulmonares. No dia 18/06/2019 foi dado início às consultas oncológicas  
396 e, como o cão apresentou bom estado geral, foi mantido tratamento com gabapentina e amicacina. No último  
397 registro de atendimento do paciente canino (25/06/2019), foi observada a substituição do antimicrobiano  
398 amicacina por gentamicina via subcutânea (0,75 mL de 12 em 12 horas). Entretanto, os humanos contactantes  
399 desse animal relatam que ele foi a óbito pouco tempo depois.

400 Os quatro humanos contactantes desse animal (H1-P112, H2-P112, H3-P112 e H4-P112) relataram que  
401 moram em uma casa onde habitam 6 pessoas e 3 cães (sendo um deles o P-112) e que compartilham os mesmos  
402 ambientes com os cães, pois todos vivem dentro de casa. Além disso, relataram que os cães se alimentam  
403 exclusivamente de ração. A proprietária humana T2-P112 relatou trabalhar em um hospital e todos os outros  
404 relataram não ter frequentado ambiente de assistência à saúde nos últimos 3 meses. Nenhum dos humanos  
405 contactantes recebeu tratamento com antimicrobiano nos últimos 6 meses. Todos os humanos contactantes  
406 relataram considerar os cães como parte da família. As coletas de culturas das amostras de origem humana, foram  
407 realizadas no dia 06/12/2019.

408

409

410

411

412

413

## DISCUSSÃO

As variantes da enzima NDM (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/refgene/#bla<sub>NDM</sub>>) e diferentes tipos de metalo-β-lactamases têm atraído enorme atenção pelo perfil de hidrólise à quase todos os antimicrobianos β-lactâmicos, multirresistência e impacto considerável no tratamento de diferentes tipos de

414 infecções em humanos e animais (RAMADAN et al., 2020; SALARI-JAZI et al., 2021). A NDM-1 foi primeiramente  
415 identificada em cepas de um paciente hospitalizado na Suécia, com história prévia de internação em New Delhi  
416 (Índia) e tem sido reportada em diversos países em isolados de origem humana, animais de produção, frangos,  
417 peixes, camarões e outros (KÖCK et al., 2018a; RAMADAN et al., 2020). Entretanto, em animais de companhia  
418 existem poucos casos descritos, tendo sido registrados nos EUA (2013), China (2015; 2017 e 2018), Sérvia (2020)  
419 e Itália (2018 e 2021) (CUI et al., 2018; GENTILINI et al., 2018; JACOBMEYER et al., 2021; LEE et al., 2018;  
420 LONCARIC et al., 2020; SHAHEEN; NAYAK; BOOTHE, 2013; SUN et al., 2015; WANG et al., 2017). No presente  
421 estudo, oito isolados bacterianos foram confirmados produtores da metalo-β-lactamase NDM-1, sendo sete  
422 provindas de cães e um de gato. Pelo nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo mostrando a detecção de NDM-  
423 1 em isolados de amostras clínicas ambulatoriais de cães e gatos no Brasil.

424 O complexo *E. cloacae* tem se destacado por ser considerado um importante causador de Infecções  
425 Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e, como outros membros das *Enterobacterales*, compõe o microbioma  
426 intestinal de humanos e animais, dispondo da capacidade de colonizar uma ampla variedade de hospedeiros e  
427 ambientes (HUANG et al., 2021). Uma análise de MLST (*Multi-Locus Sequence Typing*) (IZDEBSKI et al., 2015)  
428 demonstrou que algumas linhagens clonais do complexo *E. cloacae* são consideradas clones internacionais de alto  
429 risco para saúde pública, pelo elevado potencial epidêmico na disseminação de marcadores de resistência para  
430 ESBLs e carbapenemases (*Sequence typing* ST66, ST78, ST506, ST124, ST78, ST507, ST418, ST108, ST114 e  
431 ST265)(IZDEBSKI et al., 2015; SELLERA; SILVA; LINCOPAN, 2021). Girlich et al. (2015) mostraram que esses  
432 clones de alto risco podem ser disseminados entre vários países via isolados multirresistentes que carregam  
433 carbapenemases NDM-1 ou OXA-48 e ESBL do tipo CTX-M-15. Em 2016, ao caracterizar e comparar a distribuição  
434 clonal de bactérias do complexo *E. cloacae* isoladas de humanos e de animais, Haenni et al. (2016) demonstraram  
435 que a maioria das cepas encontradas em animais (cães, gatos e cavalos) pertenciam aos clones de alto risco, em  
436 particular o ST114, enfatizando a preocupação envolvida em relação aos microrganismos do complexo *E. cloacae*  
437 quanto a transferência de genes de resistência entre humanos e animais.

438 Até o presente momento, apenas o estudo de Loncaric et al. (2020), na Sérvia, havia reportado a presença  
439 do gene *bla*<sub>NDM-1</sub> em animais de companhia no complexo *E. cloacae*, neste caso, do clone ST144. Nesta cepa, isolada  
440 de uma amostra canina de secreção vaginal, além da presença da metalo-β-lactamase, foi observada positividade  
441 para os genes codificadores de ESBL *bla*<sub>CTX-M-15</sub> (grupo 1) e *bla*<sub>TEM</sub>, além de resistência fenotípica às cefalosporinas,  
442 carbapenêmicos e aztreonam. No presente estudo, quatro das amostras de origem animal com positividade para  
443 o gene *bla*<sub>NDM-1</sub> foram identificadas no complexo *E. cloacae*, sendo três delas, também provenientes de cães,  
444 entretanto, derivadas de materiais clínicos diferentes (dreno, glândula adrenal, material ósseo e urina). Quanto ao  
445 perfil genotípico, duas das cepas apresentaram a co-presença dos genes *bla*<sub>CTX-M-1g</sub> + *bla*<sub>SHV</sub> + *bla*<sub>TEM</sub> enquanto as  
446 outras duas para *bla*<sub>CTX-M-1g</sub> + *bla*<sub>SHV</sub>; portanto, apresentaram semelhanças apenas na co-presença para *bla*<sub>CTX-M-1g</sub>.  
447 Em relação ao perfil fenotípico, todas as cepas também mostraram resistência às cefalosporinas, carbapenêmicos  
448 e aztreonam. Adicionalmente, identificou-se que duas cepas apresentando os perfis genotípicos *bla*<sub>NDM-1</sub> + *bla*<sub>CTX-M-1g</sub>  
449 + *bla*<sub>SHV</sub> e *bla*<sub>NDM-1</sub> + *bla*<sub>CTX-M-1g</sub> + *bla*<sub>SHV</sub> + *bla*<sub>TEM</sub> eram de animais atendidos na mesma clínica veterinária.

450 A primeira descrição de *bla*<sub>NDM-1</sub> foi reportada em uma cepa de *K. pneumoniae* (YONG et al., 2009) e  
451 atualmente, devido à sua ampla disseminação, essa espécie bacteriana carregando *bla*<sub>NDM-1</sub> pode ser observada em  
452 todos os continentes (SAFAVI et al., 2020). Entretanto, em animais de companhia, até o presente momento, não  
453 havia o relato da ocorrência do gene *bla*<sub>NDM-1</sub> na espécie *K. pneumoniae*. No presente estudo, o gene *bla*<sub>NDM-1</sub> foi  
454 detectado em três cepas de *K. pneumoniae*, todas provindas de amostras clínicas de cães, sendo então, esse o  
455 primeiro registro. Duas cepas foram isoladas de amostra de urina e uma de secreção nasal, sendo que nas três foi  
456 observada a co-presença dos genes *bla*<sub>CTX-M-1g</sub> + *bla*<sub>SHV</sub> + *bla*<sub>TEM</sub> e resistência fenotípica total ou intermediária a pelo  
457 menos um dos carbapenêmicos testados.

458 Embora as enzimas NDM tenham sido relatadas em diversas espécies de *Enterobacterales*, as *E. coli*  
459 produtoras de NDM-1 e NDM-5 são mais prevalentes e globalmente difundidas em cães e, portanto, de maior  
460 preocupação epidemiológica, em especial a *E. coli* ST167, que já foi reportada entre isolados portadoras de genes  
461 codificadores de ESBL (*bla*<sub>CTXM-1</sub>, *bla*<sub>CTXM-2</sub>, *bla*<sub>CTXM-3</sub>, *bla*<sub>CTXM-9</sub>, *bla*<sub>CTXM-14</sub> e *bla*<sub>CTXM-15</sub>) em animais e humanos em vários  
462 países, incluindo China, Espanha, França e Holanda (CUI et al., 2018; SELLERA; SILVA; LINCOPAN, 2021; TAGGAR  
463 et al., 2020).

464 Em um estudo realizado por Cui et al. (2018) em Beijing (China), foi reportada uma *E. coli* ST167 positiva  
465 para o gene *bla*<sub>NDM-1</sub> em uma amostra de swab retal de um cão, proveniente de um estudo de vigilância realizado  
466 em um hospital veterinário universitário. Esse isolado mostrou resistência fenotípica a todos os β-lactâmicos, além  
467 de gentamicina e ciprofloxacino. Em outro estudo, realizado nos EUA, Shaheen et al. (2013) reportaram a presença  
468 de seis isolados de *E. coli* produtores de NDM-1, sendo cinco provindos de cães e um de gato. Essas amostras foram  
469 provenientes de laboratórios clínicos veterinários e isoladas de urina, swab de pele e swab nasal. Todas as cepas  
470 apresentaram resistência fenotípica para cefalosporinas, porém a maioria delas mostraram valores de CIM ≤1  
471 µg/mL para meropenem. No presente estudo, foi encontrado um isolado de *E. coli* que apresentou positividade  
472 para o gene *bla*<sub>NDM-1</sub>, sendo derivado de uma amostra obtida via swab otológico de um cão. Essa cepa também  
473 apresentou a co-presença dos genes *bla*<sub>CTX-M-9g</sub> + *bla*<sub>SHV</sub>. O perfil fenotípico dessa cepa se mostrou parecido ao do



474 estudo de Cui et al., exceto em relação aos carbapenêmicos. Para meropenem, no presente estudo foi observado  
475 valor elevado de CIM (>32 µg/mL), o que também diferiu do resultado encontrado por Shaheen et al. (≤1 µg/mL).

476 Os diferentes valores de CIM encontrados no presente estudo podem ser atribuídos aos diversos  
477 elementos e mecanismos envolvidos na mobilização e expressão gênica de cada microrganismo (RAMADAN et al.,  
478 2020; ROURKE et al., 2020). A enzima NDM-1 é capaz de hidrolisar todos os β-lactâmicos, exceto o aztreonam,  
479 entretanto, foi observada resistência fenotípica ao aztreonam nos isolados que apresentaram positividade para  
480 *bla*<sub>NDM-1</sub>, porém todos eles também estavam carregando genes codificadores de ESBL, que podem hidrolisar esse  
481 antimicrobiano.

482 Além da NDM-1, outras enzimas que se destacam são as serino-β-lactamases da família KPC, as quais têm  
483 sido as mais conhecidas e difundidas entre todas as carbapenemases, principalmente em humanos (SELLERA et  
484 al., 2021; WANG; LI; LIU, 2020). Foram inicialmente descritas em *K. pneumoniae*, mas atualmente são encontradas  
485 em vários microrganismos da ordem *Enterobacterales* (HANSEN, 2021). Até o momento, em animais de  
486 companhia, a identificação de produtores de KPC foram reportadas de maneira esporádica, apresentando apenas  
487 relatos no Brasil e nos EUA (SELLERA; SILVA; LINCOPAN, 2021).

488 Sellera et al. (2018) fizeram a primeira descrição brasileira da presença do gene *bla*<sub>KPC-2</sub> em uma cepa de  
489 *E. coli* (sorotipo O1:H6) provinda da amostra de urina de um cão. Essa cepa apresentou perfil de multirresistência  
490 aos antimicrobianos da classe dos aminoglicosídeos, β-lactâmicos, cefalosporinas, fluoroquinolonas, tetraciclina  
491 e carbapenêmicos, além de positividade no teste fenotípico para detecção de KPC. A análise do resistoma mostrou  
492 a co-presença dos genes *bla*<sub>KPC-2</sub> + *bla*<sub>CTX-M-15</sub> + *qnrS1*, e o MLST apontou uma *E. coli* da linhagem de alto risco ST648,  
493 reconhecida por ter distribuição pandêmica entre humanos, animais e diferentes ambientes, associada às enzimas  
494 CTX-M-15 e carbapenemases. No presente estudo, também foi observada a presença do gene *bla*<sub>KPC</sub> em amostras  
495 de *E. coli*, porém derivadas tanto de cães quanto de gato. As amostras de cães foram provenientes de secreção nasal  
496 e pele, enquanto de gato, urina. Todas as cepas também apresentaram co-presenças de genes de resistência,  
497 entretanto, com diferenças, sendo *bla*<sub>KPC</sub> + *bla*<sub>CTX-M</sub> + *bla*<sub>SHV</sub> e *bla*<sub>KPC</sub> + *bla*<sub>SHV</sub> nas cepas dos cães e *bla*<sub>KPC</sub> + *bla*<sub>CTX-M-8g</sub> +  
498 *bla*<sub>SHV</sub> + *bla*<sub>TEM</sub>, no gato. No perfil fenotípico foi observada uma maior sensibilidade aos antimicrobianos, quando  
499 comparado ao estudo de Sellera, sendo que para as três cepas foi observada resistência intermediária a apenas um  
500 dos carbapenêmicos pelo disco-difusão e valores de CIM ≤1 µg/mL. Todas as cepas apresentaram resultados  
501 positivos no mCIM. A expressão gênica também é modulada pela arquitetura que envolve o gene *bla*<sub>KPC</sub> e fatores  
502 ambientais de exposição (HOLMES et al., 2016).

503 Até o presente momento, em animais de companhia, já foram descritas outras carbapenemases em  
504 diferentes espécies, sendo, OXA-48, OXA-181, OXA-244, NDM-5 e NDM-9 em *E. coli*, OXA-48 e VIM-1 em *K.*  
505 *pneumoniae*, OXA-48 em *K. oxytoca*, OXA-48 e NDM-5 em *E. cloacae*, KPC-4 em *Enterobacter xiangfangensis*, VIM-4  
506 em *Enterobacter hormaechei*, IMP -4 em *Salmonella typhimurium*, NDM-5 em *Citrobacter freundii*, OXA-23 em e  
507 *Proteus mirabilis*, OXA-23, OXA-72 e NDM-1 em *Acinetobacter baumannii*, OXA-58 em *Acinetobacter pittii*, OXA-23  
508 e NDM-1 em *Acinetobacter radioresistens*, NDM-1 em *Acinetobacter lwoffii* e IMP-45 e VIM-2 em *P. aeruginosa*  
509 (SELLERA; SILVA; LINCOPAN, 2021).

510 Os carbapenêmicos não tem padronização para uso clínico em animais e a extensão e o contexto em que  
511 esses antimicrobianos estão sendo prescritos em cães e gatos, ainda foram pouco estudados. Por sua vez, a classe  
512 das cefalosporinas é autorizada e considerada segura, entretanto, o seu uso elevado foi associado a um aumento  
513 na produção de ESBL (SALGADO-CAXITO et al., 2021).

514 Sendo assim, além dos microrganismos resistentes ao carbapenêmicos, as *Enterobacterales* produtoras de  
515 ESBL também ocupam a "Lista de patógenos prioritários" da Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma  
516 preocupação de "Prioridade 1" (WHO, 2013). É crescente o número de estudos relatando a detecção de ESBL em  
517 infecções e colonizações em animais de companhia (DAMBORG et al., 2015; DUARTE, 2020; EWERS et al., 2012;  
518 MARQUES et al., 2019). Por esse motivo, em 2021, a OMS criou o "*WHO OneHealth Tricycle Protocol*" para integrar  
519 a vigilância multisetorial no combate a resistência antimicrobiana, utilizando *E. coli* produtores de ESBL como  
520 indicador (WHO, 2021).

521 No presente estudo, 92,5% dos BGN resultaram positivos nos testes fenotípicos para ESBL, com uma  
522 maior contribuição da *E. coli* (36,5%). Esse resultado foi superior ao reportado por Sfaciotte et al. (2017), em que  
523 foi encontrada uma taxa de 66,67% de positividade para ESBL em BGN derivados de amostras biológicas de cães  
524 tratados no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Maringá, Paraná (Brasil), com participação de 26,9%  
525 para *E. coli*. Outro estudo, realizado por Melo et al. (2018) em São Paulo, ao investigar a influência dos animais de  
526 companhia como reservatórios de microrganismos resistentes, verificou um taxa de 31% de *E. coli* produtora de  
527 ESBL em animais saudáveis e 6,9% em animais doentes. Esse resultado chama a atenção, pois percebe-se que a  
528 taxa de *E. coli* produtora de ESBL em animais saudáveis foi semelhante a dos dois primeiros estudos, que  
529 reportaram em animais com infecção, o que sugere que os animais podem ser reservatórios de elementos  
530 genéticos de resistência. Em um panorama global, de acordo com dados publicados em um estudo de revisão e  
531 meta-análise por Salgado-Caxito et al. (2021), para *E. coli* produtora de ESBL, a taxa de prevalência global variou  
532 significativamente entre os continentes (em torno de 0 à 17%), com os maiores valores atingindo até 84% em cães  
533 (Holanda) e 74% em gatos (Paquistão).

534 As ESBLs do tipo CTX-M, TEM e SHV estão se tornando cada vez mais comuns em BGN, apresentando  
535 crescimento exponencial a nível global, principalmente devido à localização de seus genes em elementos móveis  
536 como plasmídeos, transposons e integrons. O grupo CTX-M é predominante dentre todas as ESBL e a maioria delas  
537 estão agrupadas em cinco grupos (CTX-M-1, 2, 8, 9 e 25) (HOUNMANOU et al., 2021; MELO et al., 2018; SHIN et al.,  
538 2021). Entre os representantes de CTX-M, o CTX-M-15 (grupo 1) foi frequentemente reconhecido em humanos,  
539 enquanto o CTX-M-1 (grupo 1) é predominante em animais (BEVAN; JONES; HAWKEY, 2017).

540 No presente estudo, a maioria das cepas (80,8%) apresentaram resultados positivos para o gene *bla*<sub>CTX-M</sub>,  
541 seguido de *bla*<sub>SHV</sub> (63,5%) e *bla*<sub>TEM</sub> (41%). Entre os grupos de *bla*<sub>CTX-M</sub>, o mais frequente foi o *bla*<sub>CTX-M-1g</sub>, seguido do  
542 *bla*<sub>CTX-M-9g</sub>. Esse resultado foi diferente do estudo de Sfaciote et al. (2020), realizado no mesmo estado do Brasil  
543 (SC), em que foi encontrada uma maior prevalência para o gene *bla*<sub>TEM</sub> (100%), seguido de *bla*<sub>CTX-M</sub> (78,02%), com  
544 uma maior frequência para o grupo *bla*<sub>CTX-M-8/25</sub>. Em um outro estudo, realizado na Coreia do Sul por Shin et al.  
545 (2021), ao investigar isolados de *Enterobacterales* resistentes às cefalosporinas em animais de companhia,  
546 também foi encontrada uma maior prevalência de isolados carregando *bla*<sub>TEM</sub> (100%), seguido de *bla*<sub>CTX-M</sub> (42,8%)  
547 e por último *bla*<sub>SHV</sub> (16,9%). Entre os grupos de *bla*<sub>CTX-M</sub>, o mais encontrado foi *bla*<sub>CTX-M-15</sub> e *bla*<sub>CTX-M-55</sub> (grupo 1),  
548 seguido do *bla*<sub>CTX-M-14</sub> (grupo 9). Já Ejaz et al. (2021), ao investigar os determinantes de ESBL em *Enterobacterales*  
549 recuperadas da microbiota fecal de animais de companhia e de produção no distrito de Punjabnoeterminar  
550 (Paquistão), observaram uma maior frequência de *bla*<sub>CTX-M-1</sub> (73,9%), seguido de *bla*<sub>TEM</sub> (26,1%) e *bla*<sub>SHV</sub> (14,2%).  
551 Esses diferentes perfis podem ser atribuídos aos tipos de elementos genéticos envolvidos na transferência  
552 horizontal de genes (característica dos plasmídeos) e do sucesso na permanência de clones (BEVAN; JONES;  
553 HAWKEY, 2017). Em um panorama global, de acordo com estudo de meta-análise de Salgado-Caxito et al. (2021),  
554 para cães e gatos os genótipos *bla*<sub>CTX-M-15</sub> e *bla*<sub>SHV-12</sub> já foram descritos em todos os continentes, e os genótipos  
555 *bla*<sub>CTX-M-1</sub>, *bla*<sub>CTX-M-3</sub>, *bla*<sub>CTX-M-55</sub> (grupo 1), *bla*<sub>CTX-M-2</sub> (grupo 2), *bla*<sub>CTX-M-8</sub> (grupo 8), *bla*<sub>CTX-M-9</sub>, *bla*<sub>CTX-M-14</sub>, *bla*<sub>CTX-M-24</sub>,  
556 *bla*<sub>CTX-M-27</sub>, *bla*<sub>CTX-M-65</sub>, *bla*<sub>CTX-M-106</sub> (grupo 9), *bla*<sub>CTX-M-123</sub>, *bla*<sub>CTX-M-115</sub>, *bla*<sub>CTX-M-169</sub>, *bla*<sub>CTX-M-202</sub>, *bla*<sub>SHV-2</sub>, *bla*<sub>SHV-3</sub>, *bla*<sub>SHV-12</sub>,  
557 *bla*<sub>TEM-5</sub>, *bla*<sub>TEM-30</sub>, *bla*<sub>TEM-33</sub> e *bla*<sub>TEM-181</sub>, na América. Além disso, já foram identificados 170 tipos de ST, sendo ST38  
558 e ST131 descritos em todos os continentes, seguidos por ST68, ST405, ST617 e ST648 detectados em pelo menos  
559 quatro.

560 No presente estudo, em 29,4% dos casos foram observados resultados positivos para o gene *bla*<sub>CTX-M</sub> que  
561 não corresponderam a nenhum dos cinco grupos investigados. Ao contrário de outras ESBL, a família CTX-M  
562 constitui um grupo complexo e não homogêneo que vem apresentando evolução dentro dos seus diferentes  
563 grupos, resultando em um acúmulo de mutações causadas pela pressão seletiva exercida pela exposição aos  
564 antimicrobianos. (CANTÓN; GONZÁLEZ-ALBA; GALÁN, 2012; CASTANHEIRA; SIMNER; BRADFORD, 2021; HE et  
565 al., 2013; LEI et al., 2021). Dessa maneira, a não detecção dos principais grupos de CTX-M nessas cepas específicas  
566 pode estar relacionado à presença de mutações que sobrepujaram a especificidade dos iniciadores utilizados na  
567 multiplex PCR.

568 Microrganismos carregadores de genes que codificam ESBL geralmente também portam elementos  
569 genéticos de resistência a outros antimicrobianos e, conseqüentemente, existe um risco potencial de resistência  
570 cruzada mediada por plasmídeos, levando a uma grande preocupação devido ao crescente surgimento de  
571 diferentes fenótipos de resistência, como a multirresistência (MDR) classificada como resistência a três ou mais  
572 diferentes classes de antimicrobianos (MAGIORAKOS et al., 2012; MARCHETTI et al., 2021; ZOGG et al., 2018).

573 Sfaciote et al. (2020), visando identificar e determinar a frequência de microrganismos produtores de  
574 ESBL em animais de companhia hospitalizados em um hospital veterinário em Lages/SC (Brasil), observaram  
575 multirresistência em 91,78% das amostras. Em outro estudo, Zogg et al. (2018) encontraram um total de 71,9%  
576 de multirresistência em amostras de cães atendidos em clínicas veterinárias da Universidade de Zurique (Suíça).  
577 Além disso, Souza et al. (2020), em uma avaliação retrospectiva do perfil de resistência dos animais de companhia  
578 infectados na região de Umuarama/PR (Brasil), entre os anos de 2013 à 2017, detectaram a presença de 68,9%  
579 MDR nos laudos veterinários investigados. Em nosso estudo, 59,6% dos BGN foram categorizados como MDR;  
580 embora seja um resultado apresentando prevalência inferior a dos outros estudos citados, é uma situação  
581 alarmante, uma vez que o tratamento fica bastante limitado.

582 Considerando todo o exposto acima e que os elementos genéticos envolvidos na resistência  
583 antimicrobiana podem ser compartilhados, direta ou indiretamente, destaca-se que no presente estudo foram  
584 observadas similaridades nos perfis genotípicos encontrados nas cepas de animais de companhia e nos humanos  
585 expostos a eles. Em uma cepa do complexo *E. cloacae* de um dos cães foi observada a presença do gene *bla*<sub>NDM-1</sub>  
586 concomitante a genes codificadores de ESBL, assim como nas cepas de dois de seus quatro respectivos humanos  
587 contactantes, entretanto carregado por uma *E. coli*. Nesse caso, o cão realizou intervenção cirúrgica e foi submetido  
588 a procedimento invasivo para retirada de material ósseo para biópsia e exame de cultura, e recebeu tratamento  
589 com antimicrobianos. Os humanos e o cão conviviam no mesmo ambiente e um dos humanos trabalhava  
590 diariamente em um hospital, permitindo supor transmissão cruzada.

591 A *E. cloacae* está associada a contaminação de superfícies inanimadas, dispositivos médicos operatórios,  
592 equipamentos cirúrgicos, soluções de limpeza e surtos de infecções nosocomiais, inclusive em departamentos  
593 ortopédicos (CRUZ-LÓPEZ et al., 2020; HUANG et al., 2021; SILVA; XAVIER; RÖDER, 2020). O compartilhamento

594 de áreas de convivência entre animais, ambientes e humanos são fatores de risco associados à troca de genes de  
595 resistência (LEI et al., 2021). Além disso, pacientes e funcionários que frequentam ambientes hospitalares podem  
596 se tornar colonizados por microrganismos multirresistentes associados à IRAS e ao retornar para comunidade,  
597 compartilhar esses microrganismos, criando um ciclo de *feedback* cíclico (DALTON et al., 2020). Devido ao achado  
598 cada vez mais frequente de *Enterobacterales* produtores de carbapenemase em humanos, e sua ocorrência ainda  
599 esporádica em animais, uma transferência de humanos para animais parece altamente provável (SELLERA; SILVA;  
600 LINCOPAN, 2021).

601 Na Finlândia, em um estudo realizado por Grönthal et al. (2018), foi confirmada a transmissão de cepas  
602 de *E. coli* ST167 resistentes ao meropenem, carreadoras dos genes *bla*<sub>NDM-5</sub> + *bla*<sub>CTX-M-9</sub>, em dois cães de uma família  
603 e seus humanos contactantes. Ambos os cães sofriam de otite externa crônica e conviviam na mesma casa. No teste  
604 de sensibilidade das cepas dos cães e dos humanos foi observada resistência aos carbapenêmicos. Por outro lado,  
605 em nosso estudo, as cepas de *E. coli* oriundas de swabs retais dos humanos contactantes, mostraram sensibilidade  
606 aos carbapenêmicos no disco-difusão, sendo observada resistência apenas no teste do mCIM, o que pode ser  
607 considerado um fato alarmante, pois a presença de genes codificadores de carbapenemases não detectados pelos  
608 testes fenotípicos de sensibilidade aos antimicrobianos leva à disseminação silenciosa desses genes nos hospitais  
609 e na comunidade (CASTANHEIRA; SIMNER; BRADFORD, 2021). Os carbapenêmicos não são padronizados para o  
610 tratamento de doenças infecciosas em animais de companhia e por esse motivo, cepas patogênicas de  
611 *Enterobacterales* que causam infecções nesses animais, geralmente não são rastreadas para genes de resistência  
612 associados às carbapenemases em laboratórios veterinários. Uma possível forma pela qual animais de companhia  
613 podem ser infectados com *Enterobacterales* resistente aos carbapenêmicos é por meio do contato direto com  
614 hospedeiros colonizados e ambiente contaminado (TAGGAR et al., 2020); entretanto, ocasionalmente, podem se  
615 tornar reservatórios (GENTILINI et al., 2018; HONG et al., 2018; SELLERA; SILVA; LINCOPAN, 2021).

616 O risco potencial de compartilhar cepas portadoras de genes carreadores de ESBL entre cães e humanos  
617 dentro de uma família depende da extensão do compartilhamento ambiental (LJUNGQUIST et al., 2016).

618 Van Den Bunt et al. (2020), em um estudo nacional realizado na Holanda, investigaram diversas amostras  
619 fecais de animais de companhia e humanos que habitavam o mesmo domicílio e encontraram uma prevalência de  
620 disseminação de *E. coli* portadora de genes codificadores de ESBL de 10,7% para cães, 3,8% para humanos, e 1,4%  
621 para gatos. Nesse mesmo estudo verificaram que em 7 domicílios, tanto o participante humano quanto o cão  
622 apresentaram positividade para *E. coli* produtora de ESBL, dos quais cinco possuíam o mesmo gene codificador de  
623 ESBL, o *bla*<sub>CTX-M-27</sub>(grupo 9). A partir do sequenciamento completo do genoma (WSG), em três foi confirmada  
624 compatibilidade genética. Em relação aos outros isolados, nas cepas fecais de cães foi observada uma maior  
625 frequência para os genes *bla*<sub>CTX-M-1</sub> e nas amostras de humanos, *bla*<sub>CTX-M-15</sub>. No presente estudo, foram encontradas  
626 compatibilidades no perfil genotípico em 6 de 11 domicílios investigados, com uma maior frequência para os genes  
627 *bla*<sub>CTX-M-9g</sub> + *bla*<sub>SHV</sub> nas amostras de animais e *bla*<sub>SHV</sub> em de humanos.

628 Já foram descritos alguns fatores de risco para humanos e animais de companhia adquirirem  
629 *Enterobacterales* produtores de ESBL, sendo eles fazer viagens ao exterior, ingerir alimentos não cozidos, realizar  
630 tratamento com antimicrobianos e compartilhar o mesmo ambiente com quem tenha recebido tratamento (LEI et  
631 al., 2021; VAN DEN BUNT et al., 2020). Nesse sentido, tanto cães como humanos ao receberem tratamento ou  
632 estarem em um ambiente onde há a presença de antimicrobianos, como instituições de saúde, têm aumento do  
633 risco para aquisição de infecção ou colonização por *Enterobacterales* produtores de ESBL (Ljungquist et al., 2016)  
634 e positividade para o gene *bla*<sub>CTX-M</sub> (LEI et al., 2021). No presente estudo, foram encontradas 18 cepas que  
635 apresentaram resultados positivos para presença de *bla*<sub>CTX-M</sub>, sendo 13 provenientes de amostras de animais e 5  
636 de humanos. Todos os animais relacionados a essa positividade fizeram uso de antimicrobianos, bem como um  
637 dos humanos. Os outros quatro humanos não fizeram uso de antimicrobianos três meses anteriores, mas tiveram  
638 contato com os animais que foram expostos aos fármacos. Dessa maneira, microrganismos que adquirem  
639 elementos móveis de resistência podem modular a sua comunidade bacteriana frente aos antimicrobianos,  
640 diminuindo os grupos sensíveis e aumentando os resistentes (XIONG et al., 2015). Nesta condição, o hospedeiro  
641 colonizado pode ser um portador assintomático que contribui com a disseminação do agente bacteriano para  
642 outros hospedeiros e/ou ecossistemas associados ou, em uma condição desfavorável, o hospedeiro pode  
643 desenvolver uma infecção endógena, com prognóstico desfavorável decorrente da falha terapêutica mediada pela  
644 expressão de genes de resistência para antibacterianos considerados de última escolha terapêutica (ABBAS et al.,  
645 2019).

646

647

648

## 647 CONCLUSÃO

649 Neste estudo foram identificados os primeiros isolados portadores do gene *bla*<sub>NDM-1</sub> derivados de  
650 espécimes clínicos de animais de companhia no Brasil. Além disso, nossos resultados sugerem que zoonoses  
651 possam estar envolvidas na disseminação de genes de resistência. Entretanto, a resistência antimicrobiana é  
652 complexa e outros estudos se fazem necessários para estabelecer evidências epidemiológicas de transmissão dos  
653 BGN produtores de ESBL e carbapenemases entre humanos e animais e compreender melhor a dinâmica

654 envolvida.

655

656

657

658

659

660

661

662

663

664

665

666

667

668

669

670

671

672

673

674

675

676

677

678

679

680

681

682

683

684

685

686

687

688

689

690

691

692

693

694

695

696

697

698

699

700

701

702

703

704

705

706

707

708

709

710

711

712

713

## REFERÊNCIAS

- Abbas, G.; Khan, I.; Mohsin, M.; Sajjad-Ur-Rahman; Younas, T.; Ali, S., 2019: High rates of CTX-M group-1 extended-spectrum  $\beta$ -lactamases producing *Escherichia coli* from pets and their owners in Faisalabad, Pakistan. *Infection and Drug Resistance*, **12**, 571–578.
- Batchelor, M.; Hopkins, K.; Threlfall, E. J.; Clifton-Hadley, F. A.; Stallwood, A. D.; Davies, R. H.; Liebana, E., 2005: *bla*<sub>CTX-M</sub> Genes in Clinical *Salmonella* Isolates Recovered from Humans in England and Wales from 1992 to 2003. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **49**, 1319–1322.
- Bevan, E. R.; Jones, A. M.; Hawkey, P. M., 2017: Global epidemiology of CTX-M  $\beta$ -lactamases: Temporal and geographical shifts in genotype. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **72**, 2145–2155.
- BRASIL, 2013: NOTA TÉCNICA Nº 01/2013 - Medidas de Prevenção e Controle de Infecções por Enterobactérias Multirresistentes. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA*, 1–22.
- BRASIL, 2016: Nota Técnica 01/2016/CECIS/LACEN - Plano de gerenciamento das ações a ser adotado pelos Serviços de Saúde públicos e privados para redução de Eventos Adversos Infeciosos – Infecção Relacionada à Assistência a Saúde–IRAS e Resistência Microbiana. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA*.
- Bush, K.; Bradford, P. A., 2020: Epidemiology of  $\beta$ -lactamase-producing pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, **33**, 1–37.
- Cantón, R.; González-Alba, J. M.; Galán, J. C., 2012: CTX-M enzymes: Origin and diffusion. *Frontiers in Microbiology*, **3**, 1–19.
- Castanheira, M.; Simner, P. J.; Bradford, P. A., 2021: Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 1–21.
- CLSI, 2018: M02 - Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. *Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute*, **M02**.
- CLSI, 2020a: Procedure for Optimizing Disk Contents (Potencies) for Disk Diffusion Testing of Antimicrobial Agents Using Harmonized CLSI and EUCAST Criteria. *Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute*, **M23S**.
- CLSI, 2020b: VET Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals. *Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute*, **VET01S**.
- CLSI, 2020c: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. *Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute*, **M100**.
- Cruz-López, F.; Villarreal-Treviño, L.; Morfin-Otero, R.; Martínez-Meléndez, A.; Camacho-Ortiz, A.; Rodríguez-Noriega, E.; Garza-González, E., 2020: Dynamics of colonization in patients with health care-associated infections at step-down care units from a tertiary care hospital in Mexico. *American Journal of Infection Control*, **48**, 1329–1335.
- Cui, L.; Lei, L.; Lv, Y.; Zhang, R.; Liu, X.; Li, M.; Zhang, F.; Wang, Y., 2018: *bla*<sub>NDM-1</sub>-producing multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from a companion dog in China. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **13**, 24–27.
- Dalton, K. R.; Rock, C.; Carroll, K. C.; Davis, M. F., 2020: One Health in hospitals: How understanding the dynamics of people, animals, and the hospital built-environment can be used to better inform interventions for antimicrobial-resistant Gram-positive infections. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, **9**, 1–17.
- Damborg, P.; Morsing, M. K.; Petersen, T.; Bortolaia, V.; Guardabassi, L., 2015: CTX-M-1 and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* in dog faeces from public gardens. *Acta Veterinaria Scandinavica*, **57**, 1–4.
- Damborg, P.; Broens, E. M.; Chomel, B. B.; Guenther, S.; Pasmans, F.; Wagenaar, J. A.; Weese, J. S.; Wieler, L. H.; Windahl, U.; Vanrompay, D.; Guardabassi, L., 2016: Bacterial Zoonoses Transmitted by Household Pets: State-of-the-Art and Future Perspectives for Targeted Research and Policy Actions. *Journal of Comparative Pathology*, **155**, S27–S40.
- Duarte, A. F., 2020: *Advances in Animal Health, Medicine and Production*. (Duarte, A. F. & L. L. da Costa, Orgs.) *Advances in Animal Health, Medicine and Production*. Springer Nature Switzerland AG, Lisbon, Portugal.
- Eden, P. A.; Schmidt, T. M.; Blakemore, R. P.; Pace, N. R., 1991: Phylogenetic Analysis of *Aquaspirillum magnetotacticum* Using Polymerase Chain Reaction-Amplified 16s rRNA-Specific DNA. *International Journal of Systematic Bacteriology*, **41**, 324–325.
- Ejaz, H.; Younas, S.; Abosalif, K. O. A.; Junaid, K.; Alzahrani, B.; Alsrhani, A.; Abdalla, A. E.; Ullah, M. I.; Qamar, M. U.; Hamam, S. S. M., 2021: Molecular analysis of *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>, and *bla*<sub>CTX-M</sub> in Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Enterobacteriaceae* recovered from fecal specimens of animals. *PLoS ONE*, **16**, 1–15.
- Ewers, C.; Bethe, A.; Semmler, T.; Guenther, S.; Wieler, L. H., 2012: Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: A global perspective. *Clinical Microbiology and Infection*, **18**, 646–655.
- Galani, I.; Kontopidou, F.; Souli, M.; Rekatsina, P. D.; Koratzanis, E.; Deliolanis, J.; Giamarellou, H., 2008:



714 Colistin susceptibility testing by Etest and disk diffusion methods. *International Journal of Antimicrobial Agents.*,  
715 **31**, 434–439.

716 Geenen, P. L.; Koene, M. G. J.; Blaak, H.; Havelaar, A. H.; Giessen, A. W. Van De, 2010: Risk profile on  
717 antimicrobial resistance transmissible from food animals to humans. *National Institute for Public Health and the*  
718 *Environment.*, **1**, 1–121.

719 Gentilini, F.; Turba, M. E.; Pasquali, F.; Mion, D.; Romagnoli, N.; Zambon, E.; Terni, D.; Peirano, G.; Pitout, J.  
720 D. D.; Parisi, A.; Sambri, V.; Zanoni, R. G., 2018: Hospitalized pets as a source of carbapenem-resistance. *Frontiers*  
721 *in Microbiology.*, **9**, 1–9.

722 Gharavi, M. J.; Zarei, J.; Roshani-Asl, P.; Yazdanyar, Z.; Sharif, M.; Rashidi, N., 2021: Comprehensive study  
723 of antimicrobial susceptibility pattern and Extended Spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) prevalence in bacteria isolated  
724 from urine samples. *Nature Scientific Reports.*, **11**, 1–11.

725 Grönthal, T.; Österblad, M.; Eklund, M.; Jalava, J.; Nykäsenoja, S.; Pekkanen, K.; Rantala, M., 2018: Sharing  
726 more than friendship – transmission of NDM-5 ST167 and CTX-M-9 ST69 *Escherichia coli* between dogs and  
727 humans in a family, Finland, 2015. *Eurosurveillance.*, **23**.

728 Haenni, M.; Saras, E.; Ponsin, C.; Dahmen, S.; Petitjean, M.; Hocquet, D.; Madec, J. Y., 2016: High prevalence  
729 of international ESBL CTX-M-15-producing *Enterobacter cloacae* ST114 clone in animals. *Journal of Antimicrobial*  
730 *Chemotherapy.*, **71**, 1497–1500.

731 Hansen, G. T., 2021: Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance  
732 Among *Enterobacteriales* and Other Gram-Negative Bacteria. *Infectious Diseases and Therapy.*, **10**, 75–92.

733 He, D.; Partridge, S. R.; Shen, J.; Zeng, Z.; Liu, L.; Rao, L.; Lv, L.; Liu, J. H., 2013: CTX-M-123, a novel hybrid of  
734 the CTX-M-1 and CTX-M-9 group  $\beta$ -lactamases recovered from *Escherichia coli* isolates in China. *Antimicrobial*  
735 *Agents and Chemotherapy.*, **57**, 4068–4071.

736 Holmes, A. H.; Moore, L. S. P.; Sundsfjord, A.; Steinbakk, M.; Regmi, S.; Karkey, A.; Guerin, P. J.; Piddock, L. J.  
737 V., 2016: Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet.*, **387**, 176–187.

738 Hong, J. S.; Song, W.; Park, H. M.; Oh, J. Y.; Chae, J. C.; Han, J. I.; Jeong, S. H., 2018: First Detection of New  
739 Delhi Metallo- $\beta$ -Lactamase-5-Producing *Escherichia coli* from Companion Animals in Korea. *Microbial Drug*  
740 *Resistance.*, mdr.2018.0237.

741 Hounmanou, Y. M. G.; Bortolaia, V.; Dang, S. T. T.; Truong, D.; Olsen, J. E.; Dalsgaard, A., 2021: ESBL and  
742 AmpC  $\beta$ -Lactamase Encoding Genes in *E. coli* From Pig and Pig Farm Workers in Vietnam and Their Association  
743 With Mobile Genetic Elements. *Frontiers in Microbiology.*, **12**, 1–14.

744 Huang, J.; Xu, Q.; Liu, F.; Xiong, H.; Yang, J., 2021: *Enterobacter cloacae* infection of the shoulder in a 52-  
745 year-old woman without apparent predisposing risk factor: a case report and literature review. *BMC Infectious*  
746 *Diseases.*, **21**, 1–9.

747 Izdebski, R.; Baraniak, A.; Herda, M.; Fielt, J.; Bonten, M. J. M.; Carmeli, Y.; Goossens, H.; Hryniewicz, W.;  
748 Brun-buisson, C.; Gniadkowski, M.; Grabowska, A.; Nikonorow, E.; Derde, L. P. G.; Dautzenberg, M. J.; Adler, A.;  
749 Kazma, M.; Navon-venezia, S.; Malhotra-kumar, S.; Lammens, C. et al., 2015: MLST reveals potentially high-risk  
750 international clones of *Enterobacter cloacae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.*, **70**, 48–56.

751 Jacobmeyer, L.; Stamm, I.; Semmler, T.; Ewers, C., 2021: First report of NDM-1 in an *Acinetobacter*  
752 *baumannii* strain from a pet animal in Europe. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.*, **26**, 128–129.

753 Khalifa, H. O.; Oreiby, A. F.; Okanda, T.; Kato, Y.; Matsumoto, T., 2021: High  $\beta$ -lactam resistance in Gram-  
754 negative bacteria associated with kennel cough and cat flu in Egypt. *Scientific Reports.*, **11**, 1–9.

755 Kobs, V. C.; Ferreira, J. A.; Bobrowicz, T. A.; Ferreira, L. E.; Deglmann, R. C.; Westphal, G. A.; de França, P. H.  
756 C., 2016: The role of the genetic elements *bla<sub>OXA</sub>* and *ISAb<sub>1</sub>* in the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter*  
757 *baumannii* complex in carbapenem resistance in the hospital setting. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina*  
758 *Tropical.*, **49**.

759 Kobs, V. C.; Valdez, R. E.; Medeiros, F. de; Fernandes, P. P.; Deglmann, R. C.; Gern, R. M. M.; França, P. H. C.,  
760 2020: *mcr-1*-carrying *Enterobacteriaceae* isolated from companion animals in Brazil. *Pesquisa Veterinaria*  
761 *Brasileira.*, **40**, 690–695.

762 Köck, R.; Daniels-Haardt, I.; Becker, K.; Mellmann, A.; Friedrich, A. W.; Mevius, D.; Schwarz, S.; Jurke, A.,  
763 2018: Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic  
764 review. *Clinical Microbiology and Infection.*, **24**, 1241–1250.

765 Kuchibiro, T.; Komatsu, M.; Yamasaki, K.; Nakamura, T.; Nishio, H.; Nishi, I.; Kimura, K.; Niki, M.; Ono, T.;  
766 Sueyoshi, N.; Kita, M.; Kida, K.; Ohama, M.; Satoh, K.; Toda, H.; Mizutani, T.; Fukuda, N.; Sawa, K.; Nakai, I. et al., 2018:  
767 Evaluation of the modified carbapenem inactivation method for the detection of carbapenemase-producing  
768 *Enterobacteriaceae*. *Journal of Infection and Chemotherapy.*, **24**, 262–266.

769 Lee, T.; Pang, S.; Abraham, S.; Coombs, G. W., 2018: Antimicrobial Resistant CC17 *Enterococcus faecium*:  
770 The Past, the Present and the Future. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.*, **16**, 36–47.

771 Lei, L.; Wang, Y.; He, J.; Cai, C.; Liu, Q.; Yang, D.; Zou, Z.; Shi, L.; Jia, J.; Wang, Y.; Walsh, T. R.; Shen, J.; Zhong,  
772 Y., 2021: Prevalence and risk analysis of mobile colistin resistance and Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase genes  
773 carriage in pet dogs and their owners: a population based cross-sectional study. *Emerging Microbes and Infections.*

774 10, 242–251.

775 Li, Y.; Fernández, R.; Durán, I.; Molina-López, R. A.; Darwich, L., 2021: Antimicrobial Resistance in Bacteria

776 Isolated From Cats and Dogs From the Iberian Peninsula. *Frontiers in Microbiology*, **11**, 1–12.

777 Liu, Y. Y.; Wang, Y.; Walsh, T. R.; Yi, L. X.; Zhang, R.; Spencer, J.; Doi, Y.; Tian, G.; Dong, B.; Huang, X.; Yu, L.

778 F.; Gu, D.; Ren, H.; Chen, X.; Lv, L.; He, D.; Zhou, H.; Liang, Z.; Liu, J. H. et al., 2016: Emergence of plasmid-mediated

779 colistin resistance mechanism *mcr-1* in animals and human beings in China: A microbiological and molecular

780 biological study. *The Lancet Infectious Diseases*, **16**, 161–168.

781 Ljungquist, O.; Ljungquist, D.; Myrenås, M.; Rydén, C.; Finn, M.; Bengtsson, B.; Myrenas, M.; Rydén, C.; Finn,

782 M.; Bengtsson, B., 2016: Evidence of household transfer of ESBL-/pAmpC-producing Enterobacteriaceae between

783 humans and dogs – a pilot study. *Infection Ecology & Epidemiology*, **6**, 31514.

784 Loncaric, I.; Misic, D.; Szostak, M. P.; Künzel, F.; Schäfer-somi, S.; Spersger, J., 2020: Broad-Spectrum

785 Cephalosporin-Resistant and/or Fluoroquinolone-Resistant *Enterobacterales* Associated with Canine and Feline

786 Urogenital Infections. *Antibiotics*, **9**, 1–19.

787 Magiorakos, A. P.; Srinivasan, A.; Carey, R. B.; Carmeli, Y.; Falagas, M. E.; Giske, C. G.; Harbarth, S.; Hindler,

788 J. F.; Kahlmeter, G.; Olsson-Liljequist, B.; Paterson, D. L.; Rice, L. B.; Stelling, J.; Struelens, M. J.; Vatopoulos, A.; Weber,

789 J. T.; Monnet, D. L., 2012: Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An

790 international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and*

791 *Infection*, **18**, 268–281.

792 Marchetti, L.; Buldain, D.; Gortari Castillo, L.; Buchamer, A.; Chirino-Trejo, M.; Mestorino, N., 2021: Pet and

793 Stray Dogs as Reservoirs of Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli*. *International Journal of Microbiology*, **2021**,

794 1–8.

795 Marques, C.; Belas, A.; Aboim, C.; Cavaco-Silva, P.; Trigueiro, G.; Gama, L. T.; Pomba, C., 2019: Evidence of

796 Sharing of *Klebsiella pneumoniae* Strains between Healthy Companion Animals and Cohabiting Humans. *Journal of*

797 *Clinical Microbiology*, **57**, 1–9.

798 Mcewen, S. A.; Collignon, P. J., 2018: Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiology*

799 *Spectrum*, **6**, 1–26.

800 Melo, L. C.; Oresco, C.; Leigue, L.; Netto, H. M.; Melville, P. A.; Benites, N. R.; Saras, E.; Haenni, M.; Lincopan,

801 N.; Madec, J. Y., 2018: Prevalence and molecular features of ESBL/pAmpC-producing *Enterobacteriaceae* in healthy

802 and diseased companion animals in Brazil. *Veterinary Microbiology*, **221**, 59–66.

803 OLESEN, I.; HASMAN, H.; AARESTRUP, F. M., 2004: *Escherichia coli* and *Salmonella* Isolated from Food

804 Animals in Denmark. *Microbial Drug Resistance*, **10**, 334–340.

805 Oluwamayowa, S. A.; Oluwatosin, Q. O.; Olufemi, M. J.; Oladunjoye, I. O.; Akande, E. T.; Ekpueke, M. M.;

806 Emmanuel, H. E., 2021: One Health approach , a solution to reducing the menace of multidrug-resistant bacteria

807 and zoonoses from domesticated animals in Nigeria – A review. *Global Biosecurity*, **3**, 1–9.

808 OMS, 2010: Manual Veterinário de Colheita e Envio de Amostras. *Organização Pan-Americana de Saúde*. 1<sup>o</sup>

809 ed, 111p.

810 Ramadan, H.; Gupta, S. K.; Sharma, P.; Ahmed, M.; Hiott, L. M.; Barrett, J. B.; Woodley, T. A.; Frye, J. G.;

811 Jackson, C. R., 2020: Circulation of emerging NDM-5-producing *Escherichia coli* among humans and dogs in Egypt.

812 *Zoonoses and Public Health*, **67**, 324–329.

813 Rebelo, A. R.; Bortolaia, V.; Kjeldgaard, J. S.; Pedersen, S. K.; Leekitcharoenphon, P.; Hansen, I. M.; Guerra,

814 B.; Malorny, B.; Borowiak, M.; Hammerl, J. A.; Battisti, A.; Franco, A.; Alba, P.; Perrin-Guyomard, A.; Granier, S. A.; de

815 Frutos, C.; Escobar; Malhotra-Kumar, S.; Villa, L. et al., 2018: Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated

816 colistin resistance determinants, *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4* and *mcr-5* for surveillance purposes. *Eurosurveillance*,

817 **23**, 1–11.

818 Rourke, A. O.; Beyhan, S.; Choi, Y.; Morales, P.; Chan, A. P.; Espinoza, J. L.; Dupont, C. L.; Meyer, K. J.; Spoering,

819 A.; Lewis, K.; Nierman, W. C.; Nelson, K. E., 2020: Mechanism-of-Action Classification of Antibiotics by Global

820 Transcriptome Profiling. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **64**, 1–15.

821 Safavi, M.; Bostanshirin, N.; Hajikhani, B.; Yaslianifard, S.; Dadashi, M., 2020: Global genotype distribution

822 of human clinical isolates of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*; A systematic

823 review. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **23**, 420–429.

824 Safdari, R.; GhaziSaeedi, M.; Masoumi-Asl, H.; Rezaei-Hachesu, P.; Mirnia, K.; Samad-Soltani, T., 2017: A

825 national framework for an antimicrobial resistance surveillance system within Iranian healthcare facilities:

826 Towards a global surveillance system. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **10**, 59–69.

827 Salari-jazi, A.; Mahnam, K.; Sadeghi, P.; Damavandi, M. S.; Faghri, J., 2021: Discovery of potential inhibitors

828 against New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1 from natural compounds: in silico - based methods. *Scientific Reports*,

829 **11**, 1–20.

830 Salgado-Caxito, M.; Benavides, J. A.; Adell, A. D.; Paes, A. C.; Moreno-Switt, A. I., 2021: Global prevalence

831 and molecular characterization of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase producing- in dogs and cats – A scoping review

832 and meta-analysis. *One Health*, **12**, 1–17.

833 SBPC/ML, 2015: *Boas Práticas em Microbiologia Clínica - Sociedade Brasileira de Patologia*

834 *Clínica/Medicina Laboratorial- SBPC*. (Minha Editora, Org.) Manole. Barueri, SP.  
835 Sellera, F. P.; Lincopan, N., 2019: Zoonanthropotic transmission of high-risk multidrug-resistant  
836 pathogens: A neglected public health issue. *Journal of Infection and Public Health*, **12**, 294–295.  
837 Sellera, F. P.; Silva, L. C. B. A. da; Lincopan, N., 2021a: Rapid spread of critical priority carbapenemase-  
838 producing pathogens in companion animals: a One Health challenge for a post-pandemic world. *Journal of*  
839 *Antimicrobial Chemotherapy*, 1–5.  
840 Sellera, F. P.; Fuga, B.; Fontana, H.; Esposito, F.; Cardoso, B.; Konno, S.; Berl, C.; Cappellanes, M. H.; Cortez,  
841 M.; Ikeda, M.; de Souza, C. M.; Cerdeira, L.; Lincopan, N., 2021b: Detection of IncN-pST15 one-health plasmid  
842 harbouring *bla*<sub>KPC-2</sub> in a hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* CG258 isolated from an infected dog, Brazil.  
843 *Transboundary and Emerging Diseases*, 1–6.  
844 Senchyna, F.; Gaur, R.; Sandlund, J.; Truong, C.; Tremintin, G.; Küeltz, D.; Gomez, C.; Tamburini, F. B.;  
845 Andermann, T. M.; Bhatt, A. S.; Tickler, I. A.; Watz, N.; Budvytiene, I.; Shi, G.; Tenover, F. C.; Banaei, N., 2019: Diverse  
846 Mechanisms of Resistance in Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* at a Health Care System in Silicon Valley,  
847 California. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **93**, 250–257.  
848 Sfaciotte, R. A. P.; Coronel, L. G.; Snak, A.; Bordin, J. T.; Wildemann, P.; Melo, F. D.; Vignoto, V. K. C.; Ferraz,  
849 S. M.; Wosiacki, S. R.; Osaki, S. C., 2017: Antimicrobial Resistance Phenotypic Profile of Isolates from Clinical  
850 Infections in Dogs. *Acta Scientiae Veterinariae*, **45**, 8.  
851 Sfaciotte, R. A. P.; Parussolo, L.; Melo, F. D.; Wildemann, P.; Bordignon, G.; Israel, N. D.; Leitzke, M.; Wosiacki,  
852 S. R.; Salbego, F. Z.; da Costa, U. M.; Ferraz, S. M., 2020: Identification and Characterization of Multidrug-Resistant  
853 Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria from Healthy and Diseased Dogs and Cats Admitted to a  
854 Veterinary Hospital in Brazil. *Microbial Drug Resistance*, **12**, 1–10.  
855 Shaheen, B. W.; Nayak, R.; Boothe, D. M., 2013: Emergence of a New Delhi metallo- $\beta$ -Lactamase (NDM-1)-  
856 encoding gene in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from companion animals in the United States.  
857 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **57**, 2902–2903.  
858 Shin, S. R.; Noh, S. M.; Jung, W. K.; Shin, S.; Park, Y. K.; Moon, D. C.; Lim, S. K.; Park, Y. H.; Park, K. T., 2021:  
859 Characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and ampc  $\beta$ -lactamase-producing  
860 *Enterobacteriales* isolated from companion animals in Korea. *Antibiotics*, **10**, 1–11.  
861 Silva, G. L. V. da; Xavier, H. M. D.; Röder, D. V. D. de B., 2020: Papel do ambiente como reservatório e fonte  
862 de transmissão de patógenos hospitalares. *Journal Infection Control*, **9**, 270–275.  
863 Singleton, D. A.; Rayner, A.; Brant, B.; Smyth, S.; Noble, P. J. M.; Radford, A. D.; Pinchbeck, G. L., 2021: A  
864 randomised controlled trial to reduce highest priority critically important antimicrobial prescription in  
865 companion animals. *Nature Communications*, **12**, 1–14.  
866 Souza, M. M.; Bordin, J. T.; Pavan, A. C. L.; Rodrigues, R. G. A.; Sfaciotte, R. A. P.; Vignoto, V. K. C.; Ferrante,  
867 M.; Wosiacki, S. R., 2020: Antimicrobial resistance evaluation of bacteria isolated from infections in small animals  
868 in the Umuarama region, Paraná. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, **40**, 804–813.  
869 Subramanya, S. H.; Bairy, I.; Metok, Y.; Baral, B. P.; Gautam, D.; Nayak, N., 2021: Detection and  
870 characterization of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* from the gut of subsistence farmers, their livestock, and  
871 the surrounding environment in rural Nepal. *Nature Research*, **11**, 1–13.  
872 Sudatip, D.; Chasiri, K.; Kritiyakan, A.; Phanprasit, W.; Thinphovong, C.; Tiengrim, S.; Thamlikitkul, V.;  
873 Abdallah, R.; Baron, S. A.; Rolain, J. M.; Morand, S.; Hilty, M.; Oppliger, A., 2021: A One Health approach to assessing  
874 occupational exposure to antimicrobial resistance in Thailand: The FarmResist project. *PLoS ONE*, **16**, 1–9.  
875 Sun, Y.; Ji, X.; Liu, Y.; Liu, Q.; Guo, X.; Liu, J.; Xu, L.; Zhu, L.; Zhou, W.; Feng, S., 2015: *New Delhi metallo- $\beta$ -*  
876 *lactamase-1-producing acinetobacter lwoffii of companion animal origin in China*, p. 615–617.  
877 Taggar, G.; Rheman, M. A.; Boerlin, P.; Diarra, M. S., 2020: Molecular epidemiology of carbapenemases in  
878 enterobacteriales from humans, animals, food and the environment. *Antibiotics*, **9**, 1–22.  
879 Van Den Bunt, G.; Fluit, A. C.; Spaninks, M. P.; Timmerman, A. J.; Geurts, Y.; Kant, A.; Scharringa, J.; Mevius,  
880 D.; Wagenaar, J. A.; Bonten, M. J. M.; Van Pelt, W.; Hordijk, J., 2020: Faecal carriage, risk factors, acquisition and  
881 persistence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in dogs and cats and co-carriage with humans belonging to the  
882 same household. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **75**, 342–350.  
883 Vivas, R.; Dolabella, S. S.; Barbosa, A. A. T.; Jain, S., 2020: Prevalence of *Klebsiella pneumoniae*  
884 carbapenemase-and new delhi metallo-beta-lactamase-positive *K. pneumoniae* in sergipe, Brazil, and combination  
885 therapy as a potential treatment option. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **53**, 1–8.  
886 Wang, H.; Li, X.; Liu, B. T. T., 2020: Occurrence and characterization of KPC-2-producing ST11 *Klebsiella*  
887 *pneumoniae* isolate and NDM-5-producing *Escherichia coli* isolate from the same horse of equestrian clubs in  
888 China. *Transbound Emerg Disease*, **00**, 1–9.  
889 Wang, Y.; Zhang, R.; Li, J.; Wu, Z.; Yin, W.; Schwarz, S.; Tyrrell, J. M.; Zheng, Y.; Wang, S.; Shen, Z.; Liu, Z.; Liu,  
890 J.; Lei, L.; Li, M.; Zhang, Q.; Wu, C.; Zhang, Q.; Wu, Y.; Walsh, T. R. et al., 2017: Comprehensive resistome analysis  
891 reveals the prevalence of NDM and MCR-1 in Chinese poultry production. *Nature Microbiology*, **2**, 1–7.  
892 Weill, F. X. X.; Demartin, M.; Tandé, D.; Espié, E.; Rakotoarivony, I.; Grimont, P. A. D. D.; Tande, D.; Espie, E.;  
893 Rakotoarivony, I.; Grimont, P. A. D. D., 2004: SHV-12-like *Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing strains of*

894 Salmonella enterica serotypes Babelsberg and Enteritidis isolated in France among infants adopted from Mali.  
895 *Journal of Clinical Microbiology*, **42**, 2432–2437.  
896 WHO, 2013: Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and  
897 Development of New Antibiotics. *World Health Organization*, **32**, 76–77.  
898 WHO, 2021: Global Tricycle Surveillance – ESBL *E.coli* - Integrated Global Surveillance on ESBL-producing  
899 *E. coli* Using a “One Health” Approach: Implementation and Opportunities. *World Health Organization, Global*  
900 *Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS), Surveillance Prevention and Control*, 76.  
901 Woodford, N.; Fagan, E. J.; Ellington, M. J., 2006a: Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding CTX-  
902 M extended-spectrum  $\beta$ -lactamases [4]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **57**, 154–155.  
903 Woodford, N.; Ellington, M. J.; Coelho, J. M.; Turton, J. F.; Ward, M. E.; Brown, S.; Amyes, S. G. B.; Livermore,  
904 D. M., 2006b: Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *International*  
905 *Journal of Antimicrobial Agents*, **27**, 351–353.  
906 Xiong, W.; Sun, Y.; Ding, X.; Wang, M.; Zeng, Z., 2015: Selective pressure of antibiotics on ARGs and bacterial  
907 communities in manure-polluted freshwater-sediment microcosms. *Frontiers in Microbiology*, **6**, 1–8.  
908 Yong, D.; Toleman, M. A.; Giske, C. G.; Cho, H. S.; Sundman, K.; Lee, K.; Walsh, T. R., 2009: Characterization  
909 of a new metallo- $\beta$ -lactamase gene, *bla*<sub>NDM-1</sub>, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic  
910 structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **53**,  
911 5046–5054.  
912 Zogg, A. L.; Zurfluh, K.; Schmitt, S.; Nüesch-Inderbinen, M.; Stephan, R., 2018: Antimicrobial resistance,  
913 multilocus sequence types and virulence profiles of ESBL producing and non-ESBL producing uropathogenic  
914 *Escherichia coli* isolated from cats and dogs in Switzerland. *Veterinary Microbiology*, **216**, 79–84.  
915  
916

917  
918  
919  
920

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1: Iniciadores utilizados na detecção dos genes codificadores de ESBL**

Alvo	Sequência (5' a 3')	Produto (pb)	Referência
<i>bla<sub>SHV</sub></i>	TTATCTCCCTGTTAGCCACC GATTTGCTGATTTTCGCTCGG	795	Weill et al. (2004)
<i>bla<sub>TEM</sub></i>	GCGGAACCCCTATTTG ACCAATGCTTAATCAGTGAG	964	Olesen et al. (2004)
<i>bla<sub>CTX-M</sub></i>	CGATGTGCAGTACCAGTAA TTAGTGACCAGAATCAGCGG	585	Batchelor et al. (2005)
<i>bla<sub>CTX-M-1 group</sub></i>	AAAAATCACTGCGCCAGTTC AGCTTATTCATCGCCACGTT	415	Woodford et al. (2006)
<i>bla<sub>CTX-M-2 group</sub></i>	CGACGCTACCCCTGCTATT CCAGCGTCAGATTTTTCAGG	552	Woodford et al. (2006)
<i>bla<sub>CTX-M-8 group</sub></i>	TCGCGTTAAGCGGATGATGC AACCCACGATGTGGGTAGC	666	Woodford et al. (2006)
<i>bla<sub>CTX-M-9 group</sub></i>	CAAAGAGAGTGCAACGGATG ATTGGAAAGCGTTCATCACC	205	Woodford et al. (2006)

pb: pares de base. Fonte: o autor

921  
922  
923  
924  
925

**Tabela 2: Condições específicas de termociclagem para genes codificadores de ESBL**

Alvo	Desnaturação	Hibridização
	°C (tempo)	°C (tempo)
<i>bla<sub>SHV</sub></i>	94 (1 min)	50 (30 s)
<i>bla<sub>TEM</sub></i>	94 (30 s)	57,5 (30 s)
<i>bla<sub>CTX-M</sub></i>	94 (30 s)	60 (30 s)
<i>bla<sub>CTX-M-1</sub></i>	94 (30 s)	57,5 (40 s)
<i>bla<sub>CTX-M-2</sub></i>	94 (30 s)	57,5 (40 s)
<i>bla<sub>CTX-M-8</sub></i>	94 (30 s)	57,5 (40 s)
<i>bla<sub>CTX-M-9</sub></i>	94 (30 s)	57,5 (40 s)

°C: graus Celsius. Fonte: o autor

926  
927  
928

**Tabela 3: Iniciadores utilizados na detecção dos genes codificadores de carbapenemases**

Alvo	Sequência (5' a 3')	Produto (pb)	Referência
<i>bla</i> <sub>OXA-23-like</sub>	GATCGGATTGGAGAACCAGA ATTTCTGACCGCATTTCAT	501	Woodford et al. (2006)
<i>bla</i> <sub>OXA-24-like</sub>	GGTTAGTTGGCCCCCTTAAA AGTTGAGCGAAAAGGGGATT	246	Woodford et al. (2006)
<i>bla</i> <sub>OXA-51-like</sub>	TAATGCTTTGATCGGCCTTG TGGATTGCACTTCATCTTGG	353	Woodford et al. (2006)
<i>bla</i> <sub>OXA-58-like</sub>	AAGTATTGGGGCTTGTGCTG CCCCTCTGCGCTCTACATAC	599	Woodford et al. (2006)
<i>bla</i> <sub>OXA-143-like</sub>	TGGCACTTTCAGCAGTTCCT TAATCTTGAGGGGGCCAACC	149	Higgins et al. (2010)
<i>bla</i> <sub>OXA-48-like</sub>	TGTTTTTGGTGGCATCGAT GTAAMRATGCTTGGTTCCG	177	Monteiro et al. (2012)
<i>bla</i> <sub>KPC</sub>	TCGCTAAACTCGAACAGG TTACTGCCCGTTGACGCCAATCC	785	Monteiro et al. (2009)
<i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>	GGTGCATGCCCGGTGAAATC ATGCTGGCCTTGGGGAACG	661	Yong et al. (2009)
<i>bla</i> <sub>VIM</sub>	GTTTGGTTCGCATATCGCAAC AATGCGCAGCACCAGGATAG	382	Mendes et al. (2007)
<i>bla</i> <sub>IMP</sub>	GGAATAGAGTGGCTTAAAYTCTC GGTTTAAAYAAAACAACCACC	232	Poirel et al. (2011)
<i>bla</i> <sub>SPM-1</sub>	AAAATCTGGGTACGCAAACG ACATTATCCGCTGGAACAGG	271	Ellington et al. (2007)

pb: pares de base. Fonte: o autor

**Tabela 4: Termociclagens empregadas para a investigação dos genes *bla*<sub>OXA-48-like</sub>, *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>NDM-1</sub>, *bla*<sub>VIM</sub> e *bla*<sub>SPM-1</sub>**

Alvo	Desnaturação	Hibridização	Extensão	Ciclos n°	Extensão Final
	°C (tempo)	°C (tempo)	°C (tempo)		°C (tempo)
<i>bla</i> <sub>OXA-48-like</sub>	94 (1 min)	63 (40 s)	72 (30 s)	35	72 (7 min)
<i>bla</i> <sub>KPC</sub>	94 (1 min)	60 (1 min)	72 (1 min)	40	72 (10 min)
<i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>	94 (1 min)	62 (1 min)	72 (1 min)	35	72 (10 min)
<i>bla</i> <sub>VIM</sub>	94 (30 s)	68,8 (1 min)	72 (1 min)	40	72 (10 min)
<i>bla</i> <sub>IMP</sub>	94 (30 s)	45 (1 min)	72 (1 min)	40	72 (10 min)
<i>bla</i> <sub>SPM-1</sub>	94 (30 s)	55,5 (40 s)	72 (50 s)	40	72 (5 min)

Fonte: o autor

940  
941

**Tabela 5: Iniciadores utilizados na detecção dos genes *mcr***

Alvo	Sequência (5' a 3')	Produto (pb)	Referência
<i>mcr-1</i>	AGTCCGTTTGTCTTGTGGC AGATCCTTGGTCTCGGCTTG	320	Rebello et al. (2018)
<i>mcr-2</i>	CAAGTGTGTTGGTCGCAGTT TCTAGCCCGACAAGCATACC	715	Rebello et al. (2018)
<i>mcr-4</i>	TCACTTTCATCACTGCGTTG TTGGTCCATGACTACCAATG	1116	Rebello et al. (2018)
<i>mcr-5</i>	ATGCGGTTGTCTGCATTTATC TCATTGTGGTTGTCCTTTCTG	1644	Borowiak et al. (2017)

pb: pares de base. Fonte: o autor.

942  
943  
944  
945  
946

**Tabela 6: Cepas controle usadas nos testes fenotípicos e genotípicos**

Genótipo	Espécie bacteriana	Nº Origem	Procedência <sup>947</sup>
<i>bla<sub>TEM</sub></i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CCBH6556	FIOCRUZ-RJ
<i>bla<sub>SHV</sub></i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CCBH6556	FIOCRUZ-RJ
<i>bla<sub>CTX-M</sub></i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CCBH6556	FIOCRUZ-RJ
<i>bla<sub>CTX-M-1</sub></i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	A. 48295	LEMC-SP
<i>bla<sub>CTX-M-2</sub></i>	<i>Escherichia coli</i>	H-44921	USP-SP
<i>bla<sub>CTX-M-8</sub></i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	A. 48295	LEMC-SP
<i>bla<sub>CTX-M-9</sub></i>	<i>Escherichia coli</i>	M14	LEMC-SP
<i>bla<sub>KPC</sub></i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CCBH6556	FIOCRUZ-RJ
<i>bla<sub>OXA-23-like</sub></i>	ABC	Fiocruz/RJ	7572
<i>bla<sub>OXA-24-like</sub></i>	ABC	Fiocruz/RJ	7892
<i>bla<sub>OXA-48-like</sub></i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12692 RM	LACEN-PR
<i>bla<sub>OXA-51-like</sub></i>	ABC	Fiocruz/RJ	3174
<i>bla<sub>OXA-58-like</sub></i>	ABC	Fiocruz/RJ	7740
<i>bla<sub>OXA-143-like</sub></i>	ABC	Fiocruz/RJ	7572
<i>bla<sub>NDM-1</sub></i>	ABC	5379 RM	LACEN-PR
<i>bla<sub>SPM-1</sub></i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12486 RM	LACEN-PR
<i>bla<sub>VIM</sub></i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	13493 RM	LACEN-PR
<i>bla<sub>IMP</sub></i>	<i>Serratia marcescens</i>	12492 RM	LACEN-PR
<i>mcr-1</i>	<i>Escherichia coli</i>	12983 RM	LACEN-PR
<i>mcr-2</i>	<i>Escherichia coli</i>	R2812	USP-SP
<i>mcr-4</i>	<i>Salmonella enterica</i>	R3153	USP-SP
<i>mcr-5</i>	<i>Escherichia coli</i>	CCBH25606	FIOCRUZ-RJ

948  
949  
950  
951  
952  
953

FIOCRUZ: Fundação Oswaldo Cruz - Cepas doadas gentilmente por Ana Paula Assef  
LACEN: Laboratório Central de Saúde Pública - Cepas doadas gentilmente por Marcelo Pillonetto  
LEMC: Laboratório Alerta - Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) - Cepas doadas gentilmente por Ana Cristina Gales  
USP: Universidade de São Paulo - Cepas doadas gentilmente por Nilton Lincopan  
Fonte: o autor

Tabela 7: Distribuição dos isolados quanto ao tipo de material biológico e espécie veterinária

Microorganismo	AC	Material Clínico																
		UR (n=127)	OT (n=54)	NA (n=14)	LA (n=4)	PE (n=4)	FE (n=3)	SS (n=3)	UT (n=3)	VA (n=3)	DR (n=2)	GA (n=2)	LP (n=2)	LS (n=2)	ME (n=2)	OC (n=1)	OS (n=1)	NI (n=1)
<i>E. coli</i> (n=86)	Cão	56	4	3	-	2	-	1	1	1	-	1	2	-	-	-	-	-
	Gato	11	-	2	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas spp.</i> (n=43)	Cão	5	32	2	-	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	1	-	-
<i>Klebsiella spp.</i> (n=19)	Cão	11	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gato	3	-	-	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Proteus spp.</i> (n=17)	Cão	14	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. pneumoniae</i> (n=16)	Cão	10	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gato	2	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i> (n=15)	Cão	3	7	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-
	Gato	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Enterobacter spp.</i> (n=7)	Cão	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gato	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. cloacae</i> (n=6)	Cão	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	2	-	1	-
	Gato	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
<i>C. koseri</i> (n=3)	Cão	1	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. mirabilis</i> (n=3)	Cão	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>P. fluorescences</i> (n=3)	Cão	-	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. aerogenes</i> (n=2)	Cão	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gato	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. freundii</i> (n=1)	Cão	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i> (n=1)	Cão	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Citrobacter ssp.</i> (n=1)	Cão	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. gergoviae</i> (n=1)	Cão	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. liquefaciens</i> (n=1)	Cão	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. oxytoca</i> (n=1)	Gato	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. lowfii</i> (n=1)	Cão	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. luteola</i> (n=1)	Cão	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

UR: Urina, OT: Swab otológico; NA: Secreção nasal; LA: Líquido ascítico; PE: Lesão de pele; FE: Secreção de ferida; SS: Swab de sutura; UT: Conteúdo uterino; VA: Secreção vaginal; DR: Dreno; GA: Glândula adrenal; LP: Líquido pleural; LS: Líquido sinovial; ME: Medula espinhal; OC: Secreção ocular; OS: Material ósseo; NI: Não informado.

Fonte: o autor



Tabela 8: Frequência e distribuição dos isolados frente aos genes codificadores de ESBL

ESBL	Bacilos Gram-negativos																												Total (n)									
	Fermentadores de glicose														Não fermentadores de glicose																							
	<i>E. coli</i>		<i>Klebsiella spp.</i>		<i>Proteus spp.</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>Enterobacter spp.</i>		Complexo <i>E. cloacae</i>		<i>C. koseri</i>		<i>P. mirabilis</i>		<i>K. aerogenes</i>		<i>C. freundii</i>		<i>Citrobacter ssp.</i>		<i>S. liquefaciens</i>		<i>K. oxytoca</i>		<i>Pseudomonas spp.</i>			<i>P. aeruginosa</i>		<i>P. fluorescences</i>		<i>A. lwoffii</i>		<i>P. luteola</i>		<i>Acinetobacter spp.</i>
ESBL (+) (TSDD) (n)	77	19	15	14	6	6	3	3	2	1	1	1	1	1	42	15	3	1	1	1	212																	
Investigação molecular (+) (n)	73	17	11	14	4	6	3	2	1	1	1	1	1	1	6	12	3	0	0	0	156																	
<b>Genes</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>G</b>				
<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	3	1	2	-	5	-	2	-	2	2	-	-	2	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	5	-	9	-	3	-	-	-	-	-	-	38	
<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	-	-	1	-	3	-	1	-	1	2	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	9	-	1	-	-	-	-	-	-	-	23	
<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub>	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	9	
<i>bla</i> <sub>CTX-M-2g</sub>	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	
<i>bla</i> <sub>CTX-M-8g</sub>	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	3	
<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	
<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	13	-	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17	
<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	2	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6
<i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	5	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	
<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	20	2	5	3	-	-	5	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38	



965  
966

Tabela 9: Frequência e distribuição dos isolados carreadores de genes codificadores de carbapenemases

Genes	M.O.	Perfil fenotípico						M.C.	C.V.	Co-presença de genes	E.V.	Ano
		IPM Disco difusão	IPM CIM (µg/mL)	MEM Disco difusão	MEM CIM (µg/mL)	mCIM	AZT					
	<i>E. cloacae</i>	R	0,19	I	0,094	P	R	UR	B	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>	Cão	2019
	<i>E. cloacae</i>	R	1,5	R	1	P	R	GA	B	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>	Gato	2018
	<i>E. cloacae</i>	R	2	R	1,5	P	R	OS	A	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	Cão	2018
<i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>	<i>E. cloacae</i>	R	2	R	2	P	R	DR	B	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	Cão	2019
(n=8)	<i>K. pneumoniae</i>	S	0,19	R	0,25	P	R	UR	A	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>	Cão	2018
	<i>K. pneumoniae</i>	R	0,19	R	0,38	P	R	UR	B	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>	Cão	2018
	<i>K. pneumoniae</i>	S	0,25	I	0,125	P	R	NA	C	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>	Cão	2018
	<i>E. coli</i>	R	12	R	>32	P	R	UR	A	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>	Cão	2019
<i>bla</i> <sub>KPC</sub>	<i>E. coli</i>	S	0,19	I	0,094	P	-	NA	C	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>	Cão	2019
(n=3)	<i>E. coli</i>	I	0,19	S	0,064	P	-	UR	D	<i>bla</i> <sub>CTX-M-8</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	Gato	2019
	<i>E. coli</i>	S	0,19	I	0,094	P	-	PE	E	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	Cão	2019

967  
968  
969  
970  
971

AZT: Aztreonam; CIM: Concentração Inibitória Mínima; DR: Dreno; I: Resistência Intermediária; CV: Clínica Veterinária; E.V.: Espécie Veterinária; GA: Glândula adrenal; IPM: Imipenem; Mcim: Método Modificado de Inativação de carbapenêmicos; M.C: Material Clínico; MEM: Meropenem; M.O: Microrganismo; NA: Secreção nasal; S: Sensível; OS: Material ósseo; PE: Pele; P: Positivo; R: Resistente; UR: Urina.  
CIM - IPM S:≤1 I:2 R:≥4/ MEM S: ≤1 I:2 R:≥4 (CLSI). Fonte: O autor.

972  
973

Tabela 10: Perfil sociodemográfico dos humanos que aceitaram participar da pesquisa

Identificação	Idade (anos)	Sexo	Grau escolaridade	Estado civil	Filhos (Quantos?)	Frequentou USS nos últimos 3 meses?	Uso de antimicrobiano recente?	Considera seu animal de companhia como parte da família?
H1-P93	65	F	Ensino Superior - Completo	Solteiro	N	N	N	S
H1-P98	39	F	Ensino Superior - Incompleto	Casado	N	N	N	S
H2-P98	45	M	Ensino Superior - Completo	Casado	N	N	N	S
H1-P99	56	M	Ensino Superior - Completo	Casado	1	S	N	S
H1-P108	37	F	Ensino Superior - Completo	Solteiro	N	N	N	S
H2-P108	42	M	Ensino Superior - Completo	Solteiro	N	N	N	S
H1-P110	60	F	Pós-graduação - Completo	Solteiro	N	S	S	S
H1-P112	20	F	Ensino Superior - Incompleto	Solteiro	N	S	N	S
H2-P112	43	F	Ensino Médio - Completo	Casado	2	S	N	S
H3-P112	20	M	Ensino Médio - Completo	Solteiro	N	N	N	S
H4-P112	25	F	Ensino Superior - Completo	Solteiro	N	N	N	S
H1-P116	54	F	Pós-graduação - Completo	Casado	1	S	S	S
H2-P116	19	F	Ensino Superior - Incompleto	Solteiro	N	S	N	S
H1-P117-125-P9	29	F	Ensino Superior - Incompleto	Casado	1	S	S	S
H2-P117-125-P9	25	F	Ensino Médio - Completo	Solteiro	N	N	N	S
H3-P117-125-P9	22	M	Ensino Superior - Incompleto	Solteiro	N	N	N	S
H4-P117-125-P9	32	M	Ensino Superior - Incompleto	Solteiro	N	N	N	S
H5-P117-125-P9	36	M	Ensino Superior - Completo	Casado	1	S	N	S
H1-P139	26	F	Ensino Superior - Completo	Solteiro	N	S	S	S
H2-P139	43	F	Ensino Superior - Incompleto	Casado	1	S	S	S
H1-P142	44	F	Ensino Superior - Completo	Casado	2	N	N	S
H1-P168	36	F	Ensino Médio - Completo	Casado	N	N	N	S
H1-P175	42	F	Ensino Médio - Completo	Casado	2	N	S	S
H2-P175	18	F	Ensino Superior - Incompleto	Solteiro	N	S	N	S

F: Feminino; M: Masculino; N: Não; S: Sim. USS: Unidades de Serviços de Saúde. Fonte: O autor.

974  
975

Tabela 11: Análise dos isolados provenientes das amostras dos animais de companhia e seus respectivos humanos contactantes

Identificação	Data da coleta	M.O.	E	M.C.	TSA				Triagem fenotípica		Perfil genotípico
					CEFA	CARB	AZT	POLB	ESBLFT SDD	CARP (mCIM)	
P93	12/05/2019	<i>E. coli</i>	C	UR	R	S	NT	S	P	NT	<i>bla<sub>SHV</sub></i> + <i>bla<sub>TEM</sub></i>
<b>H1-P93</b>	22/01/2020	<i>P. aeruginosa</i>	H	RE	S	S	NT	R	N	NT	N
P98	17/05/2019	<i>Klebsiella</i> spp.	G	UR	R	I	NT	S	P	N	<i>bla<sub>SHV</sub></i> + <i>bla<sub>TEM</sub></i>
<b>H1-P98</b>	18/07/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	NT	I	N	NT	N
<b>H2-P98</b>	18/07/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	NT	R	N	NT	N
P99	10/05/2019	<i>E. cloacae</i>	C	ME	R	S	NT	S	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M-2</sub></i> + <i>bla<sub>SHV</sub></i>
<b>H1-P99</b>	16/07/2019	<i>E. cloacae</i>	H	RE	I	S	NT	S	N	NT	<i>bla<sub>SHV</sub></i>
P108	05/06/2019	<i>P. aeruginosa</i>	C	OT	I	S	R	S	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M</sub></i>
<b>H1-P108-1</b>	20/08/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	N
<b>H1-P108-2</b>	20/08/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	N
P110	04/06/2019	<i>E. coli</i>	G	NA	I	S	NT	I	N	NT	N
<b>H1-P110</b>	02/11/2019	<i>Pseudomonas</i> spp.	H	RE	S	S	NT	I	N	NT	N
P112	20/06/2019	<i>E. cloacae</i>	C	OS	R	R	R	R	R	P	<i>bla<sub>CTX-M-1g</sub></i> + <i>bla<sub>SHV</sub></i> + <i>bla<sub>TEM</sub></i> + <i>bla<sub>NDM-1</sub></i>
<b>H1-P112</b>	06/12/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	N
<b>H2-P112</b>	06/12/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	S	S	N	P	<i>bla<sub>SHV</sub></i> + <i>bla<sub>TEM</sub></i> + <i>bla<sub>NDM-1</sub></i>
<b>H3-P112</b>	06/12/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	S	S	N	P	<i>bla<sub>SHV</sub></i> + <i>bla<sub>TEM</sub></i> + <i>bla<sub>NDM-1</sub></i>
<b>H4-P112</b>	06/12/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	N
P116	17/06/2019	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	UR	S	S	NT	S	P	NT	N
<b>H1-P116-1</b>	27/07/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	N
<b>H1-P116-2</b>	27/07/2019	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	N
<b>H2-P116-1</b>	27/07/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	<i>bla<sub>SHV</sub></i>
<b>H2-P116-2</b>	27/07/2019	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	N
P117-P9	08/07/2019	<i>P. aeruginosa</i>	C	NA	I	S	NT	S	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M</sub></i>
P118-P9	08/07/2019	<i>E. coli</i>	C	UR	R	S	NT	S	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M</sub></i> + <i>bla<sub>SHV</sub></i>
P119-P9	08/07/2019	<i>E. coli</i>	C	UR	R	S	NT	S	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M-9g</sub></i> + <i>bla<sub>SHV</sub></i>
P120-P9	08/07/2019	<i>E. coli</i>	C	UR	R	S	NT	S	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M</sub></i> + <i>bla<sub>SHV</sub></i>
P121-P9	08/07/2019	<i>E. coli</i>	C	UR	R	S	NT	S	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M-9g</sub></i> + <i>bla<sub>SHV</sub></i>

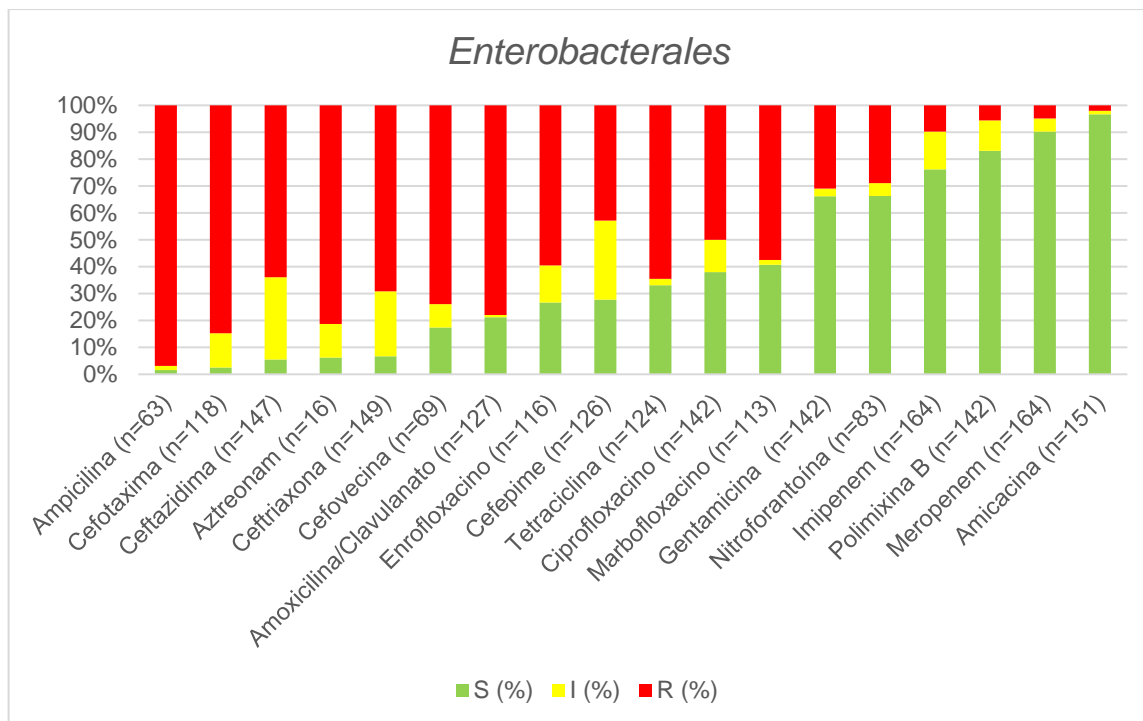
P122-P9	08/07/2019	<i>E. coli</i>	C	UR	R	S	NT	S	P	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P123-P9	08/07/2019	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	I	S	NT	S	N	NT	N
P124-P9	08/07/2019	<i>K. pneumoniae</i>	G	NA	R	S	NT	S	P	NT	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P125-P9	08/07/2019	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	R	S	NT	S	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub>
<b>H1-P117-125-P9</b>	24/01/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	I	S	NT	S	N	NT	N
<b>H2-P117-125-P9-1</b>	24/01/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>
<b>H2-P117-125-P9-2</b>	24/01/2020	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	S	S	NT	I	N	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
<b>H3-P117-125-P9-1</b>	24/01/2020	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
<b>H3-P117-125-P9-2</b>	24/01/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	NT	I	N	NT	N
<b>H3-P117-125-P9-3</b>	24/01/2020	<i>C. freundii</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub>
<b>H4-P117-125-P9</b>	24/01/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	NT	I	N	NT	N
<b>H5-P117-125-P9-1</b>	24/01/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	N
<b>H5-P117-125-P9-2</b>	24/01/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	N
P139	07/08/2019	<i>Proteus spp.</i>	C	UR	R	I	NT	R	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2g</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
<b>H1-P139-1</b>	08/01/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	NT	R	N	NT	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>
<b>H1-P139-2</b>	08/01/2020	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
<b>H2-P139-1</b>	08/01/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	NT	R	N	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
<b>H2-P139-2</b>	08/01/2020	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	N
<b>H2-P139-3</b>	08/01/2020	<i>Enterobacter spp.</i>	H	RE	S	S	NT	R	N	NT	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P142	26/08/2019	<i>E. coli</i>	C	UR	R	S	NT	S	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
<b>H1-P142</b>	22/12/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	I	S	NT	S	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P168	10/01/2020	<i>E. coli</i>	G	UR	R	S	NT	S	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
<b>H1-P168</b>	19/03/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	R	S	NT	S	P	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P175	17/01/2020	<i>E. coli</i>	C	UR	R	S	NT	S	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
<b>H1-P175-1</b>	16/02/2019	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	N
<b>H1-P175-2</b>	16/02/2019	<i>P. aeruginosa</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	N
<b>H2-P175</b>	16/02/2019	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	S	S	NT	S	N	NT	N

979 AZT: Aztreonam; C: Cão; CARP: Triagem fenotípica para detecção de carbapenemases; CEFA: Cefalosporina; E: Espécie; ESBLF: Triagem fenotípica para detecção de β-  
980 lactamases de espectro estendido; G: Gato; H: Humana; I: Intermediário; M.C.: Material Clínico; M.O.: Microrganismo; mCIM: Método Modificado de Inativação; ME: Medula  
981 espinhal; N: Negativo; NA: Secreção nasal; NT: Não testado; OS: Material ósseo; OT: Swab otológico; P: Positivo; POL B: Polimixina B; R: Resistente; RE: Swab  
982 retal; S: Sensível; S: Sensível; TF: Triagem fenotípica; TSA: Teste de sensibilidade aos antimicrobianos. TSDD: Teste de sinergismo de disco duplo; UR: Urina. Identificação:  
983 Prefixo "P": Pet = animal de companhia; Prefixo: "H": Humano; Sufixo: "P9" = Família dos 9 animais. Fonte: O autor

984  
985  
986  
987  
988

LISTA DE FIGURAS

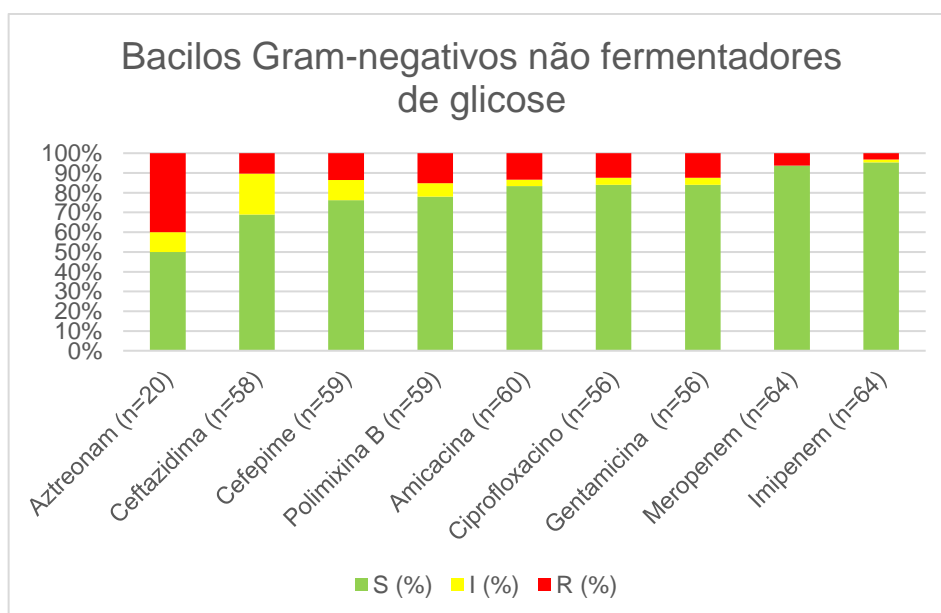
Fig.1: Perfil de sensibilidade *in vitro* das *Enterobacterales* providas de isolados de origem animal



989  
990  
991  
992  
993  
994  
995  
996

S: sensível, I: intermediário, R: resistente. (n) corresponde ao número de isolados testados para cada antimicrobiano. Fonte: O autor.

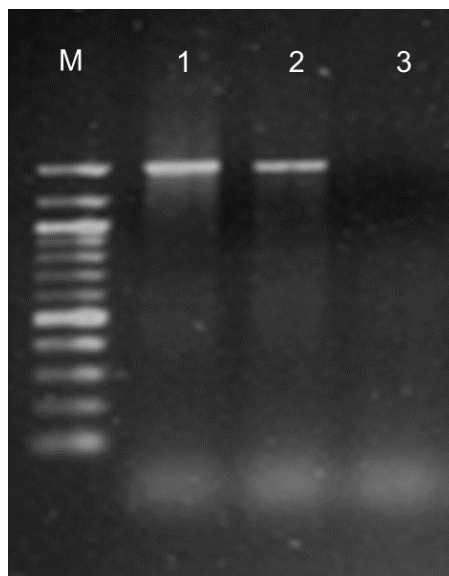
Fig.2: Perfil de sensibilidade *in vitro* de bacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose providos de isolados de origem animal



997  
998  
999

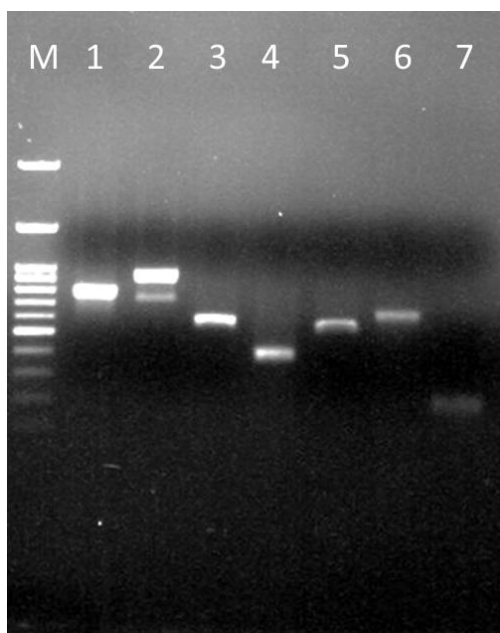
S: sensível, I: intermediário, R: resistente. (n) corresponde ao número de isolados testados para cada antimicrobiano. Fonte: O autor.

**Fig.3: Identificação do gene 16S rRNA via PCR nos isolados clínicos do estudo**



(M) Marcador de tamanho molecular (100 pb Ladder, Fermentas, Burlington, Canadá); (1) Amplicon gerado a partir de *E. coli* (1500 pb); (2) Amplicon gerado a partir de *Pseudomonas* spp. (1500 pb); (3) Branco.  
Fonte: O autor.

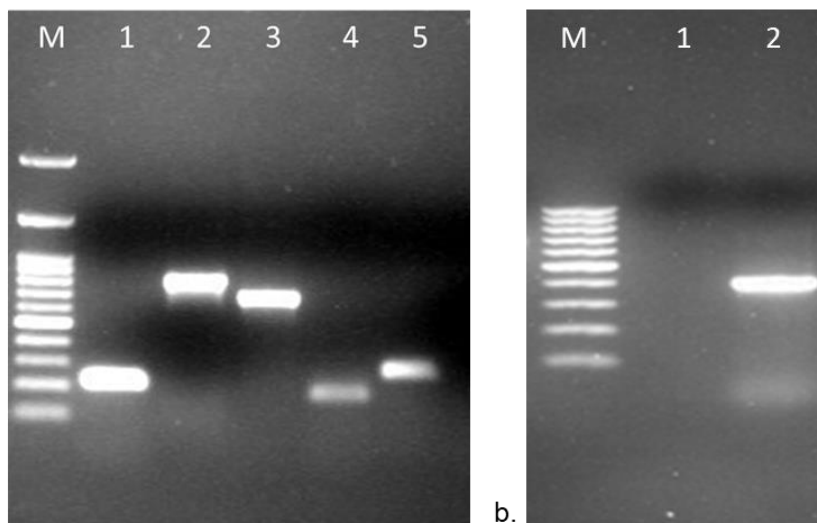
**Fig.4: Padrões eletroforéticos para identificação dos elementos genéticos codificadores de ESBL investigados**



(M) Marcador de tamanho molecular (100 pb Ladder - Fermentas, Burlington, Canadá); (1) *bla*<sub>SHV</sub> (795 pb); (2) *bla*<sub>TEM</sub> (964 pb); (3) *bla*<sub>CTX-M</sub> (585 pb); (4) *bla*<sub>CTX-M-1</sub> (415 pb); (5) *bla*<sub>CTX-M-2</sub> (552 pb); (6) *bla*<sub>CTX-M-8</sub> (666 pb) e (7) *bla*<sub>CTX-M-9</sub> (205 pb). Fonte: O autor

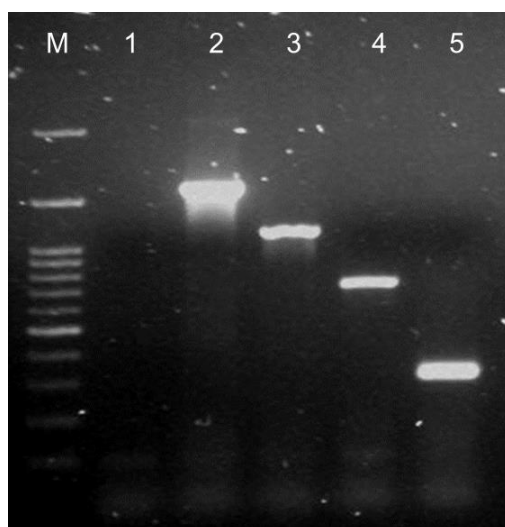


1020 **Fig.5: Padrões eletroforéticos para identificação dos elementos genéticos codificadores de**  
 1021 **carbapenemases**  
 1022



1023 (M) Marcador de tamanho molecular (100 pb Ladder - Fermentas, Burlington, Canadá); (1) *bla*<sub>IMP</sub> (232 pb);  
 1024 (2) *bla*<sub>KPC</sub> (785 pb); (3) *bla*<sub>NDM-1</sub> (661 pb); (4) *bla*<sub>OXA-48-like</sub> (177pb) e (5) *bla*<sub>SPM-1</sub> (271 pb); **b.** (M) Marcador  
 1025 de tamanho molecular (100 pb Ladder - Fermentas, Burlington, Canadá); (1) Branco e (2) *bla*<sub>VIM</sub> (382 pb).  
 1026  
 1027 Fonte: O autor.

1028  
 1029 **Fig.6: Padrões eletroforéticos para identificação dos elementos genéticos *mcr-1, 2, 4 e 5***  
 1030  
 1031



1032 (M) Marcador de tamanho molecular (100 pb Ladder - Fermentas, Burlington, Canadá); (1) Branco; (2) *mcr-*  
 1033 *5* (1644 pb); (3) *mcr-4* (1116 pb); (4) *mcr-2* (715 pb) e (5) *mcr-1* (320 pb). Fonte: O autor.  
 1034  
 1035  
 1036  
 1037  
 1038  
 1039

## Material Suplementar 1

**Tabela de dados resumida: Distribuição dos isolados quanto a data de coleta, clínica veterinária, microrganismo, espécie veterinária, material clínico, perfil de sensibilidade e resistência fenotípica e marcadores genotípicos de resistência aos antimicrobianos referente aos animais de companhia e respectivos humanos contactantes.**

IDD	DATA COLETA	C.V.	M.O.	E	M	Perfil fenotípico		T.F.		Perfil Genotípico
						Sensibilidade	Resistência	ESBL	CARB	
P1	13/07/2018	10	<i>Enterobacter</i> spp.	C	NA	GEN, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, ENR, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>mcr-1</i>
P2	03/07/2018	3	<i>E. coli</i>	C	UR	CIP, IMI, MEM, NIT, POLB	AMI*, GEN, AMO/CLA, CTX, ENR*	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P3	02/07/2018	8	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, IMI, MEM, POLB	AMO/CLA, CVN, CTX*, CRO, ENR, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-8g</sub>
P4	02/07/2018	10	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, IMI, MEM, POLB	GEN, AMO/CLA, CVN, CTX, ENR, CIP, NIT	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P5	02/07/2018	15	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, AMO/CLA, ENR, CIP, IMI, MEM, NIR, POLB	CVN*, CTX, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P6	26/08/2018	NI	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OC	AMI, GEN, CIP, POLB	CAZ, CTX, CRO, CPM*, IMI, MEM	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub>
P7	07/07/2018	8	<i>Enterobacter</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, CAZ, CTX, TET, IMI, MEM,	AMP, AMO/CLA, CRO*, ENR, CIP*, NIT, POLB*	N	NT	Negativo
P8	12/07/2018	3	<i>K. pneumoniae</i>	G	NA	AMI, GEN, AM/CLA, CR, CIP, TET, IMI, MEM	AMP, CAZ*, POLB*	N	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P9	13/07/2018	32	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, AMO/CLA, CVN, CRO, ENR, CIP, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	CAZ*	N	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub> + <i>mcr-1</i>
P10	26/07/2018	29	<i>Klebsiella</i> spp.	C	UR	AMI, MAR, MEM, POLB	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM, ET, IMI, NIT,	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P11	17/07/2018	31	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA*, CAZ, CTX, CRO, ENR, MAR, CIP, TET, NIT	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P12	06/07/2018	7	<i>K. aerogenes</i>	G	UR	AMI, MEM, POLB	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, ENR, CIP, TET, IMI*, NIT	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P13	18/07/2018	8	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, AMO/CLA, ENR, CIP, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	CVN*, CAZ*, CRO*	P	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P14	17/07/2018	22	<i>Proteus</i> spp.	C	UR	AMI, AMO/CLA, ENR, CIP, IMI, MEM	GEN*, AMP, CAZ*, CTX*, CRO*, TET, NIT, POLB	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P15	18/07/2018	7	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, AMO/CLA, IMI, MEM, NIT, POLB	GEN, CVN*, CAZ*, CRO*, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P16	16/07/2018	29	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	PE	AMI, GEN, CAZ, CIP, IMI, MEM	POLB*	P	NT	Negativo
P17	16/08/2018	7	<i>E. cloacae</i>	G	GA	AMI	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM, MAR, CIP, AZT, TET, IMI, MEM, POLB	P	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>
P18	06/08/2018	7	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, AMO/CLA, CPM, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	CVN*, CAZ, CTX*, CRO*, ENR, MAR, CIP	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P19	10/08/2018	29	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	GEN, IMI	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR*, AZT, MEM, NIT, POLB	P	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>
P20	08/08/2018	21	<i>Proteus</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CPM, TET, MEM, NIT	AMP, AMO/CLA, CAZ*, CTX*, AZT*, IMI, POLB	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P21	08/08/2018	10	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	LS	GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM	POLB*	P	NT	Negativo

P22	11/08/2018	1	<i>E. coli</i>	C	UR	GEN, AMO/CLA, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, TET, IMI, MEM, POLB	CVN*, CAZ*, NIT	P	NT	<i>bla<sub>SHV</sub></i>
P23	20/08/2018	7	<i>E. coli</i>	G	UR	AMI, GEN, AMO/CLA, ENR, MAR, CIP, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	CVN*, CTX	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>
P24	31/08/2018	18	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CRO, CPM*, MAR, CIP	P	NT	<i>bla<sub>SHV</sub></i>
P25	27/08/2018	7	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, CIP, IMI, MEM	CAZ*, POLB	N	NT	Negativo
P26	20/08/2018	7	<i>C. freundii</i>	C	UT	AMI, MEM, POLB	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CIP, IMI*	P	N	<i>bla<sub>CTX-M-1g</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>
P27	26/08/2018	13	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, AMO/CLA, ENR, MAR, CIP, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, CVN*, CAZ*, CRO*, TET	P	NT	<i>bla<sub>SHV</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>
P28	15/09/2018	4	<i>Klebsiella</i> spp.	C	OT	AMI, CAZ, CPM, ENR, CIP, TET, IMI, MEM, POLB	GEN*, AMP, AMO/CLA, CRO*	N	NT	Negativo
P29	24/09/2018	25	<i>E. coli</i>	G	NA	AMI, GEN, CPM, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CRO, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla<sub>TEM</sub></i>
P30	10/10/2018	13	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P31	20/10/2018	19	<i>Enterobacter</i> spp.	G	UR	AMI, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CRO, CPM	P	NT	Negativo
P32	19/10/2018	46	<i>P. fluorescens</i>	C	OT	AMI, GEN, AZT, IMI, MEM, POLB	CAZ*, CPM*	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M-1g</sub></i>
P33	25/10/2018	19	<i>Enterobacter</i> spp.	G	UR	IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M</sub></i>
P34	05/10/2018	10	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, MAR, CIP, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR*	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M-1g</sub> + bla<sub>SHV</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>
P35	31/10/2018	7	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, AMO/CLA, IMI, MEM, POLB	GEN, AMP, CTX, MAR, AZT, TET	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M-9g</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>
P36	11/11/2018	26	<i>E. coli</i>	C	LP	AMI, CIP, IMI, MEM, NIT, POLB	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CRO, CPM*, ENR*, TET	P	NT	<i>bla<sub>SHV</sub></i>
P37	04/11/2018	7	<i>E. coli</i>	C	UR	IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN*, CAZ*, CRO*, CPM*, CRO*, CPM*, ENR, MAR, TET	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M-1g</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>
P38	08/11/2018	10	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, MAR, CIP, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR*, TET	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M-1g</sub> + bla<sub>SHV</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>
P39	08/11/2018	8	<i>E. coli</i>	C	UR	GEN, AMO/CLA, ENR, MAR, CIP, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	CAZ, CRO*, CPM*	P	NT	<i>bla<sub>SHV</sub></i>
P40	14/11/2018	3	<i>E. coli</i>	C	NA	AMI, GEN, AMO/CLA ENR, MAR, CIP, IMI, MEM, POLB	AMP, CAZ*, CRO*, TET	P	NT	<i>bla<sub>SHV</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>
P41	27/11/2018	34	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	CAZ, CPM CIP, IMI, MEM, POLB	AMI, GEN,	P	NT	Negativo
P42	28/11/2018	19	<i>Enterobacter</i> spp.	G	UR	IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M</sub></i>
P43	03/12/2018	47	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	CAZ, CRO, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P44	26/12/2018	25	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN	CAZ, CPM, IMI, MEM, POLB	P	NT	Negativo
P45	14/12/2018	8	<i>Enterobacter</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, CPM, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ*, CRO*, ENR, MAR, CIP, TET	P	NT	Negativo
P46	12/12/2018	6	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ*, CTX, CRO, CPM*, ENR, MAR, TET	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M-9g</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>
P47	26/12/2018	13	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo

P48	03/01/2019	46	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	GEN, CAZ, CPM, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P49	15/01/2019	7	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM*, ENR, MAR, CIP	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P50	09/01/2019	2	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	CAZ*	P	NT	Negativo
P51	02/01/2019	45	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	GEN, CAZ, CPM, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P52	10/01/2019	7	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	AMI, GEN	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, AZT, TET, IMI, MEM, NIT	P	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>
P53	02/01/2019	44	<i>P. aeruginosa</i>	C	DR	AMI, GEN, CPM, CIP, AZT, IMI, MEM, POLB	CAZ*	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P54	07/01/2019	7	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	AMI, IMI	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, AZT, TET, MEM*, NIT*, POLB*	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P55	08/01/2019	7	<i>E. coli</i>	C	UT	AMI, GEN, AMO/CLA, CTX, CPM, ENR, MAR, CIP, TET, IMI, MEM, POLB	CAZ*, CTX*	P	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P56	09/01/2019	7	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	UT	AMI, GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM	AZT*, POLB*	P	NT	Negativo
P57	14/01/2019	4	<i>P. mirabilis</i>	C	OT	AMI, ENR, MAR, MEM	AMP, AMO/CLA, CAZ*, CTX, CRO, CPM*, AZT, TET, IMI, POLB*	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P58	15/01/2019	13	<i>E. coli</i>	C	GA	AMI, AMO/CLA, CAZ, CTX, CPM, ENR, MAR, TET, IMI, MEM, POLB	CRO*	N	NT	Negativo
P59	17/01/2019	43	<i>P. aeruginosa</i>	C	OT	AMI, CPM, CIP	CAZ*, IMI*, MEM, POLB	P	P	Negativo
P60	28/01/2019	7	<i>Klebsiella</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM*, ENR, MAR, CIP	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P61	21/01/2019	7	<i>Klebsiella</i> spp.	C	UR	AMI, MEM	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO*, CPM, ENR, MAR, TET, IMI*, NIT, POLB*	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P62	01/02/2019	9	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, MAR, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR*, CIP*, TET, NIT	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P63	22/02/2019	23	<i>P. aeruginosa</i>	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	AZT	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P64	13/02/2019	7	<i>Klebsiella</i> spp.	C	UR	MAR, CIP	AMI, GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P65	12/02/2019	7	<i>Proteus</i> spp.	C	UR	CAZ, MAR, CIP, IMI, MEM	AMI, GEN, AMP, AMO/CLA, CRO*, CPM*, ENR, TET, NIT, POL	N	NT	Negativo
P66	13/02/2019	7	<i>Proteus</i> spp.	C	UR	IMI, MEM	AMP, CAZ, CTX, CRO, TET, NIT, POLB*	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P67	12/02/2019	7	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	UR	AMI, CIP, AZT, IMI, MEM	CAZ*, CPM*, POLB	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P68	14/02/2019	17	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	AMI, GEN	P	NT	Negativo
P69	14/02/2019	17	<i>Proteus</i> spp.	C	OT	IMI, MEM	AMP, CAZ, CTX, CRO, TET, POLB	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P70	03/02/2019	28	<i>E. coli</i>	C	NA	AMI, GEN, ENR, MAR, CIP, IMI, MEM, POL*	CAZ*, CTX, CRO*, CPM*, TET*, MEM*, POL*	P	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>KPC</sub>
P71	16/02/2019	28	<i>K. pneumoniae</i>	C	NA	AMI, GEN, ENR, MAR, CIP, IMI	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO*, CPM*, AZT, TET*, MEM*, POLB*	P	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>

P72	05/02/2019	2	<i>E. coli</i>	G	UR	AMI, MEM, POLB	GEN, AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM*, MAR, CIP*, AZT, TET, IMI*, NIT*	P	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-8g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub> + <i>bla</i> <sub>KPC</sub>
P73	05/02/2019	23	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P74	12/02/2019	7	<i>E. coli</i>	C	UR	IMI, MEM, NIT, POLB	AMI, GEN, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM*, ENR, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P75	16/02/2019	23	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CPM, IPM, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P76	05/03/2019	17	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CPM, IPM, IMI, MEM	POLB	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P77	11/03/2019	8	<i>Citrobacter</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLAV, CAZ*, CRO*, ENR, MAR, TET, NIT	P	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P78	15/03/2019	8	<i>E. coli</i>	C	LP	AMI, GEN, AMO/CLA, CRO, CPM, MAR, CIP, TET, IMI, MEM, POLB	CAZ*	P	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P79	20/03/2019	4	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P80	21/03/2019	7	<i>E. coli</i>	C	OT	AMI, GEN, AMO/CLA, CPM, IMI, MEM, POLB	AMP, CAZ*, ENR, CIP, TET	N	NT	Negativo
P81	19/03/2019	34	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CPM, IMI, MEM, POLB	CIP	P	NT	Negativo
P82	03/04/2019	29	<i>Proteus</i> spp.	C	UR	MAR, CIP, MEM	GEN*, AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CRO, TET, IMI*, NIT, POLB	P	N	Negativo
P83	01/04/2019	7	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, IMI, MEM, POLB	GEN, AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ*, CTX, CRO, CPM, CIP, TET,	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P84	05/04/2019	35	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P85	04/04/2020	29	<i>E. cloacae</i>	C	ME	AMI, GEN, CIP, TET, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ*, CRO*, IMI*	P	P	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P86	01/04/2019	24	<i>P. luteola</i>	C	NA	AMI, GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P87	05/04/2019	13	<i>E. coli</i>	C	OT	AMI, GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CPM, ENR, CIP, AZT, IMI, MEM	CRO*, POLB*	N	NT	Negativo
P88	02/04/2019	7	<i>E. coli</i>	G	UR	AMI, GEN, AMO/CLA, CAZ, CRO, CPM, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	ENR, MAR, CVN*, CIP*	N	NT	Negativo
P89	06/04/2019	29	<i>Proteus</i> spp.	C	UR	AMI, IMI, MEM	GEN, AMP, AMO/CLA, CVN, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, TET, NIT, POLB	P	NT	Negativo
P90	27/04/2019	7	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CRO, CPM*, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P91	23/04/2019	36	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P92	24/04/2019	7	<i>E. coli</i>	C	FE	AMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ*, CRO, CPM*, ENR, MAR, CIP, IMI	P	N	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P93	12/05//2019	7	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, CPM, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	GEN, AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX*, CRO, ENR, MAR, CIP	P	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
H1-P93	22/01/2020	7	<i>P. aeruginosa</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM	POLB	N	NT	Negativo
P94	20/05/2019	22	<i>Proteus</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, CVN, CPM, ENR, MAR, CIP, MEM	AMP, AMO/CLA, CRO*, TET, IMI*, NIT, POLB	N	N	Negativo
P95	17/05/2019	1	<i>P. mirabilis</i>	C	NI	AMI, CPM, CIP, MEM	GEN, AMP, AMO/CLA, CRO*, TET, IMI, POLB*	P	N	Negativo

P96	10/05/2019	23	<i>P. aeruginosa</i>	C	LS	AMI, GEN CPM, CIP, AZT, IMI, MEM, POLB	CAZ*	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P97	23/05/2019	7	<i>A. Iowfii</i>	C	UR	AMI, CIP	CAZ, CRO, AZT, TET, IMI, MEM	P	N	Negativo
P98	17/05/2019	17	<i>Klebsiella</i> spp.	G	UR	AMI, GEN, CPM, MAR, TET, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO*, IMI*	P	N	<i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
H1-P98	18/07/2019	17	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM	POLB*	N	NT	Negativo
H2-P98	18/07/2019	17	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM	POLB	N	NT	Negativo
P99	10/05/2019	29	<i>E. cloacae</i>	C	ME	AMI, GEN, CIP, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
H1-P99	16/07/2019	29	<i>E. cloacae</i>	H	RE	CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	CAZ*	N	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P100	10/05/2019	13	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P101	13/05/2019	13	<i>P. aeruginosa</i>	C	OT	AMI, GEN, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	CAZ*	P	NT	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P102	29/05/2019	10	<i>S. liquefaciens</i>	C	UR	AMI, GEN, ENR, MAR, CIP, MEM	AMP, AMO/CLA, CAZ*, CTX*, CRO, CPM, TET, IMI*, NIT	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub>
P103	15/05/2019	17	<i>Enterobacter</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, ENR, CIP, TET, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CTX, CRO*,	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P104	25/05/2019	9	<i>E. coli</i>	C	PE	AMI, IMI	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO*, CPM, ENR, MAR, CIP, MEM, POLB	P	P	<i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>KPC</sub>
P105	23/05/2019	37	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	IMI, MEM, POLB	AMI, GEN, CIP*	P	NT	Negativo
P106	15/05/2019	11	<i>E. gergoviae</i>	C	OT	AMI, GEN, CTX, CRO, CPM, ENR, CIP, TET, MEM,	AMP, AMO/CLA, CAZ*, IMI*, POLB*	N	N	Negativo
P107	15/05/2019	30	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, AMO/CLA, CPM, CIP, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	CVN*. CAZ, CTX*, CRO*, ENR	P	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P108	05/06/2019	35	<i>P. aeruginosa</i>	C	OT	CAZ, CIP, IMI, MEM, POLB	AMI*, GEN, CAZ, CPM*, CIP, IMI, MEM, POLB	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
H1-P108-1	20/08/2019	35	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	NT	Negativo
H1-P108-2	20/08/2019	35	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	NT	Negativo
P109	16/05/2019	7	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	AMI	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ*, CTX, CRO, CPM*, ENR, CIP, AZT, TET, IMI*, MEM*, NIT, POLB*	P	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P110	04/05/2019	29	<i>E. coli</i>	G	NA	AMI, GEN, CAZ, CRO, CIP, IMI, MEM	CTX*, POLB*	N	NT	Negativo
H1-P110	02/11/2019	29	<i>Pseudomonas</i> spp.	H	RE	CAZ, CTX, CRO, CPM, IMI, MEM	POLB*	N	NT	Negativo
P111	06/05/2019	9	<i>P. fluorescens</i>	C	PE	IMI, MEM	AMI, CAZ, CPM, CIP, AZT	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-8g</sub>
P112	20/05/2019	29	<i>E. cloacae</i>	C	OS	AMI	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR, CIP, AZT, TET, IMI, MEM, POLB	P	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub> + <i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>
H1-P112	06/12/2019	29	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	N	Negativo
H2-P112	06/12/2019	29	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	P	<i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub> + <i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>

H3-P112	06/12/2019	29	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	P	<i>bla<sub>SHV</sub> + bla<sub>TEM</sub> + bla<sub>NDM-1</sub></i>
H4-P112	06/12/2019	29	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	N	Negativo
P113	02/06/2019	7	<i>E. cloacae</i>	C	DR	AMI, GEN,	AMP, AMO/CLA, CAZ*, CTX, CRO, CPM, ENR, CIP, AZT*, TET*, IMI, MEM, POLB	P	P	<i>bla<sub>CTX-M-1g</sub> + bla<sub>SHV</sub> + bla<sub>TEM</sub> + bla<sub>NDM-1</sub></i>
P114	13/06/2019	7	<i>E. cloacae</i>	C	UR	AMI	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ*, CTX, CPM, ENR, CIP, AZT, TET, IMI, MEM*, NIT, POLB*	P	P	<i>bla<sub>CTX-M-1g</sub> + bla<sub>SHV</sub> + bla<sub>NDM-1</sub></i>
P115	14/06/2020	15	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, AMO/CLA, CAZ, ENR, CIP, TET, IMI, MEM, NIT	AMP*, CVN*, POLB*	N	NT	Negativo
P116	17/06/2019	29	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
H1-P116-1	27/07/2019	29	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	NT	Negativo
H1-P116-2	27/07/2019	29	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	NT	Negativo
H2-P116-1	27/07/2019	29	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	NT	<i>bla<sub>SHV</sub></i>
H2-P116-2	27/07/2019	29	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	NT	Negativo
P117-P9	08/07/2019	42	<i>P. aeruginosa</i>	C	NA	AMI, GEN, CPM, AZT, IMI, MEM, POLB	CAZ*	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M</sub></i>
P118-P9	08/07/2019	33	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, AMO/CLA, CPM, CIP, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	CVN*, CTX, CRO--	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>
P119-P9	08/07/2019	33	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, CIP, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CTX, CRO, CPM*, NIT	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M-9g</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>
P120-P9	08/07/2019	33	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, CPM, CIP, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	AMO/CLA, CVN, CTX, CRO	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>
P121-P9	08/07/2019	33	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, AMO/CLA, CIP, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M-9g</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>
P122-P9	08/07/2019	33	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, AMO/CLA, CIP, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	CVN*, CAZ, CRO*	P	NT	<i>bla<sub>SHV</sub></i>
P123-P9	08/07/2019	33	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	AMI, GEN, AMO/CLA, CPM, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, CRO*, CIP	N	NT	Negativo
P124-P9	08/07/2019	29	<i>K. pneumoniae</i>	G	NA	AMI, GEN, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CRO*, ENR, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla<sub>TEM</sub></i>
P125-P9	08/07/2019	29	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, ENR, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M-1g</sub></i>
H1-P117-125-P9	24/01/2020	33	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CPM, IMI, MEM, POLB	CRO	N	NT	Negativo
H2-P117-125-P9-1	24/01/2020	33	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	NT	<i>bla<sub>TEM</sub></i>
H2-P117-125-P9-2	24/01/2020	33	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM	POLB*	N	NT	<i>bla<sub>CTX-M-1g</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>
H3-P117-125-P9-1	24/01/2020	33	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	NT	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>
H3-P117-125-P9-2	24/01/2020	33	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM	POLB*	N	NT	Negativo
H3-P117-125-P9-3	24/01/2020	33	<i>C. freundii</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	<i>bla<sub>CTX-M-1g</sub></i>

H4-P117-125-P9	24/01/2020	33	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM	POLB*	N	NT	Negativo
H5-P117-125-P9-1	24/01/2020	33	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	NT	Negativo
H5-P117-125-P9-2	24/01/2020	33	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	NT	Negativo
P126	12/07/2019	5	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	GEN*	P	NT	Negativo
P127	13/07/2019	10	<i>E. coli</i>	C	PE	AMI, CIP, IMI, MEM, POLB	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P128	10/07/2019	7	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, CIP, IMI, MEM, NIT, POLB	GEN, AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, ENR, MAR, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P129	06/07/2019	42	<i>Acinetobacter</i> spp.	C	OT	CIP, IMI, MEM	AMI, GEN, AZT	P	NT	Negativo
P130	10/07/2019	37	<i>P. aeruginosa</i>	C	UR	AMI, GEN, AZT, IMI, MEM	CAZ, CPM, CIP	P	NT	Negativo
P131	19/07/2019	8	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	AMI, MAR, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CTX, CRO, CPM*, ENR*, CIP*, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P132	16/07/2019	8	<i>E. coli</i>	G	UR	AMI, GEN, CIP, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CTX,	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-8g</sub>
P133	04/07/2019	13	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CPM, IMI, MEM, POLB	CIP	P	NT	Negativo
P134	23/07/2019	8	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, AMO/CLA, CVN, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	CAZ*	N	NT	Negativo
P135	27/07/2019	6	<i>Klebsiella</i> spp.	G	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM*, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P136	29/07/2019	31	<i>Proteus</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, CPM, MAR, CIP, IMI, MEM	AMP, AMO/CLA, CAZ*, CTX, CRO*, ENR, TET, NIT, POLB	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P137	22/07/2019	7	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CTX	P	NT	Negativo
P138	08/08/2019	1	<i>Klebsiella</i> spp.	G	UR	AMI, IMI, MEM, POLB	GEN, AMP, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, TET,	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P139	07/08/2019	29	<i>Proteus</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, MAR, CIP, MEM	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ*, CTX, CRO, CPM, ENR, TET, IMP*, NIT, POLB	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2g</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
H1-P139-1	08/01/2020	29	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM	POLB	N	NT	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>
H1-P139-2	08/01/2020	29	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
H2-P139-1	08/01/2020	29	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM	POLB	N	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
H2-P139-2	08/01/2020	29	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	NT	Negativo
H2-P139-3	08/01/2020	29	<i>Enterobacter</i> spp.	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	NT	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P140	08/08/2019	12	<i>Klebsiella</i> spp.	C	UR	TET, IMI, MEM, POLB	AMP, CAZ, CTX, CRO*	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P141	15/08/2019	29	<i>Klebsiella</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P142	26/08/2019	9	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, ENR, MAR, CIP, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLAV, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>



H1-P142	22/12/2019	9	<i>E. coli</i>	H	RE	CAZ, IMI, MEM, POLB	CRO, CPM*	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P143	12/08/2019	20	<i>E. coli</i>	G	UR	AMI, CPM, MEM	GEN, AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX*, CRO, MAR, CIP, AZT*, TET, IMI, NIT, POLB	P	N	<i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P144	20/08/2019	13	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CPM, IMI, MEM	CIP, POLB	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P145	21/08/2019	13	<i>Klebsiella</i> spp.	G	SS	AMI, MAR, IMI, MEM, POLB	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ*, CTX, CRO, CPM, CIP*, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P146	03/09/2019	21	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P147	08/09/2019	7	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P148	14/09/2019	8	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, ENR, MAR, CIP, IMI, MEM, NIT, POLB	GEN, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P149	24/09/2019	7	<i>P. aeruginosa</i>	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	AZT*	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P150	18/10/2019	10	<i>K. pneumoniae</i>	C	SS	AMI, ENR, MAR, MEM, POLB	GEN, AMO, AMO/CLA, CAZ*, CTX, CRO, CIP*, AZT, TET, IMI*	P	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P151	28/10/2019	10	<i>E. coli</i>	C	SS	GEN, IMI, MEM, POLB	CAZ, CTX, CRO	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub>
P152	07/10/2019	10	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	NA	AMI, GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P153	23/10/2019	10	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	NA	AMII, GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P154	24/10/2019	29	<i>E. coli</i>	C	OT	AMI, GEN	CAZ, CTX, CRO, CPM*, CIP, AZT, IMI, MEM, POLB	P	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>
P155	25/10/2019	7	<i>K. pneumoniae</i>	G	UR	AMI, GEN, CPM, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, CAZ, CRO*, CPM, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P156	24/10/2019	23	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P157	09/11/2019	9	<i>Klebsiella</i> spp.	G	LA	AMI, IMI, MEM, POLB	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, TET	P	NT	Negativo
P158	08/11/2019	8	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, AMO/CLA, ENR, MAR, MEM, POLB	CAZ, CRO, CPM, TET, IMI*, NIT	P	N	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P159	05/11/2019	8	<i>Klebsiella</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, MAR, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM*, ENR*, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P160	05/11/2019	21	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CPM, CIP, IMI, MEM, PLB	—	P	NT	Negativo
P161	29/11/2019	7	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ*, CTX, CRO, ENR, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P162	06/12/2019	10	<i>E. coli</i>	G	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, NIT, POLB	AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-8g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P163	16/12/2019	9	<i>Proteus</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, CPM, ENR, MAR, CIP, IMI, MEM	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ*, CRO*, TET, NIT, POLB	P	NT	Negativo
P164	06/12/2019	9	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, ENR, MAR, CIP, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P165	28/12/2019	21	<i>P. aeruginosa</i>	C	OT	AMI, GEN, CIP, IMI, MEM, POLB	CAZ*, CPM	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P166	27/12/2019	9	<i>P. aeruginosa</i>	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CIP, IMI, MEM, NIT, POLB	CPM*	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P167	28/12/2019	21	<i>Proteus</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CPM, CIP, IMI, MEM	AMP, AMO/CLA, CAZ*, CRO*, ENR*, TET, POLB	P	NT	Negativo

P168	10/01/2020	23	<i>E. coli</i>	G	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, NIT, POLB	AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CPM, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
H1-P168	19/03/2020	23	<i>E. coli</i>	H	RE	IMI, MEM, POLB	CAZ, CRO*, CPM*	P	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P169	13/01/2020	38	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, CPM, CIP, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P170	07/01/2020	9	<i>Klebsiella</i> spp.	G	LA	AMI, IMI, MEM, POLB	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P171	09/01/2020	8	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, MAR, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR*, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-8g</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P172	09/01/2020	8	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO* CPM*, ENR*, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub>
P173	08/01/2020	10	<i>E. coli</i>	C	NA	AMI, MAR, IMI, MEM, NIT, POLB	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR*, CIP*, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P174	09/01/2020	39	<i>P. aeruginosa</i>	G	OT	AMI, GEN, CIP, IMI, MEM	CAZ, CPM, AZT	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P175	17/01/2020	29	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, CIP, IMI, MEM, POLB	AMP, CAZ, CTX, CPM*, ENR*, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
H1-P175-1	16/02/2019	29	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	NT	Negativo
H1-P175-2	16/02/2019	29	<i>P. aeruginosa</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	NT	Negativo
H2-P175	16/02/2019	29	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	CAZ, CRO, CPM, IMI, MEM, POLB	—	N	NT	Negativo
P176	27/01/2020	7	<i>P. aeruginosa</i>	C	UR	AMI, GEN, CPM, AZT, IMI, MEM, PLB	CAZ*	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P177	20/01/2020	4	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	CPM, IMI, MEM, POLB	AMI, GEN, CIP*	P	NT	Negativo
P178	21/01/2020	21	<i>P. fluorescens</i>	C	OT	CAZ, CIP, AZT, IMI, MEM	AMI*, GEN*, CPM, POLB	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P179	29/01/2020	6	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM*, ENR, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P180	12/02/2020	2	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, CPM, ENR, MAR, CIP, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CRO, TET,	P	NT	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P181	11/02/2020	8	<i>C. koseri</i>	C	VA	AMI, GEN, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ*, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, TET, IMI*	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub>
P182	10/02/2020	8	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, TET, NIT	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P183	20/02/2020	5	<i>E. coli</i>	C	OT	AMI, GEN, ENR, CIP, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CTX, CAZ, CTX, CRO, CPM, TET	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P184	27/02/2020	8	<i>Klebsiella</i> spp.	C	UR	AMI, IMI, MEM, POLB	AMO/CLA, CAZ, CTX, CPM*, CIP*	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P185	27/02/2020	29	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, TET, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ*, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P186	27/02/2020	8	<i>Klebsiella</i> spp.	C	UR	AMI, IMI, MEM, POLB	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM*, ENR, MAR, CIP*, TET, NIT	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P187	27/02/2020	8	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, POLB	CAZ, CTX, CRO	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-8g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P188	20/03/2020	22	<i>K. pneumoniae</i>	G	UR	AMI, GEN, CRO, MAR, TET, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ*, CRO, CPM*, ENR*, CIP	P	NT	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P189	07/03/2020	8	<i>Klebsiella</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, TET, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ*, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, TET, NIT	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>

P190	08/03/2020	8	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, IMI, MEM, POLB	AMI, GEN, AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM*, ENR, MAR, CIP*, TET, NIT*	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P191	18/03/2020	27	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, MAR, IMI, MEM, NIT, POLB	GEN, AMO/CLA, CNV*, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR*, CIP*, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P192	29/04/2020	9	<i>P. mirabilis</i>	C	UR	IMI, MEM	AMP, CAZ, CTX, CRO, TET, NIT, POLB	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P193	21/04/2020	7	<i>E. coli</i>	C	FE	AMI	AMP, AMO/CLA, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, TET, IMI, MEM*, POLB*	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P194	07/04/2020	24	<i>Proteus spp.</i>	C	UR	AMI, GEN, MAR, MEM	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ*, CTX, CRO, CPM, ENR, CIP*, TET, IMI, NIT, POLB	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2g</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P195	18/04/2020	2	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, CPM, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	GEN, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO*, ENR, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P196	02/05/2020	29	<i>E. coli</i>	C	UR	IMI, MEM, POLB	AMP, CAZ, CTX, CRO, TET, NIT	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g+</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P197	29/05/2020	8	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI	AMP, AMO/CLA, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, TET, IMI, MEM*, POLB*	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P198	19/05/2020	2	<i>Pseudomonas spp.</i>	C	OT	AMI, GEN, MAR, MEM	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ*, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP*, TET, IMI, NIT, POLB	P	NT	Negativo
P199	10/06/2020	1	<i>Proteus spp.</i>	C	UR	AMI	GEN, AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM*, ENR, MAR, CIP, TET, IMI, MEM*, NIT, POLB*	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P200	28/06/2020	21	<i>Pseudomonas spp.</i>	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CIP, IMI, MEM,	CPM, POLB	P	NT	Negativo
P201	10/06/2020	23	<i>E. coli</i>	G	UR	AMI, GEN, CPM, IMI, MEM, NIT, POLB	AMO/CLA, CVN, CAZ*, MAR, CIP, TET	N	NT	Negativo
P202	28/06/2020	21	<i>Pseudomonas spp.</i>	C	OT	AMI, GEN, CAZ, CIP, IMI, MEM	CPM, POLB	P	NT	Negativo
P203	06/06/2020	10	<i>E. coli</i>	G	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, NIT, POLB	AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX*, CRO, CPM*, ENR, MAR, CIP	P	NT	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P204	17/06/2020	21	<i>Pseudomonas spp.</i>	C	OT	CAZ, CPM, IMI, MEM,	AMI	P	NT	Negativo
P205	28/06/2020	8	<i>E. coli</i>	G	UR	AMI, CPM, IMI, MEM, NIT, POLB	GEN*, AMO/CLA, CVN, CAZ, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, TET	P	NT	Negativo
P206	18/06/2020	2	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, CPM, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	GEN, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX*, CRO*, ENR, MAR, CIP, TET, NIT, POLB	P	NT	Negativo
P207	11/06/2020	8	<i>C. koseri</i>	C	VA	AMI, GEN, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ*, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, TET, IMI*	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub>
P208	10/06/2020	8	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP, TET, NIT	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P209	27/06/2020	8	<i>K. aerogenes</i>	C	NA	AMI, CPM, MAR, IMI, MEM, POLB	GEN*, AMO/CLA, CAZ*, CRO, ENR*, CIP*, TET	P	NT	Negativo
P210	06/07/2020	1	<i>Proteus spp.</i>	C	UR	AMI, IMI, MEM	GEN, AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, ENR, MAR, CIP, TET, NIT, POLB	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P211	20/07/2020	10	<i>Klebsiella spp.</i>	C	LA	AMI, MEM	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, CPM, MAR, CIP, TET, IMI*, POLB*	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>

P212	30/07/2020	8	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	AMI, GEN, TET, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ*, CTX, CRO, CPM*, MAR*, CIP, IMI*	P	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P213	27/07/2020	10	<i>K. oxytoca</i>	G	LA	AMI, IMI	GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CRO, CPM*, ENR, MAR, CIP, TET, MEM, POLB	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P214	18/07/2020	40	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, C*AZ, CPM, AZT, IMI, MEM, POLB	CIP	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P215	18/07/2020	31	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, MAR, IMI, MEM, NIT, POLB	AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM, CIP*, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P216	22/07/2020	1	<i>C. koseri</i>	C	UR	MEM, POLB	AMI*, GEN, AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX*, CRO, CPM, MAR, CIP, TET, IMI*, NIT	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P217	18/07/2020	8	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, MAR, IMI, MEM, POLB	GEN, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX*, CRO, CPM*, ENR*, CIP*, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P218	13/07/2020	21	<i>P. aeruginosa</i>	C	FE	AMI, GEN, CAZ, CPM, CIP, AZT, IMI, MEM, POLB	—	P	NT	Negativo
P219	20/07/2020	8	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, CRO, CPM, MAR, CIP, TET, MEM, POLB	AMO/CLA, CAZ*, ENR, IMI, NIT	P	N	Negativo
P220	23/07/2020	16	<i>Proteus</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, MAR, IMI, MEM	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ*, CTX, CRO*, ENR, CIP*, TET, NIT, POLB	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2g</sub>
P221	24/07/2020	29	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, TET, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM, ENR, MAR, CIP	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P222	24/07/2020	9	<i>E. coli</i>	C	UR	AMI, GEN, ENR, MAR, CIP, TET, IMI, MEM, NIT, POLB	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CRO, CPM	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-8g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P223	03/07/2018	7	<i>P. aeruginosa</i>	C	UR	AMI, GEN, CAZ, IMI, MEM	POLB	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>
P224	04/07/2020	14	<i>Proteus</i> spp.	C	UR	AMI, MAR, MEM	AMP, AMO/CLA, CVN, CAZ, CTX, CRO, CPM*, ENR, CIP*, TET, IMI*, NIT, POLB	P	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2g</sub>
P225	20/07/2020	41	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	AMI, GEN, CIP, IMI	CAZ, CPM, MEM, POLB	P	N	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P226	12/07/2020	23	<i>E. coli</i>	G	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, NIT, POLB	AMO/CLA, CVN, CAZ, CPM, MAR, CIP, TET	P	NT	Negativo
P227	07/07/2020	13	<i>Klebsiella</i> spp.	C	UR	AMI, GEN, IMI, MEM, POLB	AMP, AMO/CLA, CAZ, CTX, CRO, ENR, MAR, CIP, TET	P	NT	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub>
P228	24/07/2020	8	<i>E. coli</i>	C	VA	AMI, MEM, POLB	AMO/CLA, CAZ, CRO, CPM*, ENR, MAR, CIP, TET, IMI*	P	N	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>

MO: Microrganismo; ESBL: Beta-lactamase de Espectro Estendido; CARB: Carbapenemase; S: Sensível; R: Resistente; (\*): Resistência Intermediária; P: Positivo;

N: Negativo; NT: Não Testado; CV: Clínica Veterinária, NI – Não informado;

E: Espécie – C: Cão; G: Gato; H: Humana; M: Material – DR: Dreno; FE: Secreção de ferida; GA: Glândula adrenal; LA: Líquido ascítico; LP: Líquido pleural; LS: Líquido sinovial; ME: Medula espinhal;

NA: Secreção nasal; NI: Não informado. OC: Secreção ocular; OS: Material ósseo; OT: Swab otológico; PE: Lesão de pele; SS: Swab de sutura; UR: Urina, UT: Conteúdo uterino; VA: Secreção vaginal;

Ami: Amicacina; Gen: Gentamicina; Amp: Ampicilina; Amo/Cla: Amoxicilina/Clavulanato; Cvn: Cefovecina; Caz: Ceftazidima; Ctx: Cefotaxima; Cro: Ceftriaxona; Cpm: Cefepime; Enr: Enrofloxacino;

Mar: Marbofloxacino; Cip: Ciprofloxacino; Azt: Aztreonam; Tet: Tetraciclina; Imi: Imipenem; Mem: Meropenem; Nit: Nitrofurantoina; PolB: Polimixina . TF: Triagem fenotípica;

TSA: Teste de sensibilidade aos antimicrobianos. TSDD: Teste de sinergismo de disco duplo.

Identificação: Prefixo “P”: Pet = animal de companhia; Prefixo: “H”: Humano; Sufixo: “P9” = Família dos 9 animais. Fonte: A autora

## Material suplementar 2

Tabela de dados íntegra: Distribuição dos isolados quanto a data de coleta, clínica veterinária, microrganismo, espécie veterinária, material clínico, perfil de sensibilidade e resistência fenotípica e marcadores genotípicos de resistência aos antimicrobianos referente aos animais de companhia e respectivos humanos contactantes.

IDD	DATA COLETA	C.V.	M.O.	E	M	Teste de sensibilidade aos antimicrobianos																	Triagem Fenotípica		Testes genotípicos												
						Ami	Gen	Amp	Amo/Cla	Cvn	Caz	Ctx	Cro	Cpm	Enr	Mar	Cip	Azt	Tet	Imi	Mem	Nit	PolB	ESBL	CARB	SHV	TEM	ESBL		CARBA					POLI		
																												CTX-M	CTX-M (G)	KPC	NDM	IMP	OXA48	SPM		VIM	mcr-1
P1	13/07/2018	10	<i>Enterobacter</i> spp.	C	NA	NT	S	R	R	NT	R	R	R	NT	R	R	R	NT	R	S	S	NT	S	P	NT	N	N	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	P	
P2	03/07/2018	3	<i>E. coli</i>	C	UR	I	R	NT	R	R	NT	R	NT	NT	I	NT	S	NT	NT	S	S	S	S	P	NT	N	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P3	02/07/2018	8	<i>E. coli</i>	C	UR	S	NT	NT	R	R	NT	I	R	NT	R	NT	R	NT	R	S	S	NT	S	P	NT	N	N	P	G8	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P4	02/07/2018	10	<i>E. coli</i>	C	UR	S	R	NT	R	R	NT	R	NT	NT	R	NT	R	NT	NT	S	S	R	S	P	NT	P	P	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P5	02/07/2018	15	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	NT	S	I	NT	R	NT	NT	S	NT	S	NT	R	S	S	S	S	P	NT	P	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P6	26/08/2018	NI	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OC	S	S	NT	NT	NT	R	R	R	I	NT	NT	S	NT	NT	R	R	NT	S	P	N	N	N	P	G1	N	N	N	N	N	N	N	
P7	07/07/2018	8	<i>Enterobacter</i> spp.	C	UR	S	S	R	R	NT	S	S	I	NT	R	NT	I	NT	S	S	S	R	I	N	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P8	12/07/2018	3	<i>K. pneumoniae</i>	G	NA	S	S	R	S	NT	I	NT	S	NT	NT	NT	S	NT	S	S	S	NT	I	N	NT	P	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P9	13/07/2018	32	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	NT	S	S	I	NT	S	NT	S	NT	S	S	S	S	S	S	S	N	NT	P	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	P	
P10	26/07/2018	29	<i>Klebsiella</i> spp.	C	UR	S	R	R	R	NT	R	R	R	R	NT	S	NT	NT	R	R	S	R	S	P	N	P	P	P	G1	N	N	N	N	N	N	N	
P11	17/07/2018	31	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	S	S	R	I	NT	R	R	R	NT	R	R	R	NT	R	S	S	R	S	P	NT	P	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P12	06/07/2018	7	<i>K. aerogenes</i>	G	UR	S	R	R	R	NT	R	R	R	NT	R	NT	R	NT	R	I	S	R	S	P	N	P	N	P	G1	N	N	N	N	N	N	N	
P13	18/07/2018	8	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	NT	S	I	I	NT	I	NT	S	NT	S	NT	S	S	S	S	S	P	NT	P	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P14	17/07/2018	22	<i>Proteus</i> spp.	C	UR	S	I	R	S	NT	I	I	I	NT	S	NT	S	NT	R	S	S	R	R	P	NT	N	P	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P15	18/07/2018	7	<i>E. coli</i>	C	UR	S	R	NT	S	I	I	NT	I	NT	NT	R	R	NT	R	S	S	S	S	P	NT	P	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P16	16/07/2018	29	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	PE	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	I	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P17	16/08/2018	7	<i>E. cloacae</i>	G	GA	S	R	R	R	NT	R	R	R	R	NT	R	R	R	R	R	R	NT	R	P	P	P	N	P	G1	N	P	N	N	N	N	N	
P18	06/08/2018	7	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	NT	S	I	R	I	I	S	R	R	R	NT	S	S	S	S	S	P	NT	P	P	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P19	10/08/2018	29	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	NT	S	R	R	NT	R	R	R	R	R	I	NT	R	NT	S	R	R	R	P	P	P	N	P	G1	N	P	N	N	N	N	N	
P20	08/08/2018	21	<i>Proteus</i> spp.	C	OT	S	S	R	R	NT	I	I	NT	S	NT	NT	NT	I	S	R	S	S	R	P	N	N	N	P	N	N	N	N	N	N	N	N	
P21	08/08/2018	10	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	LS	NT	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	I	P	NT	N	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P22	11/08/2018	1	<i>E. coli</i>	C	UR	NT	S	NT	S	I	I	NT	S	S	S	S	S	NT	S	S	S	R	S	P	NT	P	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P23	20/08/2018	7	<i>E. coli</i>	G	UR	S	S	NT	S	I	NT	R	NT	NT	S	S	S	NT	S	S	S	S	S	P	NT	P	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P24	31/08/2018	18	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	R	R	NT	R	NT	R	I	NT	R	R	NT	NT	S	S	S	S	P	NT	P	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P25	27/08/2018	7	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	UR	S	S	NT	NT	NT	I	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	R	N	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P26	20/08/2018	7	<i>C. freundii</i>	C	UT	S	R	R	R	NT	R	R	R	NT	NT	NT	R	NT	NT	I	S	NT	S	P	N	P	N	P	G1	N	N	N	N	N	N	N	





P91	23/04/2019	36	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N			
P92	24/04/2019	7	<i>E. coli</i>	C	FE	S	NT	R	R	NT	I	NT	R	I	R	R	R	NT	NT	R	S	NT	S	P	N	P	N	N	NT	N	N	N	N	N	N	
P93	12/05//2019	7	<i>E. coli</i>	C	UR	S	R	R	R	R	R	I	R	S	R	R	R	NT	S	S	S	S	S	P	NT	P	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
H1-P93	22/01/2020	7	<i>P. aeruginosa</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	R	N	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P94	20/05/2019	22	<i>Proteus</i> spp.	C	UR	S	S	R	R	S	NT	NT	I	S	S	S	S	NT	R	I	S	R	R	N	N	N	N	N	NT	N	N	N	N	N	N	
P95	17/05/2019	1	<i>P. mirabilis</i>	C	NI	S	R	R	R	NT	NT	NT	I	S	NT	NT	S	NT	R	R	S	NT	I	P	N	N	N	N	NT	N	N	N	N	N	N	
P96	10/05/2019	23	<i>P. aeruginosa</i>	C	LS	S	S	NT	NT	NT	I	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P97	23/05/2019	7	<i>A. lowfii</i>	C	UR	S	NT	NT	NT	NT	R	NT	R	NT	NT	NT	S	R	R	R	R	NT	NT	P	N	N	N	N	NT	N	N	N	N	N	N	
P98	17/05/2019	17	<i>Klebsiella</i> spp.	G	UR	S	S	R	R	NT	R	R	I	S	NT	S	NT	NT	S	I	S	S	S	P	N	P	P	N	NT	N	N	N	N	N	N	
H1-P98	18/07/2019	17	<i>E. coli</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	I	N	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
H2-P98	18/07/2019	17	<i>E. coli</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	R	N	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P99	10/05/2019	29	<i>E. cloacae</i>	C	ME	S	S	R	R	NT	R	R	R	R	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	P	N	P	G2	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
H1-P99	16/07/2019	29	<i>E. cloacae</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	I	NT	S	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	S	N	NT	P	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P100	10/05/2019	13	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	S	NT	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P101	13/05/2019	13	<i>P. aeruginosa</i>	C	OT	S	S	NT	NT	NT	I	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P102	29/05/2019	10	<i>S. liquefaciens</i>	C	UR	S	S	R	R	NT	I	I	R	R	S	S	S	NT	R	I	S	R	I	P	N	N	N	P	G1	N	N	N	N	N	N	N
P103	15/05/2019	17	<i>Enterobacter</i> spp.	C	OT	S	S	R	R	NT	NT	R	I	NT	S	NT	S	NT	S	S	S	NT	S	P	NT	N	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P104	25/05/2019	9	<i>E. coli</i>	C	PE	S	NT	R	R	NT	R	R	I	R	R	R	R	NT	NT	S	I	NT	I	P	P	P	N	N	NT	P	N	N	N	N	N	
P105	23/05/2019	37	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	R	R	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	I	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P106	15/05/2019	11	<i>E. gergoviae</i>	C	OT	S	S	R	R	NT	I	S	S	S	S	NT	S	NT	S	I	S	NT	I	N	N	N	N	N	NT	N	N	N	N	N	N	
P107	15/05/2019	30	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	NT	S	I	R	I	I	S	I	NT	S	NT	S	S	S	S	S	P	NT	P	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P108	05/06/2019	35	<i>P. aeruginosa</i>	C	OT	I	R	NT	NT	NT	S	NT	NT	I	NT	NT	S	R	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
H1-P108-1	20/08/2019	35	<i>E. coli</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	S	N	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
H1-P108-2	20/08/2019	35	<i>E. coli</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	S	N	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P109	16/05/2019	7	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	S	R	R	R	NT	I	R	R	I	R	NT	R	R	R	I	I	R	I	P	P	P	P	P	G1	N	N	N	N	N	N	N
P110	04/05/2019	29	<i>E. coli</i>	G	NA	S	S	NT	NT	NT	S	I	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	I	N	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
H1-P110	02/11/2019	29	<i>Pseudomonas</i> spp.	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	I	N	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P111	06/05/2019	9	<i>P. fluorescens</i>	C	PE	R	NT	NT	NT	NT	R	NT	NT	R	NT	NT	R	R	NT	S	S	NT	NT	P	NT	N	N	P	G8	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P112	20/05/2019	29	<i>E. cloacae</i>	C	OS	S	R	R	R	NT	R	R	R	R	R	NT	R	R	R	R	R	NT	R	P	P	P	P	P	G1	N	P	N	N	N	N	N
H1-P112	06/12/2019	29	<i>E. coli</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	S	N	N	N	N	N	NT	N	N	N	N	N	N	N
H2-P112	06/12/2019	29	<i>E. coli</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	S	N	P	P	P	N	NT	N	P	N	N	N	N	N
H3-P112	06/12/2019	29	<i>E. coli</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	S	N	P	P	P	N	NT	N	P	N	N	N	N	N





P131	19/07/2019	8	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	S	NT	R	R	NT	NT	R	R	I	I	S	I	NT	R	S	S	NT	S	P	NT	P	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P132	16/07/2019	8	<i>E. coli</i>	G	UR	S	S	R	R	R	NT	R	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	S	S	S	P	NT	N	N	P	G8	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P133	04/07/2019	13	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	R	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P134	23/07/2019	8	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	NT	S	S	I	NT	S	S	S	S	S	NT	S	S	S	S	S	N	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P135	27/07/2019	6	<i>Klebsiella</i> spp.	G	UR	S	S	R	R	NT	R	R	R	I	NT	R	R	NT	R	S	S	S	S	P	NT	P	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P136	29/07/2019	31	<i>Proteus</i> spp.	C	UR	S	S	R	R	NT	I	R	I	S	R	S	S	NT	R	S	S	R	R	P	NT	P	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P137	22/07/2019	7	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	UR	S	S	NT	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P138	08/08/2019	1	<i>Klebsiella</i> spp.	G	UR	S	R	R	NT	NT	R	R	R	R	R	R	R	NT	R	S	S	R	S	P	NT	P	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P139	07/08/2019	29	<i>Proteus</i> spp.	C	UR	S	S	R	R	R	I	R	R	R	R	S	S	NT	R	I	S	R	R	P	N	N	P	P	G2	N	N	N	N	N	N	N
H1-P139-1	08/01/2020	29	<i>E. coli</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	R	N	NT	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
H1-P139-2	08/01/2020	29	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	S	N	NT	P	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
H2-P139-1	08/01/2020	29	<i>E. coli</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	R	N	NT	P	N	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
H2-P139-2	08/01/2020	29	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	S	N	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
H2-P139-3	08/01/2020	29	<i>Enterobacter</i> spp.	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	S	N	NT	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P140	08/08/2019	12	<i>Klebsiella</i> spp.	C	UR	NT	NT	R	NT	NT	R	R	I	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	S	NT	S	P	NT	N	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P141	15/08/2019	29	<i>Klebsiella</i> spp.	C	UR	S	S	R	R	NT	R	R	R	R	R	R	R	NT	R	S	S	NT	S	P	NT	P	N	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P142	26/08/2019	9	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	NT	S	S	S	S	S	P	NT	P	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
H1-P142	22/12/2019	9	<i>E. coli</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	R	I	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	P	N	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P143	12/08/2019	20	<i>E. coli</i>	G	UR	S	R	R	R	R	R	I	R	S	NT	R	R	I	R	I	S	I	I	P	N	P	P	N	NT	N	N	N	N	N	N	
P144	20/08/2019	13	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	R	NT	NT	S	S	NT	R	P	NT	N	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P145	21/08/2019	13	<i>Klebsiella</i> spp.	G	SS	S	R	R	R	NT	I	R	R	R	NT	S	I	NT	R	S	S	NT	S	P	NT	N	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P146	03/09/2019	21	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P147	08/09/2019	7	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P148	14/09/2019	8	<i>E. coli</i>	C	UR	S	R	NT	R	R	R	R	R	R	S	S	S	NT	R	S	S	S	S	P	NT	P	N	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P149	24/09/2019	7	<i>P. aeruginosa</i>	C	OT	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	I	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P150	18/10/2019	10	<i>K. pneumoniae</i>	C	SS	S	R	R	R	NT	I	R	R	NT	S	S	I	R	R	I	S	NT	S	P	P	N	N	P	N	N	N	N	N	N	N	
P151	28/10/2019	10	<i>E. coli</i>	C	SS	NT	S	NT	NT	NT	R	R	R	NT	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P152	07/10/2019	10	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	NA	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P153	23/10/2019	10	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	NA	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	R	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P154	24/10/2019	29	<i>E. coli</i>	C	OT	S	S	NT	NT	NT	R	R	R	I	NT	NT	R	R	NT	R	R	NT	R	P	P	P	N	P	G9	N	P	N	N	N	N	N
P155	25/10/2019	7	<i>K. pneumoniae</i>	G	UR	S	S	R	NT	NT	R	NT	I	S	NT	R	R	NT	R	S	S	S	S	P	NT	P	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P156	24/10/2019	23	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	UR	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	N	NT	N	N	N	N	N	N

P157	09/11/2019	9	<i>Klebsiella</i> spp.	G	LA	S	R	R	R	NT	R	NT	R	R	R	R	R	NT	R	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P158	08/11/2019	8	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	NT	S	NT	R	NT	R	R	S	S	NT	NT	R	I	S	R	S	P	N	P	N	N	NT	N	N	N	N	N	N	N	
P159	05/11/2019	8	<i>Klebsiella</i> spp.	C	UR	S	S	R	R	NT	R	R	R	I	I	S	R	NT	R	S	S	S	S	P	NT	P	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P160	05/11/2019	21	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N		
P161	29/11/2019	7	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	R	R	R	I	R	R	NT	R	R	R	NT	R	S	S	S	S	P	NT	P	N	P	G9	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P162	06/12/2019	10	<i>E. coli</i>	G	UR	S	S	NT	R	R	R	R	R	R	R	R	R	NT	NT	S	S	S	S	P	NT	P	P	P	G8	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P163	16/12/2019	9	<i>Proteus</i> spp.	C	UR	S	S	R	R	R	I	NT	I	S	S	S	S	NT	R	S	S	R	R	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N		
P164	06/12/2019	9	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	NT	S	S	S	S	S	P	NT	P	N	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P165	28/12/2019	21	<i>P. aeruginosa</i>	C	OT	S	S	NT	NT	NT	I	NT	NT	R	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P166	27/12/2019	9	<i>P. aeruginosa</i>	C	OT	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	I	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P167	28/12/2019	21	<i>Proteus</i> spp.	C	OT	S	S	R	R	NT	I	NT	I	S	I	NT	S	NT	R	S	S	NT	R	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N		
P168	10/01/2020	23	<i>E. coli</i>	G	UR	S	S	NT	R	R	R	R	NT	R	NT	R	R	NT	R	S	S	S	S	P	NT	P	N	P	G9	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
H1-P168	19/03/2020	23	<i>E. coli</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	R	NT	I	I	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	P	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N		
P169	13/01/2020	38	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	S	NT	NT	NT	NT	R	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N		
P170	07/01/2020	9	<i>Klebsiella</i> spp.	G	LA	S	R	R	R	NT	R	R	R	R	R	R	R	NT	R	S	S	NT	S	P	NT	P	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P171	09/01/2020	8	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	R	R	NT	R	R	R	R	I	S	R	NT	R	S	S	NT	S	P	NT	N	P	P	G8	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P172	09/01/2020	8	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	NT	R	S	S	S	S	P	NT	N	N	P	G1/G9	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P173	08/01/2020	10	<i>E. coli</i>	C	NA	S	R	R	R	NT	R	R	R	R	I	S	I	NT	R	S	S	NT	S	P	NT	P	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P174	09/01/2020	39	<i>P. aeruginosa</i>	G	OT	S	S	NT	NT	NT	I	NT	NT	I	NT	NT	S	R	NT	S	S	NT	NT	P	NT	P	N	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P175	17/01/2020	29	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	R	NT	NT	R	R	NT	I	I	NT	S	NT	R	S	S	NT	S	P	NT	P	P	P	G9	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
H1-P175-1	16/02/2019	29	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	S	N	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N		
H1-P175-2	16/02/2019	29	<i>P. aeruginosa</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	S	N	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N		
H2-P175	16/02/2019	29	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	S	N	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N		
P176	27/01/2020	7	<i>P. aeruginosa</i>	C	UR	S	S	NT	NT	NT	I	NT	NT	S	NT	NT	NT	S	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P177	20/01/2020	4	<i>Pseudomonas</i> spp.	C	OT	R	R	NT	NT	NT	NT	NT	NT	S	NT	NT	I	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N		
P178	21/01/2020	21	<i>P. fluorescens</i>	C	OT	I	I	NT	NT	NT	S	NT	NT	R	NT	NT	S	S	NT	S	S	NT	R	P	NT	N	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P179	29/01/2020	6	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	NT	R	S	S	S	S	P	NT	P	N	P	G9	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P180	12/02/2020	2	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	R	R	R	R	NT	R	S	S	S	S	NT	R	S	S	S	S	P	NT	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N		
P181	11/02/2020	8	<i>C. koseri</i>	C	VA	S	S	R	R	NT	I	R	R	R	R	R	R	NT	R	I	S	NT	S	P	N	N	N	P	G1	N	N	N	N	N	N		
P182	10/02/2020	8	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	S	S	R	R	NT	R	R	R	R	R	R	R	NT	R	S	S	R	S	P	NT	P	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P183	20/02/2020	5	<i>E. coli</i>	C	OT	S	S	R	R	NT	R	R	R	R	S	NT	S	NT	R	I	S	NT	S	P	N	P	P	P	G1	N	N	N	N	N	N	N	
P184	27/02/2020	8	<i>Klebsiella</i> spp.	C	UR	S	NT	R	NT	NT	R	R	NT	I	NT	NT	I	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	P	N	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	

P185	27/02/2020	29	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	NT	S	S	S	NT	S	P	NT	P	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P186	27/02/2020	8	<i>Klebsiella spp.</i>	C	UR	S	R	R	R	NT	R	R	R	I	R	R	I	NT	R	S	S	R	S	P	NT	P	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P187	27/02/2020	8	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	NT	NT	NT	R	R	R	NT	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	P	P	P	G8	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P188	20/03/2020	22	<i>K. pneumoniae</i>	G	UR	S	S	R	R	NT	I	NT	S	I	I	S	NT	NT	S	S	S	NT	S	P	NT	P	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N		
P189	07/03/2020	8	<i>Klebsiella spp.</i>	C	UR	S	S	R	R	NT	I	R	R	R	R	R	R	NT	R	S	S	R	S	P	NT	P	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P190	08/03/2020	8	<i>E. coli</i>	C	UR	S	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	NT	R	S	S	I	S	P	NT	P	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P191	18/03/2020	27	<i>E. coli</i>	C	UR	S	R	NT	R	I	R	R	R	R	I	S	I	NT	R	S	S	S	S	P	NT	P	P	P	G9	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P192	29/04/2020	9	<i>P. mirabilis</i>	C	UR	NT	NT	R	NT	NT	R	R	R	NT	NT	NT	NT	NT	R	S	S	R	R	P	NT	N	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P193	21/04/2020	7	<i>E. coli</i>	C	FE	S	NT	R	R	NT	NT	R	R	R	R	R	R	NT	R	R	I	NT	I	P	N	P	N	P	N	N	N	N	N	N	N	N	
P194	07/04/2020	24	<i>Proteus spp.</i>	C	UR	S	S	R	R	R	I	R	R	R	R	S	I	NT	R	R	S	R	R	P	N	N	P	P	G2	N	N	N	N	N	N	N	
P195	18/04/2020	2	<i>E. coli</i>	C	UR	S	R	NT	R	R	R	R	I	S	R	R	R	NT	S	S	S	S	S	P	NT	P	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P196	02/05/2020	29	<i>E. coli</i>	C	UR	S	NT	NT	R	R	R	R	R	I	R	R	R	NT	R	S	S	S	S	P	NT	N	P	P	G9	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P197	29/05/2020	8	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	R	R	R	I	I	R	R	R	R	R	NT	R	S	S	R	S	P	NT	P	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P198	19/05/2020	2	<i>Pseudomonas spp.</i>	C	OT	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N		
P199	10/06/2020	1	<i>Proteus spp.</i>	C	UR	S	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	NT	R	R	I	R	I	P	N	N	P	P	G1	N	N	N	N	N	N	N	
P200	28/06/2020	21	<i>Pseudomonas spp.</i>	C	OT	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	R	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	R	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P201	10/06/2020	23	<i>E. coli</i>	G	UR	S	S	NT	R	R	I	NT	NT	S	NT	R	R	NT	R	S	S	S	S	N	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P202	28/06/2020	21	<i>Pseudomonas spp.</i>	C	OT	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	R	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	R	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P203	06/06/2020	10	<i>E. coli</i>	G	UR	S	S	NT	R	R	R	I	R	I	R	R	R	NT	NT	S	S	S	S	P	NT	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P204	17/06/2020	21	<i>Pseudomonas spp.</i>	C	OT	R	NT	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	NT	NT	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P205	28/06/2020	8	<i>E. coli</i>	G	UR	S	I	NT	R	R	R	NT	R	S	R	R	R	NT	R	S	S	S	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P206	18/06/2020	2	<i>E. coli</i>	C	UR	S	R	NT	R	R	R	I	I	S	R	R	R	NT	S	S	S	S	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P207	11/06/2020	8	<i>C. koseri</i>	C	VA	S	S	R	R	NT	I	R	R	R	R	R	R	NT	R	I	S	NT	S	P	N	N	N	P	G1	N	N	N	N	N	N	N	
P208	10/06/2020	8	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	NT	R	S	S	R	S	P	NT	P	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P209	27/06/2020	8	<i>K. aerogenes</i>	C	NA	S	R	R	R	NT	I	NT	R	S	I	S	I	NT	R	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P210	06/07/2020	1	<i>Proteus spp.</i>	C	UR	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	NT	R	S	S	R	R	P	NT	N	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P211	20/07/2020	10	<i>Klebsiella spp.</i>	C	LA	S	R	R	R	NT	R	R	R	R	NT	R	R	NT	R	I	S	NT	I	P	N	P	P	P	G1	N	N	N	N	N	N	N	
P212	30/07/2020	8	<i>K. pneumoniae</i>	C	UR	S	S	R	R	NT	I	R	R	I	NT	I	R	NT	S	I	S	S	S	P	P	P	P	P	G1	N	N	N	N	N	N	N	
P213	27/07/2020	10	<i>K. oxytoca</i>	G	LA	S	R	R	R	NT	R	R	R	I	R	R	R	NT	R	S	R	NT	R	P	N	P	P	P	N	N	N	N	N	N	N	N	
P214	18/07/2020	40	<i>Pseudomonas spp.</i>	C	OT	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	R	S	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N		
P215	18/07/2020	31	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	NT	R	R	R	R	R	R	NT	S	I	NT	R	S	S	S	S	P	NT	N	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	
P216	22/07/2020	1	<i>C. koseri</i>	C	UR	I	R	R	R	NT	R	I	R	R	NT	R	R	NT	R	I	S	R	S	P	N	N	P	P	G1	N	N	N	N	N	N	N	

P217	18/07/2020	8	<i>E. coli</i>	C	UR	S	R	NT	R	R	R	I	R	I	I	S	I	NT	R	S	S	NT	S	P	NT	P	P	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P218	13/07/2020	21	<i>P. aeruginosa</i>	C	FE	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	S	NT	NT	S	S	NT	S	S	NT	S	P	NT	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P219	20/07/2020	8	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	NT	R	NT	I	NT	S	S	R	S	S	NT	S	R	S	R	S	P	N	N	N	N	NT	N	N	N	N	N	N	N
P220	23/07/2020	16	<i>Proteus spp.</i>	C	UR	S	S	R	R	R	I	R	I	NT	R	S	I	NT	R	S	S	R	R	P	NT	N	N	P	G2	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P221	24/07/2020	29	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	NT	S	S	S	NT	S	P	NT	P	N	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P222	24/07/2020	9	<i>E. coli</i>	C	UR	S	S	R	R	R	R	NT	R	R	S	S	S	NT	S	S	S	S	S	P	NT	P	P	P	G8	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P223	03/07/2018	7	<i>P. aeruginosa</i>	C	UR	S	S	NT	NT	NT	S	NT	NT	R	NT	NT	R	R	NT	S	S	NT	R	P	NT	N	N	P	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P224	04/07/2020	14	<i>Proteus spp.</i>	C	UR	S	NT	R	R	R	R	R	R	I	R	S	I	NT	R	I	S	R	R	P	N	N	N	P	G2	N	N	N	N	N	N	N
P225	20/07/2020	41	<i>Pseudomonas spp.</i>	C	OT	S	S	NT	NT	NT	R	NT	NT	R	NT	NT	S	NT	NT	S	R	NT	R	P	N	N	P	N	NT	N	N	N	N	N	N	N
P226	12/07/2020	23	<i>E. coli</i>	G	UR	S	S	NT	R	R	R	NT	NT	R	NT	R	R	NT	R	S	S	S	S	P	NT	N	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P227	07/07/2020	13	<i>Klebsiella spp.</i>	C	UR	S	S	R	R	NT	R	R	R	NT	R	R	R	NT	R	S	S	NT	S	P	NT	N	N	P	G1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N
P228	24/07/2020	8	<i>E. coli</i>	C	VA	S	NT	NT	R	NT	R	NT	R	I	R	R	R	NT	R	I	S	NT	S	P	N	P	N	N	NT	N	N	N	N	N	N	N

MO: Microrganismo; ESBL: Beta-lactamase de Espectro Estendido; CARB: Carbapenemase; S: Sensível; R: Resistente; (\*):Resistência Intermediária; P: Positivo;

N: Negativo; NT: Não Testado; CV: Clínica Veterinária, NI – Não informado;

E: Espécie – C: Cão; G: Gato; H: Humana; M: Material – DR: Dreno; FE: Secreção de ferida; GA: Glândula adrenal; LA: Líquido ascítico; LP: Líquido pleural; LS: Líquido sinovial; ME: Medula espinhal;

NA: Secreção nasal; NI: Não informado. OC: Secreção ocular; OS: Material ósseo; OT: Swab otológico; PE: Lesão de pele; SS: Swab de sutura; UR: Urina, UT: Conteúdo uterino; VA: Secreção vaginal;

Ami: Amicacina; Gen: Gentamicina; Amp: Ampicilina; Amo/Cla: Amoxicilina/Clavulanato; Cvn: Cefovecina; Caz: Ceftazidima; Ctx: Cefotaxima; Cro: Ceftriaxona; Cpm: Cefepime; Enr: Enrofloxacino;

Mar: Marbofloxacino; Cip: Ciprofloxacino; Azt: Aztreonam; Tet: Tetraciclina; Imi: Imipenem; Mem: Meropenem; Nit: Nitrofurantoína; PolB: Polimixina . TF: Triagem fenotípica;

TSA: Teste de sensibilidade aos antimicrobianos. TSDD: Teste de sinergismo de disco duplo.

Identificação: Prefixo “P”: Pet = animal de companhia; Prefixo: “H”: Humano; Sufixo: “P9” = Família dos 9 animais. Fonte: A autora

## 6 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo, a partir dos objetivos propostos, permitiram as seguintes conclusões:

- Entre os isolados provenientes de origem animal, foi observado que a *E. coli* foi o microrganismo mais frequentemente encontrado. Com relação ao perfil de resistência fenotípica, para *Enterolacterales*, as maiores taxas foram observadas para ampicilina, cefotaxima, ceftazidima, aztreonam e ceftriaxona; enquanto nos BGNNF, aztreonam e ceftazidima. Além disso, a maioria das cepas mostraram ser produtoras de ESBL (92,5%) nos testes fenotípicos de triagem. Ademais, embora os antimicrobianos carbapenêmicos não sejam padronizado para uso em animais, foram encontradas cepas fenotipicamente produtoras de carbapenemases (32,6%). Nos isolados de origem humana, o microrganismo mais encontrado também foi *E. coli* e a maioria das cepas apresentaram sensibilidade nos testes fenotípicos e negatividade para produção de ESBL e carbapenemases, nos teste de triagem.
- Para *Enterobacterales* e BGNNF, foi observado que a maioria dos isolados produtores ESBL; apresentaram resultados positivos frente aos genes codificadores de ESBL investigados, com uma maior frequência para o gene *bla<sub>CTX-M-1g</sub>*. Já para os isolados de origem humana, foi observada uma maior frequência para o gene *bla<sub>SHV</sub>*.
- Nos isolados de origem , para a maioria das cepas que apresentaram positividade genotípica para ESBL, foi observada resistência fenotípica aos antimicrobianos da classe das cefalosporinas. Já nos isolados de origem humana, a maioria dos isolados positivos frente aos genes codificadores de ESBL apresentaram sensibilidade fenotípica às cefalosporinas.
- Entre todos os isolados testados, foi observada positividade para o gene *mcr-1* em dois dos isolados de origem animal.

- Nas amostras de origem animal, em bacilos Gram-negativo com perfil fenotípico de resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos, foi observada positividade para genes carreadores de carbapenemases em onze deles, sendo oito para o gene *bla*<sub>NDM-1</sub> e três *bla*<sub>KPC</sub>. Em amostras de origem humana, foi observada positividade para o gene *bla*<sub>NDM-1</sub>, em duas amostras. Todos esses isolados apresentaram co-presença de genes carreadores de ESBL.

- Foram observadas semelhanças nos perfis genotípicos entre os animais e seus humanos contactantes, para genes codificadores de ESBL, isoladamente e em co-presença, com destaque para um dos isolados de origem animal que apresentou o gene codificador de metalo-β-lactamase *bla*<sub>NDM-1</sub>, assim como, em isolados de dois dos seus quatro respectivos humanos contactantes.

Neste estudo foram identificados os primeiros isolados portadores do gene *bla*<sub>NDM-1</sub> derivados de espécimes clínicos de animais de companhia no Brasil. Além disso, nossos resultados sugerem que zoonoses possam estar envolvidas na disseminação de genes de resistência. Entretanto, a resistência microbiana é complexa e outros estudos se fazem necessários para estabelecer evidências epidemiológicas de transmissão dos BGN produtores de ESBL e carbapenemases entre humanos e animais e compreender melhor a dinâmica envolvida.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, Ghazanfar; KHAN, lahtasham; MOHSIN, Mashkoor; SAJJAD-UR-RAHMAN; YOUNAS, Tayyaba; ALI, Shahzad. High rates of CTX-M group-1 *Extended-spectrum*  $\beta$ -lactamases producing *Escherichia coli* from pets and their owners in Faisalabad, Pakistan. **Infection and Drug Resistance**, v. 12, p. 571–578, 2019. DOI: 10.2147/IDR.S189884.

ABINPET. Caderno Especial Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação ( Abinpet ) Os pets no novo agro. **Agroanalysis**, p. 35–40, 2015.

ABINPET. Mercado pet Brasil. **Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação - ABINPET**, p. 1–4, 2020. Disponível em: <http://abinpet.org.br/mercado/#>.

ABRANTES, Jaime Antonio; NOGUEIRA, Joseli Maria da Rocha. Utilização de testes fenotípicos para a pesquisa de carbapenamases em enterobactérias: uma ferramenta para orientação clínica. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 3, p. 1–10, 2017. DOI: 10.21877/2448-3877.201700607. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.21877/2448-3877.201700607>. Acesso em: 24 abr. 2018.

ABRAR, Samyyia; HUSSAIN, Shahida; KHAN, Rehan Ahmad; UL AIN, Noor; HAIDER, Hayat; RIAZ, Saba. Prevalence of *Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase*-producing *Enterobacteriaceae*: First systematic meta-analysis report from Pakistan. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 7, n. 1, p. 1–11, 2018. DOI: 10.1186/s13756-018-0309-1.

ABUSHAHEEN, Manar Ali et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. **Disease-a-Month**, v. 66, n. 6, p. 100971, 2020. DOI: 10.1016/j.disamonth.2020.100971. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100971>.

AL-TAWFIQ, Jaffar A.; LAXMINARAYAN, Ramanan; MENDELSON, Marc. How should we respond to the emergence of plasmid-mediated colistin resistance in humans and animals? **International Journal of Infectious Diseases**, v. 54, p. 77–84, 2017. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.11.415. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.11.415>.

ALAM, Mohammad Morshad; ISLAM, Muzahidul; WAHAB, Abrar; BILLAH, Mamun. Antimicrobial resistance crisis and combating approaches. **Journal of Medicine (Bangladesh)**, v. 20, n. 1, p. 38–45, 2019. DOI: 10.3329/jom.v20i1.38842.



ALCALDE-RICO, Manuel; HERNANDO-AMADO, Sara; BLANCO, Paula; MARTÍNEZ, José L. Multidrug efflux pumps at the crossroad between antibiotic resistance and bacterial virulence. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 1–14, 2016. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01483.

ALLEGIANZI, Benedetta; NEJAD, Sepideh Bagheri; COMBESCURE, Christophe; GRAAFMANS, Wilco; ATTAR, Homa; DONALDSON, Liam; PITTET, Didier. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: Systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 377, n. 9761, p. 228–241, 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61458-4. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4).

ALVIM, André Luiz Silva; SANTOS, Fernanda Carolina Ribeiro. Medidas de precaução de contato para prevenção e controle de infecções: relato de experiência. **Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro**, v. 7, n. 1333, p. 1–6, 2017. DOI: 10.19175/recom.v7i0.1333. Disponível em: <http://seer.ufsj.edu.br/index.php/recom/article/view/1333>.

ALVIM, Andre Luiz Silva; COUTO, Marinho; GAZZINELLI, Andrea. Perfil epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por Enterobactérias produtoras de Carbapenemase. **Revista Escola de Enfermagem USP**, v. 53, n. 03474, p. 1–6, 2019.

AMBLER, R. P. The structure of beta-lactamases. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B**, v. 289, p. 321–331, 1980. DOI: 10.1098/gsm/146/03.

AMUASI, John H.; LUCAS, Tamara; HORTON, Richard; WINKLER, Andrea S. Reconnecting for our future: The Lancet One Health Commission. **The Lancet**, v. 395, n. 10235, p. 1469–1471, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31027-8.

ANVISA. PROGRAMA NACIONAL DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (2013 – 2015). **Agencia Nacional Da Vigilância Sanitaria**, p. 1–21, 2013.

ANVISA. Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. **Agencia Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA**, 2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Plano+Nacional+para+a+Prevenção+e+o+Controle+da+Resistência+Microbiana+nos+Serviços+de+Saúde/9d9f63f3-592b-4fe1-8ff2-e035fcc0f31d>. Acesso em: 27 maio. 2018.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Programa Nacional de Prevenção e Controle de Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde - GGTEs Brasília , 04 de novembro de 2016. [S. l.], p. 38, 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3074175/PNPCIRAS+2016->

2020/f3eb5d51-616c-49fa-8003-0dcb8604e7d9.

ANVISA. Plano de Ação da Vigilância Sanitária em Resistência aos Antimicrobianos. **Agencia Nacional de Vigilância Sanitária**, p. 1–50, 2017. a.

ANVISA. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, v. 4, p. 1–122, 2017. b. Disponível em: <http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2017/08/Medidas-de-Prevenção-de-Infecção-Relacionada-à-Assistência-à-Saúde.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2018.

ANYANWU, Madubuike Umunna; JAJA, Ishmael Festus; NWOBI, Obichukwu Chisom. Occurrence and Characteristics of Mobile Colistin Resistance ( mcr ) Gene-Containing Isolates from the Environment: A Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 1028, p. 1–38, 2020.

ARIAS, Mônica Vicky Bahr; CARRILHO, Cláudia Maria Dantas de Maio. Resistência microbiana nos animais e no ser humano. Há motivo para preocupação? **Ciencias Agrarias**, v. 33, n. 2, p. 775–790, 2012. DOI: 10.5433/1679-0359.2012v33n2p775.

ASOKAN, Govindaraj V.; RAMADHAN, Tufoof; AHMED, Eman; SANAD, Hala. WHO global priority pathogens list: A bibliometric analysis of medline-pubmed for knowledge mobilization to infection prevention and control practices in Bahrain. **Oman Medical Journal**, v. 34, n. 3, p. 184–193, 2019. DOI: 10.5001/omj.2019.37.

AUSTRALIAN PET POPULATION. Pet Ownership in Australia 2016. **Animal Medicines Australia**, v. 4, n. 3, p. 35, 2016. DOI: 978-0-646-96418-8. Disponível em: [http://animalmedicinesaustralia.org.au/wp-content/uploads/2016/11/AMA\\_Pet-Ownership-in-Australia-2016-Report\\_sml.pdf](http://animalmedicinesaustralia.org.au/wp-content/uploads/2016/11/AMA_Pet-Ownership-in-Australia-2016-Report_sml.pdf).

BABIC, Maja; HUJER, Andrea M.; BONOMO, Robert A. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. **Drug Resistance Updates**, v. 9, n. 3, p. 142–156, 2006. DOI: 10.1016/j.drug.2006.05.005.

BAQUERO, F.; ALVAREZ-ORTEGA, C.; MARTINEZ, J. L. Ecology and evolution of antibiotic resistance. **Environmental Microbiology Reports**, v. 1, n. 6, p. 469–476, 2009. DOI: 10.1111/j.1758-2229.2009.00053.x.

BARATTO, César Milton; MEGIOLARO, Fernanda. Comparação de diferentes protocolos de extração de dna de bactérias para utilização em RAPD-PCR. **Unoesc & Ciência - ACET**, v. 3, n. 1, p. 121–130, 2013. Disponível em: <http://editora.unoesc.edu.br/index.php/acet/article/view/2570>.

BARROS, Livia Moreira; NILBÉRICK, John; BENTO, De Castro; CAETANO,

Joselany Áfio; APARECIDA, Rosa; MOREIRA, Nogueira. Prevalência de micro-organismo e sensibilidade microbiana de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva de hospital público no Brasil. *[S. l.]*, v. 33, n. 3, p. 429–435, 2012.

BATCHELOR, M.; HOPKINS, K.; THRELFALL, E. J.; CLIFTON-HADLEY, F. A.; STALLWOOD, A. D.; DAVIES, R. H.; LIEBANA, E. blaCTX-M Genes in Clinical Salmonella Isolates Recovered from Humans in England and Wales from 1992 to 2003. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 49, n. 4, p. 1319–1322, 2005. DOI: 10.1128/AAC.49.4.1319.

BAUERNFEIND, A.; HOLLEY, M.; JUNGWIRTH, R.; MANGOLD, P.; RÖHNISCH, T.; SCHWEIGHART, S.; WILHELM, R.; CASELLAS, J. M.; GOLDBERG, M. A new plasmidic cefotaximase from patients infected with *Salmonella typhimurium*. **Infection**, v. 20, n. 3, p. 158–163, 1992. DOI: 10.1007/BF01704610.

BAUERNFEIND, A.; SCHWEIGHART, S.; GRIMM, H. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. **Infection**, v. 18, n. 5, p. 294–298, 1990. DOI: 10.1007/BF01647010.

BEN SAID, Leila; JOUINI, Ahlem; KLIBI, Naouel; DZIRI, Raoudha; ALONSO, Carla Andrea; BOUDABOUS, Abdellatif; BEN SLAMA, Karim; TORRES, Carmen. Detection of *Extended-spectrum* beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* in vegetables, soil and water of the farm environment in Tunisia. **International Journal of Food Microbiology**, v. 203, p. 86–92, 2015. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2015.02.023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2015.02.023>.

BEVAN, Edward R.; JONES, Annie M.; HAWKEY, Peter M. Global epidemiology of CTX-M  $\beta$ -lactamases: Temporal and geographical shifts in genotype. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 8, p. 2145–2155, 2017. DOI: 10.1093/jac/dkx146.

BLAIR, Jessica M. A.; WEBBER, Mark A.; BAYLAY, Alison J.; OGBOLU, David O.; PIDDOCK, Laura J. V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42–51, 2015. DOI: 10.1038/nrmicro3380. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3380>.

BOIS, S. K. D.; MARRIOTT, M. S.; AMYES, S. G. B. TEM- and SHV-derived *Extended-spectrum*  $\beta$ -lactamases: Relationship between selection, structure and function. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 35, n. 1, p. 7–22, 1995. DOI: 10.1093/jac/35.1.7.

BONNET, R. MINIREVIEW Growing Group of *Extended-spectrum*-Beta-Lactamases: the CTX-M Enzymes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, n. 1, p. 1–14, 2004. DOI: 10.1128/AAC.48.1.1.

BONNIN, Rémy A. et al. Detection of GES-5 Carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae*, a Newcomer in France. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 3, p. 1–4, 2017.

BOOTON, Ross D. et al. One health drivers of antibacterial resistance: Quantifying the relative impacts of human, animal and environmental use and transmission. **One Health**, v. 12, p. 1–8, 2021. DOI: 10.1101/2020.06.09.20126433.

BORGES, Flávia Kessler; MORAES, Tamires Almeida; VALMOR, Christian; DREBES, Engster; LÚCIA, Ana; CASSOL, Renato; FALCI, Diego Rodrigues. Perfil dos pacientes colonizados por enterobactérias produtoras de KPC em hospital terciário de Porto Alegre, Brasil. **Clin Biomed Res**, v. 35, n. 1, p. 20–26, 2015. DOI: 10.4322/2357-9730.51134. Disponível em: <http://seer.ufrgs.br/hcpa%0Ahttp://dx.doi.org/10.4322/2357-9730.51134>.

BOROWIAK, Maria; FISCHER, Jennie; HAMMERL, Jens A.; HENDRIKSEN, Rene S.; SZABO, Istvan; MALORNY, Burkhard. Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, mcr-5, conferring colistin resistance in d-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 12, 2017. DOI: 10.1093/jac/dkx327.

BRADFORD, Patricia A. *Extended-spectrum-beta-Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 4, p. 933–951, 2001. DOI: 10.1128/CMR.14.4.933. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12808843>.

BRASIL. PORTARIA GM/MS Nº 2.616, DE 12 DE MAIO DE 1998. **MINISTÉRIO DA SAÚDE**, 1998. Disponível em: [http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/portaria\\_2616.pdf](http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/portaria_2616.pdf). Acesso em: 14 out. 2018.

BRASIL. NOTA TÉCNICA Nº 01/2013 - Medidas de Prevenção e Controle de Infecções por Enterobactérias Multirresistentes. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA**, p. 1–22, 2013. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+técnica+nº+01+de+2013/5be89853-7eca-4b4b-98e4-5096b9f5a2ec>. Acesso em: 17 mar. 2018.

BRASIL. ANVISA - Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 5 - Tecnologias em Serviços de Saúde: descrição dos meios de cultura empregados nos exames microbiológicos. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, p. 1–154, 2013. b.

BRASIL. ANVISA. Microbiologia Clínica Para o Controle de Infecção

Relacionada à Assistência À Saúde. Módulo 6: Detecção e Identificação de Bactérias de Importância Médica. **Agencia Nacional de Vigilância Sanitária**, n. 1, p. 1–150, 2013. c.

BRASIL. **Nota Técnica 01/2016/CECISS/LACEN - Plano de gerenciamento das ações a ser adotado pelos Serviços de Saúde públicos e privados para redução de Eventos Adversos Infeciosos – Infecção Relacionada à Assistência a Saúde–IRAS e Resistência Microbiana** Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Assistência Segura: Uma Reflexão Teórica Aplicada à Prática**. ANVISA, 2017.

BRASIL. ANVISA. **Microbiologia Clínica para o Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde: Módulo 10 - Detecção dos Principais Mecanismos de Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos pelo Laboratório de Microbiologia Clínica**. In: **Agência Nacional Da Vigilância Sanitaria**. [s.l: s.n.]. p. 1–160.

BURNHAM, Jason P.; OLSEN, Margaret A.; STWALLEY, Dustin; KWON, Jennie H.; BABCOCK, Hilary M.; KOLLEF, Marin H. **Infectious Diseases Consultation Reduces 30-Day and 1-Year All-Cause Mortality for Multidrug-Resistant Organism Infections**. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 5, n. 3, p. 1–5, 2018. DOI: 10.1093/ofid/ofy026.

BUROW, Elke; KÄSBOHRER, Annemarie. **Risk Factors for Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* in Pigs Receiving Oral Antimicrobial Treatment: A Systematic Review**. **Microbial Drug Resistance**, v. 23, n. 2, p. 194–205, 2017. DOI: 10.1089/mdr.2015.0318.

BUSH, Karen. **MINIREVIEWS Characterization of beta-Lactamases. Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, n. 32, p. 259–263, 1989. a.

BUSH, Karen. **Classification of beta-Lactamases: Groups 1, 2a, 2b, and 2b. Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 33, n. 3, p. 264–270, 1989. b. DOI: 10.1128/AAC.33.3.264. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=171477&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

BUSH, Karen. **Past and present perspectives on  $\beta$ -lactamases. Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 10, p. 1–20, 2018. DOI: 10.1128/AAC.01076-18.

BUSH, Karen; BRADFORD, Patricia A. **Interplay between  $\beta$ -lactamases and new  $\beta$ -lactamase inhibitors. Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 5, p. 295–306,

2019. DOI: 10.1038/s41579-019-0159-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-019-0159-8>.

BUSH, Karen; BRADFORD, Patricia A. Epidemiology of  $\beta$ -lactamase-producing pathogens. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 2, p. 1–37, 2020. DOI: 10.1128/CMR.00047-19.

BUSH, Karen; JACOBY, George A. Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 969–976, 2010. DOI: 10.1128/AAC.01009-09.

BUSH, Karen; JACOBY, George A.; MEDEIROS, Antone A. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 39, n. 6, p. 1211–1233, 1995. DOI: 10.1128/AAC.39.6.1211.

BUTLER, Colin D. “Infectious disease emergence and global change: thinking systemically in a shrinking world. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 1, n. 5, p. 1–17, 2012.

CANTÓN, Rafael; GONZÁLEZ-ALBA, José María; GALÁN, Juan Carlos. CTX-M enzymes: Origin and diffusion. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, n. 110, p. 1–19, 2012. DOI: 10.3389/fmicb.2012.00110.

CARVALHO-ASSEF, Ana Paula D. alincour.; PEREIRA, Polyana Silva; ALBANO, Rodolpho Mattos; BERIÃO, Gabriela Casemiro; CHAGAS, Thiago Pavoni Gomes; TIMM, Loeci Natalina; DA SILVA, Renato Cassol Ferreira; FALCI, Diego Rodrigues; ASENSI, Marise Dutra. Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 12, p. 2956–2957, 2013. DOI: 10.1093/jac/dkt298.

CARVALHO-ASSEF, Ana Paula D’Alincourt; LEÃO, Robson Souza; DA SILVA, Rosangela Vianna; FERREIRA, Alex Guerra; SEKI, Liliane Miyuki; ASENSI, Marise Dutra; MARQUES, Elizabeth Andrade. *Escherichia coli* producing KPC-2 carbapenemase: First report in Brazil. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 68, n. 3, p. 337–338, 2010. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.07.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.07.002>.

CASSINI, Alessandro et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. **PLoS Medicine**, v. 13, n. 10, p. 1–16, 2016. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002150.

CASSINI, Alessandro et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European

Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 56–66, 2019. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.

CASTANHEIRA, Mariana; SIMNER, Patricia J.; BRADFORD, Patricia A. *Extended-spectrum* b-lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. **JAC-Antimicrobial Resistance**, p. 1–21, 2021. DOI: 10.1093/jacamr/dlab092.

CAUDELL, Mark A.; MAIR, Colette; SUBBIAH, Murugan; MATTHEWS, Louise; QUINLAN, Robert J.; QUINLAN, Marsha B.; ZADOKS, Ruth; KEYYU, Julius; CALL, Douglas R. Identification of risk factors associated with carriage of resistant *Escherichia coli* in three culturally diverse ethnic groups in Tanzania: a biological and socioeconomic analysis. **The Lancet Planetary Health**, v. 2, n. 11, p. e489–e497, 2018. DOI: 10.1016/S2542-5196(18)30225-0. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2542-5196\(18\)30225-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30225-0).

CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. **Center for Disease Control and Prevention**, p. 1–114, 2013. DOI: CS239559-B.

CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. **Department of Health and Human Services - Centers for Disease Control and Prevention**, p. 1–140, 2019. Disponível em: [https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest\\_threats.html](https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html).

CDC. **Saving Lives By Taking a One Health Approach** Center for Disease Control and Prevention. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/onehealth/pdfs/OneHealth-FactSheet-FINAL.pdf>.

CDC. **Center for Disease Dynamics Economics & Policy. Resistance Map: Resistência a antibióticos.** Disponível em <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>. 2021. Data de acesso: 31 de maio de 2021.

CHAMBERS, Henry F.; DELEO, Frank R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. **Nature Reviews Microbiology**, v. 7, n. 9, p. 629–641, 2009. DOI: 10.1038/nrmicro2200. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2200>.

CHIU, Sheng Kang et al. Carbapenem Nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: Dissemination and Increasing Resistance of Carbapenemase Producers During 2012-2015. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-26691-z. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-26691-z>.

CHOMEL, Bruno B. Emerging and Re-emerging zoonoses of dogs and cats. **Animals**, v. 4, n. 3, p. 434–445, 2014. DOI: 10.3390/ani4030434.

CHONG, Yong; SHIMODA, Shinji; SHIMONO, Nobuyuki. Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of *Extended-spectrum*  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 61, p. 185–188, 2018. DOI: 10.1016/j.meegid.2018.04.005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.04.005>.

CLOECKAERT, Axel; ZYGMUNT, Michel S.; DOUBLET, Benoît. Editorial: Genetics of acquired antimicrobial resistance in animal and zoonotic pathogens. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. 2428, p. 8–10, 2017. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02428.

CLSI. M02 - Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. **Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute**, v. M02, n. 13th ed., 2018.

CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility. **Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute**, v. M100, n. 29th ed., 2019.

CLSI. Procedure for Optimizing Disk Contents (Potencies) for Disk Diffusion Testing of Antimicrobial Agents Using Harmonized CLSI and EUCAST Criteria. **Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute**, v. M23S, n. 1st ed., 2020. a.

CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. **Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute**, v. M100, n. 30th ed., 2020. b. Disponível em: <http://www.emeraldinsight.com/doi/10.1108/08876049410065598>.

CLSI. VET Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals. **Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute**, v. VET01S, n. 4th ed., 2020. c.

CODJOE, Francis; DONKOR, Eric. Carbapenem Resistance: A Review. **Medical Sciences**, v. 6, n. 1, p. 1–28, 2018. DOI: 10.3390/medsci6010001.

COHEN, Adam L. et al. Recommendations For Metrics For Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings: SHEA/HICPAC Position Paper. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 29, n. 10, p. 901–913, 2008. DOI: 10.1086/591741.

COSTA, Anderson Luiz Pena Da; JUNIOR, Antonio Carlos Souza Silva. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45, 2017. DOI: 10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57. Disponível em: <https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/view/2555>.

CRUZ-LÓPEZ, Flora; VILLARREAL-TREVIÑO, Licet; MORFIN-OTERO, Rayo; MARTÍNEZ-MELÉNDEZ, Adrián; CAMACHO-ORTIZ, Adrián; RODRÍGUEZ-



NORIEGA, Eduardo; GARZA-GONZÁLEZ, Elvira. Dynamics of colonization in patients with health care-associated infections at step-down care units from a tertiary care hospital in Mexico. **American Journal of Infection Control**, v. 48, n. 11, p. 1329–1335, 2020. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.04.016.

CUI, Lanqing; LEI, Lei; LV, Yuan; ZHANG, Rongmin; LIU, Xiaoyu; LI, Mei; ZHANG, Fan; WANG, Yang. bla<sub>NDM-1</sub>-producing multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from a companion dog in China. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 13, p. 24–27, 2018. DOI: 10.1016/j.jgar.2017.10.021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2017.10.021>.

CUNNINGHAM, Andrew A.; DASZAK, Peter; WOOD, James L. N. One health, emerging infectious diseases and wildlife: Two decades of progress? **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 372, p. 1–8, 2017. DOI: 10.1098/rstb.2016.0167.

CUSHING, H. The life of Sir William Osler. **Oxford University Press**, n. 3815, p. 675, 1942.

D'ANDREA, Marco Maria; ARENA, Fabio; PALLECCHI, Lucia; ROSSOLINI, Gian Maria. CTX-M-type  $\beta$ -lactamases: A successful story of antibiotic resistance. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 303, n. 6–7, p. 305–317, 2013. DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.02.008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.008>.

DADASHI, Masoud; YASLIANIFARD, Somayeh; HAJIKHANI, Bahareh; KABIR, Kouros; OWLIA, Parviz; GOUDARZI, Mehdi; HAKEMIVALA, Mojdeh; DARBAN-SAROKHALIL, Davood. Frequency distribution, genotypes and prevalent sequence types of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* among clinical isolates around the world: A review. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 19, p. 284–293, 2019. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.06.008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.06.008>.

DAHAL, Ram H.; CHAUDHARY, Dhiraj K. Microbial Infections and Antimicrobial Resistance in Nepal: Current Trends and Recommendations. **The Open Microbiology Journal**, v. 12, n. 1, p. 230–242, 2018. DOI: 10.2174/1874285801812010230.

DALTON, Kathryn R.; ROCK, Clare; CARROLL, Karen C.; DAVIS, Meghan F. One Health in hospitals: How understanding the dynamics of people, animals, and the hospital built-environment can be used to better inform interventions for antimicrobial-resistant gram-positive infections. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 9, n. 1, p. 1–17, 2020. DOI: 10.1186/s13756-020-00737-2.

DAMBORG, P. et al. Bacterial Zoonoses Transmitted by Household Pets: State-of-the-Art and Future Perspectives for Targeted Research and Policy Actions. **Journal**

of **Comparative Pathology**, v. 155, n. 1, p. S27–S40, 2016. DOI: 10.1016/j.jcpa.2015.03.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.03.004>.

DAMBORG, Peter; MORSING, Malene Kjelin; PETERSEN, Tanja; BORTOLAIA, Valeria; GUARDABASSI, Luca. CTX-M-1 and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* in dog faeces from public gardens. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 57, n. 1, p. 1–4, 2015. DOI: 10.1186/s13028-015-0174-3.

DANTAS PALMEIRA, Josman; FERREIRA, Helena Maria Neto; PALMEIRA, Josman Dantas; FERREIRA, Helena Maria Neto. *Extended-spectrum* beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* in cattle production – a threat around the world. **Heliyon**, v. 6, n. 1, p. 1–20, 2020. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03206. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03206>.

DASZAK, P.; CUNNINGHAM, A. A.; HYATT, A. D. Anthropogenic environmental change and the emergence of infectious diseases in wildlife. **Acta Tropica**, v. 78, p. 103–116, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0001-706X\(00\)00179-0](https://doi.org/10.1016/S0001-706X(00)00179-0).

DATTA, Naomi; KONTOMICHALOU, Polyxeni. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in *Enterobacteriaceae*. **Nature Publishing Group**, v. 208, n. 5007, p. 239–241, 1965.

DAVIS, Meghan F. et al. Checklist for One Health Epidemiological Reporting of Evidence (COHERE). **One Health**, v. 4, p. 14–21, 2017. DOI: 10.1016/j.onehlt.2017.07.001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.onehlt.2017.07.001>.

DAY, Michael J. Human-animal health interactions: The role of one health. **American Family Physician**, v. 93, n. 5, p. 345–346, 2016.

DAY, Michaela J. et al. *Extended-spectrum*  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in human-derived and foodchain-derived samples from England, Wales, and Scotland: an epidemiological surveillance and typing study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, n. 12, p. 1325–1335, 2019. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30273-7. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30273-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30273-7).

DENG, Ping; SWANSON, Kelly S. Gut microbiota of humans, dogs and cats: current knowledge and future opportunities and challenges. **The British journal of nutrition**, v. 113, p. S6–S17, 2015. DOI: 10.1017/S0007114514002943.

DESTOUMIEUX-GARZÓN, Delphine et al. The One Health Concept: 10 Years Old and a Long Road Ahead. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 5, n. February, p. 1–13, 2018. DOI: 10.3389/fvets.2018.00014. Disponível em:

<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fvets.2018.00014/full>.

DIERIKX, C. M. et al. Occurrence and characteristics of *Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase*- and AmpC-producing clinical isolates derived from companion animals and horses. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 6, p. 1368–1374, 2012. DOI: 10.1093/jac/dks049.

DOI, Yohei; IOVLEVA, Alina; BONOMO, Robert A. The ecology of *Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases* (ESBLs) in the developed world. **Journal of travel medicine**, v. 24, n. 1, p. S44–S51, 2017. DOI: 10.1093/jtm/taw102.

DU, Dijun; WANG-KAN, Xuan; NEUBERGER, Arthur; VAN VEEN, Hendrik W.; POS, Klaas M.; PIDDOCK, Laura J. V.; LUISI, Ben F. Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 9, p. 523–539, 2018. DOI: 10.1038/s41579-018-0048-6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0048-6>.

DUARTE, Antonio Freitas. **Advances in Animal Health, Medicine and Production**. [s.l: s.n.]. DOI: 10.1007/978-3-030-61981-7.

ECDC. **Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* - first update 4 June 2018** European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm. [s.l: s.n.].

ECDC. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* - first update. **European Centre for Disease Prevention and Control Stockholm: ECDC**, n. June, 2018. b. DOI: 10.1016/j.cll.2017.01.005.

EDEN, Peter A.; SCHMIDT, Thomas M.; BLAKEMORE, Richard P.; PACE, Norman R. Phylogenetic Analysis of *Aquaspirillum magnetotacticum* Using Polymerase Chain Reaction-Amplified 16s rRNA-Specific DNA. **International Journal of Systematic Bacteriology**, v. 41, n. 2, p. 324–325, 1991.

EFSA; ECDC. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) - The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016. **EFSA Journal**, v. 16, n. 2, 2018. DOI: 10.2903/j.efsa.2018.5182. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2018.5182>.

EJAZ, Hasan et al. Molecular analysis of blaSHV, blaTEM, and blaCTX-M in *Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase* producing *Enterobacteriaceae* recovered from fecal specimens of animals. **PLoS ONE**, v. 16, n. 1 January, p. 1–15, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0245126.

ELLINGTON, Matthew J.; KISTLER, James; LIVERMORE, David M.;

WOODFORD, Neil. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo- $\beta$ -lactamases [1]. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 59, n. 2, p. 321–322, 2007. DOI: 10.1093/jac/dkl481.

ELSHAMY, Ann A.; ABOSHANAB, Khaled M. A review on bacterial resistance to carbapenems: Epidemiology, detection and treatment options. **Future Science OA**, v. 6, n. 3, 2020. DOI: 10.2144/fsoa-2019-0098.

EMA. Reflection paper on the risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals Reflection paper on the risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals Summary. **EMA/Cvmp/Awp/401740/2013**, v. 44, p. 1–27, 2013.

EMEA. Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use of veterinary medicines: Report and qualitative risk assessment by the Committee for Veterinary Medicinal Products. [S. l.], n. July, p. 64, 1999.

ESSACK, Sabiha. Antibiotic resistance and One Health : a mapping project. **The Lancet Global Health**, v. 6, p. S27, 2018. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30156-6. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30156-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30156-6).

ESTALEVA, Calvina E. L.; ZIMBA, Tomas F.; SEKYERE, John Osei; GOVINDEN, Usha; CHENIA, Hafizah Y.; SIMONSEN, Gunnar S.; HALDORSEN, Bjørg; ESSACK, Sabiha Y.; SUNDSFJORD, Arnfinn. High prevalence of multidrug resistant ESBL- and plasmid mediated AmpC-producing clinical isolates of *Escherichia coli* at Maputo Central Hospital, Mozambique. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 16, p. 1–6, 2021. DOI: 10.1186/s12879-020-05696-y.

EVANS, B. R.; LEIGHTON, F. A. Very unfavorable institutional environment and serious, early, and lasting lack of maternal care. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.**, v. 33, n. 2, p. 413–420, 2014.

EVANS, Benjamin A.; AMYES, Sebastian G. B. OXA  $\beta$ -lactamases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 2, p. 241–263, 2014. DOI: 10.1128/CMR.00117-13.

EWERS, C.; BETHE, A.; SEMMLER, T.; GUENTHER, S.; WIELER, L. H. *Extended-spectrum*  $\beta$ -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: A global perspective. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 7, p. 646–655, 2012. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03850.x. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03850.x>.

FANG, Hua; HAN, Lingxi; ZHANG, Houpu; LONG, Zhengnan; CAI, Lin; YU, Yunlong. Dissemination of antibiotic resistance genes and human pathogenic bacteria from a pig feedlot to the surrounding stream and agricultural soils. **Journal of**

**Hazardous Materials**, v. 357, p. 53–62, 2018. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2018.05.066. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.05.066>.

FAO; OIE; WHO. Global framework for development & stewardship to combat antimicrobial resistance - draft roadmap. [S. l.], v. 08, n. October, p. 29, 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js23198en/>.

FENG, Youjun. Transferability of MCR-1/2 Polymyxin Resistance: Complex Dissemination and Genetic Mechanism. **ACS Infectious Diseases**, v. 4, n. 3, p. 291–300, 2018. DOI: 10.1021/acsinfecdis.7b00201.

FERNANDES, Miriam R.; SELLERA, Fábio P.; ESPOSITO, Fernanda; SABINO, Caetano P.; CERDEIRA, Louise; LINCOPAN, Nilton. Colistin-resistant mcr-1-positive *Escherichia coli* on public beaches, an infectious threat emerging in recreational waters. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 7, p. 1–4, 2017. DOI: 10.1128/AAC.00234-17.

FERNANDES, Miriam R.; SELLERA, Fábio P.; MOURA, Quézia; CARVALHO, Marcelo P. N.; ROSATO, Paula N.; CERDEIRA, Louise; LINCOPAN, Nilton. Zooanthroponotic Transmission of Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 6, p. 1160–1162, 2018. DOI: 10.3201/eid2406.180335. Disponível em: [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/24/6/18-0335\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/24/6/18-0335_article.htm). Acesso em: 8 maio. 2018.

FERNANDES, Miriam R.; SELLERA, Fábio P.; MOURA, Quézia; ESPOSITO, Fernanda; SABINO, Caetano P.; LINCOPAN, Nilton. Identification and genomic features of halotolerant *Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase* (CTX-M)-producing *Escherichia coli* in urban-impacted coastal waters, Southeast Brazil. **Marine Pollution Bulletin**, v. 150, p. 1–4, 2020. DOI: 10.1016/j.marpolbul.2019.110689. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2019.110689>.

FERREIRA, Ricardo J.; KASSON, Peter M. Antibiotic uptake across gram-negative outer membranes: better predictions towards better antibiotics. **bioRxiv**, v. 6, n. 1, p. 1–46, 2019. DOI: 10.1016/j.surfcoat.2019.125084. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.127013>.

FOUNOU, Luria Leslie; AMOAKO, Daniel Gyamfi; FOUNOU, Raspail Carrel; ESSACK, Sabiha Yusuf. Antibiotic Resistance in Food Animals in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Microbial Drug Resistance**, v. 24, n. 5, p. 648–665, 2018. DOI: 10.1089/mdr.2017.0383. Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/mdr.2017.0383>.

FOUNOU, Luria Leslie; FOUNOU, Raspail Carrel; ESSACK, Sabiha Yusuf. Antibiotic resistance in the food chain: A developing country-perspective. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, n. NOV, p. 1–19, 2016. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01881.

FOUNOU, Raspail Carrel; FOUNOU, Luria Leslie; ALLAM, Mushal; ISMAIL, Arshad; ESSACK, Sabiha Yusuf. Whole Genome Sequencing of Extended Spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Hospitalized Patients in KwaZulu-Natal, South Africa. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–11, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-42672-2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-42672-2>.

GALANI, Irene; KONTOPIDOU, Flora; SOULI, Maria; REKATSINA, Panagiota Danai; KORATZANIS, Evangelos; DELIOLANIS, John; GIAMARELLOU, Helen. Colistin susceptibility testing by Etest and disk diffusion methods. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 31, n. 5, p. 434–439, 2008. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.01.011.

GEENEN, P. L.; KOENE, M. G. J.; BLAAK, H.; HAVELAAR, A. H.; GIESSEN, A. W. Van De. Risk profile on antimicrobial resistance transmissible from food animals to humans. **National Institute for Public Health and the Environment**, v. 1, p. 1–121, 2010.

GENTILINI, Fabio et al. Hospitalized pets as a source of carbapenem-resistance. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. DEC, p. 1–9, 2018. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02872.

GHARAVI, Mohammad Javad; ZAREI, Javad; ROSHANI-ASL, Parisa; YAZDANYAR, Zahra; SHARIF, Masoud; RASHIDI, Niloufar. Comprehensive study of antimicrobial susceptibility pattern and extended spectrum beta-lactamase (ESBL) prevalence in bacteria isolated from urine samples. **Nature Scientific Reports**, v. 11, n. 578, p. 1–11, 2021. DOI: 10.1038/s41598-020-79791-0. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79791-0>.

GOLDSTEIN, Rachel E. Rosenberg et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Detected at Four U.S. Wastewater Treatment Plants. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 11, p. 1551–1558, 2012. DOI: 10.1289/ehp.1205436.

GOMES DE PAULA, Victor; VAZ QUINTANILHA, Laiza; DE ASSIS COUTINHO SILVA, Francisco; FREITAS DA ROCHA, Homero; LOPES DOS SANTOS, Francisco. Enterobactérias produtoras de carbapenemase: prevenção da disseminação de superbactérias em UTI's. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 14, n. 2, p. 175–185, 2016. DOI: 10.5102/ucs.v14i2.3847. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/jocn.13356>[https://www.cambridge.org/core/product/identifiier/S0195941700031350/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifiier/S0195941700031350/type/journal_article)<http://dx.doi.org/10.6018/global.16.3.256091>.

GOODMAN, Louis S.; GILMAN, Alfred. **As bases da Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman**. 10ª ed. Rio de Janeiro.

GORDON, Andrew H.; SCHWABE, Calvin W. The Quick and the Dead: Biomedical Theory in Ancient Egypt. **Journal of Near Eastern Studies**, v. 69, n. 1, p. 109–110, 2010.

GRÖNTHAL, Thomas; ÖSTERBLAD, Monica; EKLUND, Marjut; JALAVA, Jari; NYKÄSENOJA, Suvi; PEKKANEN, Katariina; RANTALA, Merja. Sharing more than friendship – transmission of NDM-5 ST167 and CTX-M-9 ST69 *Escherichia coli* between dogs and humans in a family, finland, 2015. **Eurosurveillance**, v. 23, n. 27, 2018. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.27.1700497.

HAEGGMAN, Sara; LÖFDAHL, Sven; BURMAN, Lars G. An allelic variant of the chromosomal gene for class A  $\beta$ -lactamase K2, specific for *Klebsiella pneumoniae*, is the ancestor of SHV-1. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 41, n. 12, p. 2705–2709, 1997. DOI: 10.1128/aac.41.12.2705.

HAENNI, Mnarisa; SARAS, Estelle; PONSIN, Cécile; DAHMEN, Safia; PETITJEAN, Marie; HOCQUET, Didier; MADEC, Jean Yves. High prevalence of international ESBL CTX-M-15-producing *Enterobacter cloacae* ST114 clone in animals. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 6, p. 1497–1500, 2016. DOI: 10.1093/jac/dkw006.

HALAT, Dalal Hammoudi; MOUBARECK, Carole Ayoub. The current burden of carbapenemases: Review of significant properties and dissemination among gram-negative bacteria. **Antibiotics**, v. 9, n. 186, p. 1–34, 2020. DOI: 10.3390/antibiotics9040186.

HALL, Sophie; WRIGHT, Hannah; MCCUNE, Sandra; ZULCH, Helen; MILLS, Daniel. Perceptions of Dogs in the Workplace: The Pros and the Cons. **Anthrozoos**, v. 30, n. 2, p. 291–305, 2017. DOI: 10.1080/08927936.2017.1311053.

HALSBY, Kate D.; WALSH, Amanda L.; CAMPBELL, Colin; HEWITT, Kirsty; MORGAN, Dilys. Healthy animals, healthy people: Zoonosis risk from animal contact in pet shops, a systematic review of the literature. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0089309.

HANSEN, Glen T. Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance Among *Enterobacterales* and Other Gram-Negative Bacteria. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 10, n. 1, p. 75–92, 2021. DOI: 10.1007/s40121-020-00395-2. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00395-2>.

HARADA, Kazuki et al. Phenotypic and molecular characterization of antimicrobial resistance in *Enterobacter* spp. isolates from companion animals in Japan. **PLoS ONE**, v. 12, n. 3, p. 1–12, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0174178.

HARBARTH, Stephan; BALKHY, Hanan H.; GOOSSENS, Herman; JARLIER, Vincent; KLUYTMANS, Jan; LAXMINARAYAN, Ramanan; SAAM, Mirko; VAN BELKUM, Alex; PITTET, Didier. Antimicrobial resistance: One world, one fight! **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 4, n. 49, p. 1–15, 2015. DOI: 10.1186/s13756-015-0091-2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-015-0091-2>.

HARDIE, Kim R. Antimicrobial resistance: the good, the bad, and the ugly. **Emerging Topics in Life Sciences**, v. 4, n. May, p. 1–8, 2020. DOI: 10.1042/etls20190194.

HE, Dandan; PARTRIDGE, Sally R.; SHEN, Jianzhong; ZENG, Zhenling; LIU, Lanping; RAO, Lili; LV, Luchao; LIU, Jian Hua. CTX-M-123, a novel hybrid of the CTX-M-1 and CTX-M-9 group  $\beta$ -lactamases recovered from *Escherichia coli* isolates in China. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 8, p. 4068–4071, 2013. DOI: 10.1128/AAC.00541-13.

HERNANDO-AMADO, Sara; COQUE, Teresa M.; BAQUERO, Fernando; MARTÍNEZ, José L. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 9, p. 1432–1442, 2019. DOI: 10.1038/s41564-019-0503-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-019-0503-9>.

HIGGINS, Paul G.; LEHMANN, Marlene; SEIFERT, Harald. Inclusion of OXA-143 primers in a multiplex polymerase chain reaction (PCR) for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 35, n. 3, p. 305, 2010. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.014.

HOFFMANN, Ruben; LAGERKVIST, Carl Johan; HAGBERG GUSTAVSSON, Malin; HOLST, Bodil S. An empirical examination of the conceptualization of companion animals. **BMC Psychology**, v. 6, n. 1, p. 1–13, 2018. DOI: 10.1186/s40359-018-0228-1.

HOLLENBECK, Brian L.; RICE, Louis B. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in *Enterococcus*. **Virulence**, v. 3, n. 5, p. 421–569, 2012. DOI: 10.4161/viru.21282.

HOLMES, Alison H.; MOORE, Luke S. P.; SUNDSFJORD, Arnfinn; STEINBAKK, Martin; REGMI, Sadie; KARKEY, Abhilasha; GUERIN, Philippe J.; PIDDOCK, Laura J. V. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. **The Lancet**, v. 387, n. 10014, p. 176–187, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00473-0.

HONG, Jun Sung; SONG, Wonkeun; PARK, Hee-Myung; OH, Jae-Young;



CHAE, Jong-Chan; HAN, Jae-Ik; JEONG, Seok Hoon. First Detection of New Delhi Metallo- $\beta$ -Lactamase-5-Producing *Escherichia coli* from Companion Animals in Korea. **Microbial Drug Resistance**, p. mdr.2018.0237, 2018. DOI: 10.1089/mdr.2018.0237. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/mdr.2018.0237>. Acesso em: 23 dez. 2018.

HOUNMANOU, Yaovi Mahuton Gildas; BORTOLAIA, Valeria; DANG, Son Thi Thanh; TRUONG, Duong; OLSEN, John E.; DALSGAARD, Anders. ESBL and AmpC  $\beta$ -Lactamase Encoding Genes in *E. coli* From Pig and Pig Farm Workers in Vietnam and Their Association With Mobile Genetic Elements. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, n. March, p. 1–14, 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.629139.

HUANG, Jingjie; XU, Qiliang; LIU, Fuyifei; XIONG, Hao; YANG, Junxing. *Enterobacter cloacae* infection of the shoulder in a 52-year-old woman without apparent predisposing risk factor: a case report and literature review. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 1–9, 2021. DOI: 10.1186/s12879-020-05699-9.

HUIJBERS, Patricia M. C.; BLAAK, Hetty; DE JONG, Mart C. M.; GRAAT, Elisabeth A. M.; VANDENBROUCKE-GRAULS, Christina M. J. E.; DE RODA HUSMAN, Ana Maria. Role of the Environment in the Transmission of Antimicrobial Resistance to Humans: A Review. **Environmental Science and Technology**, v. 49, n. 20, p. 11993–12004, 2015. DOI: 10.1021/acs.est.5b02566.

HUTCHINGS, Matthew I.; TRUMAN, Andrew W.; WILKINSON, Barrie. Antibiotics : past , present and future. **Current Opinion in Microbiology**, v. 51, p. 72–80, 2019. DOI: 10.1016/j.mib.2019.10.008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>.

IBGE. **Estimativas populacionais para os municípios e para as Unidades da Federação brasileiros em 01.07.2015**. 2015. Disponível em: [https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2015/estimativa\\_dou.shtm](https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2015/estimativa_dou.shtm). Acesso em: 13 out. 2018.

IBGE. **IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - Pesquisa Nacional de Saúde - PNS 2019**. [s.l: s.n.].

IMPERIAL, Ivan C. V. J.; IBANA, Joyce A. Addressing the antibiotic resistance problem with probiotics: Reducing the risk of its double-edged sword effect. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, n. 1983, p. 1–10, 2016. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01983.

IZDEBSKI, R. et al. MLST reveals potentially high-risk international clones of *Enterobacter cloacae*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 1, p. 48–56, 2015. DOI: 10.1093/jac/dku359.

JACOBMEYER, Lisa; STAMM, Ivonne; SEMMLER, Torsten; EWERS, Christa.

First report of NDM-1 in an *Acinetobacter baumannii* strain from a pet animal in Europe. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 26, p. 128–129, 2021. DOI: 10.1016/j.jgar.2021.05.003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.05.003>.

JACOBY, G. A.; MEDEIROS, A. A. More *Extended-spectrum*  $\beta$ -lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 35, n. 9, p. 1697–1704, 1991. DOI: 10.1128/AAC.35.9.1697.

JANSEN, Kathrin U.; KNIRSCH, Charles; ANDERSON, Annaliesa S. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. **Nature Medicine**, v. 24, n. 1, p. 10–20, 2018. DOI: 10.1038/nm.4465.

JONES, Kate E.; PATEL, Nikkita G.; LEVY, Marc A.; STOREYGARD, Adam; BALK, Deborah; GITTLEMAN, John L.; DASZAK, Peter. Global trends in emerging infectious diseases. **Nature**, v. 451, p. 990–993, 2008. DOI: 10.1038/nature06536.

KARESH, William B. et al. Ecology of zoonoses: Natural and unnatural histories. **The Lancet**, v. 380, n. 9857, p. 1936–1945, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61678-X. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61678-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61678-X).

KATES, Ashley E.; JARRETT, Omar; SKARLUPKA, Joseph H.; SETHI, Ajay; DUSTER, Megan; WATSON, Lauren; SUEN, Garret; POULSEN, Keith; SAFDAR, Nasia. Household Pet Ownership and the Microbial Diversity of the Human Gut Microbiota. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, n. February, 2020. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00073.

KHALIFA, Hazim O.; OREIBY, Atef F.; OKANDA, Takashi; KATO, Yasuyuki; MATSUMOTO, Tetsuya. High  $\beta$ -lactam resistance in Gram-negative bacteria associated with kennel cough and cat flu in Egypt. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-82061-2. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82061-2>.

KIM, Dae Wi; CHA, Chang Jun. Antibiotic resistome from the One-Health perspective: understanding and controlling antimicrobial resistance transmission. **Experimental and Molecular Medicine**, 2021. DOI: 10.1038/s12276-021-00569-z. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s12276-021-00569-z>.

KLOHE, Katharina et al. The 2017 Oslo conference report on neglected tropical diseases and emerging/re-emerging infectious diseases - Focus on populations underserved. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 2019. DOI: 10.1186/s40249-019-0550-8.

KNOTHE, H.; SHAH, P.; KRUMERY, V.; ANTAL, M.; MITSUHASHI, S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftiofur, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. **Infection**, v. 11,

n. 6, p. 315–317, 1983. DOI: 10.1007/BF01641355.

KNUDSEN, Per Kristian; GAMMELSRUD, Karianne Wiger; ALFSNES, Kristian; STEINBAKK, Martin; ABRAHAMSEN, Tore G.; MÜLLER, Fredrik; BOHLIN, Jon. Transfer of a bla<sub>CTX-M-1</sub>-carrying plasmid between different *Escherichia coli* strains within the human gut explored by whole genome sequencing analyses. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 2018. DOI: 10.1038/s41598-017-18659-2.

KOBS, V. C.; FERREIRA, J. A.; BOBROWICZ, T. A.; FERREIRA, L. E.; DEGLMANN, R. C.; WESTPHAL, G. A.; DE FRANÇA, P. H. C. The role of the genetic elements bla<sub>OXA</sub> and ISAba1 in the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex in carbapenem resistance in the hospital setting. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 4, 2016. DOI: 10.1590/0037-8682-0002-2016.

KOBS, Vanessa C.; VALDEZ, Rafael E.; MEDEIROS, Francielle De; FERNANDES, Patrícia P.; DEGLMANN, Roseneide C.; GERN, Regina M. M.; FRANÇA, Paulo H. C. mcr-1-carrying *Enterobacteriaceae* isolated from companion animals in Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 40, n. 9, p. 690–695, 2020. DOI: 10.1590/1678-5150-pvb-6635.

KÖCK, R.; DANIELS-HAARDT, I.; BECKER, K.; MELLMANN, A.; FRIEDRICH, A. W.; MEVIUS, D.; SCHWARZ, S.; JURKE, A. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic review. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 12, p. 1241–1250, 2018. a. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.004.

KÖCK, Robin; DANIELS-HAARDT, Inka; BECKER, Karsten; MELLMANN, Alexander; FRIEDRICH, Alexander W.; MEVIUS, Dik; SCHWARZ, Stefan; JURKE, Annette. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic review. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 12, p. 1241–1250, 2018. b. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.004. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X18303392>.

KPODA, Dissinviel S.; AJAYI, Abraham; SOMDA, Marius; TRAORE, Oumar; GUESSENND, Nathalie; OUATTARA, Aboubakar S.; SANGARE, Lassana; TRAORE, Alfred S.; DOSSO, Mireille. Distribution of resistance genes encoding ESBLs in *Enterobacteriaceae* isolated from biological samples in health centers in Ouagadougou, Burkina Faso. **BMC Research Notes**, v. 11, n. 1, p. 5–9, 2018. DOI: 10.1186/s13104-018-3581-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3581-5>.

KUCHIBIRO, Tomokazu et al. Evaluation of the modified carbapenem inactivation method for the detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 24, n. 4, p. 262–266, 2018. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.11.010. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.11.010>.

KUMAR, Shashi B.; ARNIPALLI, Shanvanth R.; ZIOUZENKOVA, Ouliana. Antibiotics in food chain: The consequences for antibiotic resistance. **Antibiotics**, v. 9, n. 10, p. 1–26, 2020. DOI: 10.3390/antibiotics9100688.

KYU, Hmwe Hmwe et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, p. 1859–1922, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3.

LAMBERT, Peter A. Bacterial resistance to antibiotics: Modified target sites. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, n. 10, p. 1471–1485, 2005. DOI: 10.1016/j.addr.2005.04.003.

LANCISI, Giovanni Maria. Giovanni maria lancisi (1654-1720)— cardiologist, forensic physician, epidemiologist. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 189, n. 5, p. 375–376, 1964. DOI: 10.1001/jama.1964.03070050041016.

LEE, Terence; PANG, Stanley; ABRAHAM, Sam; COOMBS, Geoffrey W. Antimicrobial Resistant CC17 *Enterococcus faecium*: The Past, the Present and the Future. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 16, p. 36–47, 2018. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.08.016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213716518301632>.

LEI, Lei et al. Prevalence and risk analysis of mobile colistin resistance and *Extended-spectrum*  $\beta$ -lactamase genes carriage in pet dogs and their owners: a population based cross-sectional study. **Emerging Microbes and Infections**, v. 10, n. 1, p. 242–251, 2021. DOI: 10.1080/22221751.2021.1882884.

LEITE-MARTINS, Liliana; MEIRELES, Diana; BEÇA, Nuno; BESSA, Lucinda J.; DE MATOS, Augusto J. F.; MARTINS DA COSTA, Paulo. Spread of multidrug-resistant *Escherichia coli* within domestic aggregates (humans, pets, and household environment). **Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research**, v. 10, n. 6, p. 549–555, 2015. DOI: 10.1016/j.jveb.2015.07.040.

LI, Yanli; FERNÁNDEZ, Rubén; DURÁN, Inma; MOLINA-LÓPEZ, Rafael A.; DARWICH, Laila. Antimicrobial Resistance in Bacteria Isolated From Cats and Dogs From the Iberian Peninsula. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, n. 621597, p. 1–12, 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2020.621597.

LIAKOPOULOS, Apostolos; MEVIUS, Dik; CECCARELLI, Daniela. A review of SHV *Extended-spectrum*  $\beta$ -lactamases: Neglected yet ubiquitous. **Frontiers in**

**Microbiology**, v. 7, p. 1–7, 2016. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01374.

LIMA, Lidia Moreira; SILVA, Bianca Nascimento Monteiro Da; BARBOSA, Gisele; BARREIRO, Eliezer J.  $\beta$ -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 208, p. 1–68, 2020. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112829.

LIU, Xiaoqiang; THUNGRAT, Kamoltip; BOOTHE, Dawn M. Occurrence of oxa-48 carbapenemase and other  $\beta$ -lactamase genes in ESBL-producing multidrug resistant: *Escherichia coli* from dogs and cats in the united states, 2009-2013. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, n. JUL, 2016. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01057.

LIU, Yi Yun et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism mcr-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 2, p. 161–168, 2016. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7).

LIU, Yiyun; LIU, Jian Hua. Monitoring Colistin Resistance in Food Animals, An Urgent Threat. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 16, n. 6, p. 443–446, 2018. DOI: 10.1080/14787210.2018.1481749. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1481749>.

LIVERMORE, D. M. B-Lactamases in Laboratory and Clinical Resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 8, n. 4, p. 557–584, 1995. DOI: 10.1128/CMR.8.4.557.

LIVERMORE, David.  $\beta$ -Lactamases- the Threat Renews. **Current Protein & Peptide Science**, v. 10, n. 5, p. 397–400, 2009. DOI: 10.2174/138920309789351994.

LIVERMORE, David M.; WALSH, Timothy R.; TOLEMAN, Mark; WOODFORD, Neil. Balkan NDM-1: Escape or transplant? **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 3, p. 164, 2011. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70048-2. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70048-2).

LJUNGQUIST, Oskar et al. Evidence of household transfer of ESBL-/pAmpC-producing *Enterobacteriaceae* between humans and dogs – a pilot study. **Infection Ecology & Epidemiology**, v. 6, n. 1, p. 31514, 2016. DOI: 10.3402/iee.v6.31514.

LOGAN, Latania K.; WEINSTEIN, Robert A. The epidemiology of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: The impact and evolution of a global menace. **Journal of Infectious Diseases**, v. 215, n. Suppl 1, p. S28–S36, 2017. DOI: 10.1093/infdis/jiw282.

LONCARIC, Igor; MISIC, Dusan; SZOSTAK, Michael P.; KÜNZEL, Frank; SCHÄFER-SOMI, Sabine; SPERGSE, Joachim. Broad-Spectrum Cephalosporin-Resistant and/or Fluoroquinolone-Resistant *Enterobacterales* Associated with Canine and Feline Urogenital Infections. **Antibiotics**, v. 9, n. 387, p. 1–19, 2020.

LOPES, Ralf; FUENTES-CASTILLO, Danny; FONTANA, Herrison; RODRIGUES, Larissa; DANTAS, Karine; CERDEIRA, Louise; HENRIQUES, Isabel; LINCOPAN, Nilton. Endophytic Lifestyle of Global Clones of *Extended-spectrum*  $\beta$ -Lactamase-Producing Priority Pathogens in Fresh Vegetables: a Trojan Horse Strategy Favoring Human Colonization? **mSystems**, v. 6, n. 1, p. 1–15, 2021. DOI: 10.1128/msystems.01125-20.

LORENZONI, Vinícius Victor; HÖRNER, Rosmari; SILVA, Danielly da Costa; SANTOS, Silvana Oliveira Dos; CARVALHO, Fernanda Aguirre; DAMER, Juliana Raquel da Silva. Prevalência e perfil de susceptibilidade microbiana de enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos em um hospital terciário. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 7, n. 2, 2016. Disponível em: <http://publicase.unipampa.edu.br/index.php/siepe/article/view/16658>. Acesso em: 17 mar. 2018.

LOUREIRO, Rui João; ROQUE, Fátima; TEIXEIRA RODRIGUES, António; HERDEIRO, Maria Teresa; RAMALHEIRA, Elmano. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saude Publica**, v. 34, n. 1, p. 77–84, 2016. DOI: 10.1016/j.rpsp.2015.11.003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsp.2015.11.003>.

MACKENZIE, John S.; JEGGO, Martyn. The one health approach-why is it so important? **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 4, n. 2, p. 5–8, 2019. DOI: 10.3390/tropicalmed4020088.

MAGIORAKOS, A. P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 3, p. 268–281, 2012. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>.

MARCHETTI, Laura; BULDAIN, Daniel; GORTARI CASTILLO, Lihuel; BUCHAMER, Andrea; CHIRINO-TREJO, Manuel; MESTORINO, Nora. Pet and Stray Dogs as Reservoirs of Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli*. **International Journal of Microbiology**, v. 2021, p. 1–8, 2021. DOI: 10.1155/2021/6664557.

MARCHISIO, Martín L.; LIEBRENZ, Karen I.; MÉNDEZ, Emilce De Los A.; DI, José A. Molecular epidemiology of cefotaxime - resistant but ceftazidime - susceptible *Enterobacterales* and evaluation of the in vitro bactericidal activity of ceftazidime and cefepime. **Brazilian Journal of Microbiology**, 2021. DOI: 10.1007/s42770-021-00574-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00574-4>.

MARQUARDT, Ronald R.; LI, Suzhen. Antimicrobial resistance in livestock: Advances and alternatives to antibiotics. **Animal Frontiers**, v. 8, n. 2, p. 30–37, 2018. DOI: 10.1093/af/vfy001.

MARQUES, Cátia; BELAS, Adriana; ABOIM, Catarina; CAVACO-SILVA, Patrícia; TRIGUEIRO, Graça; GAMA, Luís Telo; POMBA, Constança. Evidence of Sharing of *Klebsiella pneumoniae* Strains between Healthy Companion Animals and Cohabiting Humans. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 57, n. 6, p. 1–9, 2019. DOI: 10.1128/JCM.01537-18. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM>. Acesso em: 25 jul. 2021.

MARTI, Elisabet; VARIATZA, Eleni; BALCAZAR, Jose Luis. The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. **Trends in Microbiology**, v. 22, n. 1, p. 36–41, 2014. DOI: 10.1016/j.tim.2013.11.001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2013.11.001>.

MARTÍNEZ, José L. Bottlenecks in the transferability of antibiotic resistance from natural ecosystems to human bacterial pathogens. **Frontiers in Microbiology**, v. 2, p. 1–6, 2012. DOI: 10.3389/fmicb.2011.00265.

MATTHEW, M.; HEDGES, R. W.; SMITH, J. T. Types of  $\beta$ -lactamase determined by plasmids in gram-negative bacteria. **Journal of Bacteriology**, v. 138, n. 3, p. 657–662, 1979. DOI: 10.1128/jb.138.3.657-662.1979.

MCDONALD, Kathryn L.; GARLAND, Sarah; CARSON, Carolee A.; GIBBENS, Kimberly; PARMLEY, E. Jane; FINLEY, Rita; MACKINNON, Melissa C. Measures used to assess the burden of ESBL-producing *Escherichia coli* infections in humans: a scoping review . **JAC-Antimicrobial Resistance**, v. 3, n. 1, 2021. DOI: 10.1093/jacamr/dlaa104.

MCEWEN, Scott A.; COLLIGNON, Peter J. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. **Microbiology Spectrum**, v. 6, n. 2, p. 1–26, 2018. DOI: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29600770><http://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017>.

MCNICHOLAS, June; GILBEY, Andrew; RENNIE, Ann; AHMEDZAI, Sam; DONO, Jo-ann; ORMEROD, Elizabeth. Pet ownership and human health: a brief review of evidence and issues. **BMJ: British Medical Journal**, v. 331, p. 1252–1254, 2005.

MELO, Luana C. et al. Prevalence and molecular features of ESBL/pAmpC-producing *Enterobacteriaceae* in healthy and diseased companion animals in Brazil. **Veterinary Microbiology**, v. 221, p. 59–66, 2018. DOI: 10.1016/j.vetmic.2018.05.017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.05.017>.

MENDELSON, Marc; BRINK, Adrian; GOUWS, Joey; MBELLE, Nontombi; NAIDOO, Vinny; POPLE, Troy; SCHELLACK, Natalie; VUUREN, Moritz Van; REES, Helen. Personal View The One Health stewardship of colistin as an antibiotic of last resort for human health in South Africa. **The Lancet**, v. 3099, n. 18, p. 1–7, 2018. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30119-1.

MENDELSON, Marc; HAMER, Davidson H. Out of the frying pan and into the fire. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 7, p. 708–709, 2018. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30244-5. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30244-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30244-5).

MENDES, Rodrigo E.; KIYOTA, Katia A.; MONTEIRO, Jussimara; CASTANHEIRA, Mariana; ANDRADE, Soraya S.; GALES, Ana C.; PIGNATARI, Antonio C. C.; TUFIK, Sergio. Rapid detection and identification of metallo- $\beta$ -lactamase-encoding genes by multiplex real-time PCR assay and melt curve analysis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 2, p. 544–547, 2007. DOI: 10.1128/JCM.01728-06.

MESQUITA, Elsa et al. An update on wastewater multi-resistant bacteria: Identification of clinical pathogens such as *Escherichia coli* o25b:H4-b2-st131-producing ctx-m-15 esbl and kpc-3 carbapenemase-producing klebsiella oxytoca. **Microorganisms**, v. 9, n. 3, p. 1–17, 2021. DOI: 10.3390/microorganisms9030576.

MIGLIORINI, Letícia B. et al. Prevalence of blaKPC-2, blaKPC-3 and blaKPC-30—Carrying Plasmids in *Klebsiella pneumoniae* Isolated in a Brazilian. **Pathogens**, v. 10, n. 332, p. 1–11, 2021.

MILLS, Molly C.; LEE, Jiyoung. The threat of carbapenem-resistant bacteria in the environment: Evidence of widespread contamination of reservoirs at a global scale. **Environmental Pollution**, v. 255, p. 1–10, 2019. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.113143. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113143>.

MIRIAM R. FERNANDES; SELLERA, Fábio P.; QUÉZIA MOURA, Marcelo P. N. Carvalho; PAULA N. ROSATO, LOUISE CERDEIRA, Nilton Lincopan. Zooanthroponotic Transmission of DrugResistant *Pseudomonas aeruginosa*, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 6, p. 1160–1162, 2018.

MONTE, Daniel F.; LINCOPAN, Nilton; BERMAN, Hanna; CERDEIRA, Louise; KEELARA, Shivaramu; THAKUR, Siddhartha; FEDORKA-CRAY, Paula J.; LANDGRAF, Mariza. Genomic Features of High-Priority *Salmonella enterica* Serovars Circulating in the Food Production Chain, Brazil, 2000–2016. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–12, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-45838-0.

MONTEIRO, Jussimara; SANTOS, Anderson Fernandes; ASENSI, Marise Dutra; PEIRANO, Gisele; GALES, Ana Cristina. First report of KPC-2-producing



*Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 1, p. 333–334, 2009. DOI: 10.1128/AAC.00736-08.

MONTEIRO, Jussimara; WIDEN, Raymond H.; PIGNATARI, Antonio C. C.; KUBASEK, Carly; SILBERT, Suzane. Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 4, p. 906–909, 2012. DOI: 10.1093/jac/dkr563.

MORRIS, Sabrina; CERCEO, Elizabeth. Trends, epidemiology, and management of multi-drug resistant gram-negative bacterial infections in the hospitalized setting. **Antibiotics**, v. 9, n. 4, p. 1–20, 2020. DOI: 10.3390/antibiotics9040196.

MUNITA, Jose M.; ARIAS, Cesar A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 2, p. 1–24, 2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. Disponível em: <http://www.asmscience.org/content/book/10.1128/9781555819286.chap17>. Acesso em: 15 out. 2018.

NEVES, Yasmin; SABINO, Vieira; SANTANA, Mateus Ferreira; OYAMA, Linda Boniface; SANTOS, Fernanda Godoy; JÚLIA, Ana; MOREIRA, Silva; HUWS, Sharon Ann; MANTOVANI, Hilário Cuquetto. Characterization of antibiotic resistance genes in the species of the rumen microbiota. **Nature Communications**, v. 10, n. 5252, p. 1–11, 2019. DOI: 10.1038/s41467-019-13118-0. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-13118-0>.

NIELSEN, Xiaohui Chen; MADSEN, Tina Vasehus; ENGBERG, Jørgen. Evaluation of Xpert MRSA gen 3 and BD MAX MRSA XT for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening in a routine diagnostic setting in a low-prevalence area. **Journal of Medical Microbiology**, v. 66, n. 1, p. 90–95, 2017. DOI: 10.1099/jmm.0.000411.

NOGUEIRA, Hadison Santos; XAVIER, ALESSANDRA REJANE ERICSSON, De Oliveira; XAVIER, Mauro Aparecido de Sousa; CARVALHO, Adriana Amaral; MONÇÃO, Gabriel Ataíde; BARRETO, Nair Amélia Prates. Antibacterianos : Principais Classes , Mecanismos de ação e resistência. **Revista Unimontes Científica**, v. 18, n. 2, p. 96–108, 2016. Disponível em: <http://ruc.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/523>.

NORDMANN, P. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: Overview of a major public health challenge. **Medecine et Maladies Infectieuses**, v. 44, n. 2, p. 51–56, 2014. DOI: 10.1016/j.medmal.2013.11.007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2013.11.007>.

NORDMANN, Patrice; NAAS, Thierry; POIREL, Laurent. Global spread of

carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 10, p. 1791–1798, 2011. DOI: 10.3201/eid1710.110655.

O'NEILL, Jim. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. **Review On Antimicrobial Resistance**, v. 1, p. 1–84, 2016. DOI: 10.1016/j.jpha.2015.11.005.

OLESEN, Inger; HASMAN, Henrik; AARESTRUP, Frank Møller. *Escherichia coli* and Salmonella Isolated from Food Animals in Denmark. **Microbial Drug Resistance**, v. 10, n. 4, p. 334–340, 2004. DOI: 10.1089/mdr.2004.10.334.

OLIVEIRA, Adriana Cristina; PAULA, Adriana Oliveira; IQUIAPAZA, Robert Aldo; LACERDA, Ana Clara de Souza. Infecções relacionadas à assistência em saúde e gravidade clínica em uma unidade de terapia intensiva. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 33, n. 3, p. 89–96, 2012. DOI: 10.1590/S1983-14472012000300012. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1983-14472012000300012&lang=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-14472012000300012&lang=pt).

OLIVEIRA, David M. P.; FORDE, Brian M.; KIDD, Timothy J.; HARRIS, Patrick N. A.; SCHEMBRI, Mark A.; BEATSON, Scott A.; PATERSON, David L.; WALKER, Mark J. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 3, p. 1–49, 2020. DOI: 10.1128/CMR.00181-19.

OLUWAMAYOWA, Samuel Akinsuyi; OLUWATOSIN, Qawiyy Orababa; OLUFEMI, Micheal Juwon; OLADUNJOYE, Iyiola Olatunji; AKANDE, Elizabeth Temiloluwa; EKPUEKE, Mmaduka Mathew; EMMANUEL, Henry Etim. One Health approach , a solution to reducing the menace of multidrug-resistant bacteria and zoonoses from domesticated animals in Nigeria – A review. **Global Biosecurity**, v. 3, n. 1, p. 1–9, 2021.

OMS. Manual Veterinário de Colheita e Envio de Amostras. **Organização Pan-Americana de Saúde**, Rio de Janeiro, p. 111p., 2010. Disponível em: <http://bvs1.panaftosa.org.br/local/file/textoc/SerManTec13.pdf>.

OTEO, Jesús et al. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 6, p. 3406–3412, 2015. DOI: 10.1128/AAC.00086-15.

OVERGAAUW, Paul A. M.; VINKE, Claudia M.; VAN HAGEN, Marjan A. E.; LIPMAN, Len J. A. A one health perspective on the human-companion animal relationship with emphasis on zoonotic aspects. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 11, p. 1–29, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17113789.

PAL, Chandan; BENGTSOON-PALME, Johan; KRISTIANSSON, Erik; LARSSON, D. G. Joaki. The structure and diversity of human, animal and environmental resistomes. **Microbiome**, v. 4, p. 1–15, 2016. DOI: 10.1186/s40168-016-0199-5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-016-0199-5>.

PATERSON, David L.; BONOMO, Robert A. Clinical Update *Extended-spectrum* Beta-Lactamases : a Clinical Update. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 18, n. 4, p. 657–686, 2005. DOI: 10.1128/CMR.18.4.657. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1265908/>.

PAVEZ, Mónica et al. High prevalence of CTX-M-1 group in ESBL-producing *Enterobacteriaceae* infection in intensive care units in southern Chile. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 23, n. 2, p. 102–110, 2019. DOI: 10.1016/j.bjid.2019.03.002. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.03.002>.

PEIRANO, Gisele; PITOUT, Johann D. D. *Extended-spectrum*  $\beta$ -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*: Update on Molecular Epidemiology and Treatment Options. **Drugs**, v. 79, n. 14, p. 1529–1541, 2019. DOI: 10.1007/s40265-019-01180-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01180-3>.

PITTON, J. S. Mechanisms of bacterial resistance to antibiotics. **Ergeb Physiol**, v. 65, p. 15–93, 1972. DOI: 10.1007/3-540-05814-1\_2.

PLETZER, Daniel; MANSOUR, Sarah C.; HANCOCK, Robert E. W. Synergy between conventional antibiotics and anti-biofilm peptides in a murine, sub-cutaneous abscess model caused by recalcitrant ESKAPE pathogens. **PLoS Pathogens**, v. 14, n. 6, p. 1–14, 2018. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007084. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1007084>.

POIREL, Laurent; WALSH, Timothy R.; CUVILLIER, Vincent; NORDMANN, Patrice. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 70, n. 1, p. 119–123, 2011. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.002>.

POKHAREL, Sunil; SHRESTHA, Priyanka; ADHIKARI, Bipin. Antimicrobial use in food animals and human health: time to implement ‘One Health’ approach. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 9, n. 1, p. 1–5, 2020. DOI: 10.1186/s13756-020-00847-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00847-x>.

PRESTINACI, Francesca; PEZZOTTI, Patrizio; PANTOSTI, Annalisa. Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. **Pathogens and Global Health**, v. 109, n. 7, p. 309–318, 2015. DOI: 10.1179/2047773215Y.0000000030. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000030>.

PULSS, Sandra; STOLLE, Inka; STAMM, Ivonne; LEIDNER, Ursula; HEYDEL, Carsten; SEMMLER, Torsten; PRENGER-BERNINGHOFF, Ellen; EWERS, Christa. Multispecies and clonal dissemination of OXA-48 carbapenemase in *Enterobacteriaceae* from companion animals in Germany, 2009-2016. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 1–12, 2018. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01265.

QUEENAN, Anne Marie; BUSH, Karen. Carbapenemases: The versatile  $\beta$ -lactamases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, n. 3, p. 440–458, 2007. DOI: 10.1128/CMR.00001-07.

RAMADAN, Ahmed A.; ABDELAZIZ, Neveen A.; AMIN, Magdy A.; AZIZ, Ramy K. Novel blaCTX-M variants and genotype-phenotype correlations among clinical isolates of extended spectrum beta lactamase-producing *Escherichia coli*. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–12, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-39730-0. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-39730-0>.

RAMADAN, Hazem; GUPTA, Sushim K.; SHARMA, Poonam; AHMED, Marwa; HIOTT, Lari M.; BARRETT, John B.; WOODLEY, Tiffanie A.; FRYE, Jonathan G.; JACKSON, Charlene R. Circulation of emerging NDM-5-producing *Escherichia coli* among humans and dogs in Egypt. **Zoonoses and Public Health**, v. 67, n. 3, p. 324–329, 2020. DOI: 10.1111/zph.12676.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale Farmacologia - 7ª Ed.** 7ª ed. Rio de Janeiro. v. 77

REBELO, Ana Rita et al. Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated colistin resistance determinants, mcr-1, mcr-2, mcr-3, mcr-4 and mcr-5 for surveillance purposes. **Eurosurveillance**, v. 23, n. 6, p. 1–11, 2018. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.6.17-00672.

RENDLE, D. I.; PAGE, S. W. Antimicrobial resistance in companion animals. **Equine Veterinary Journal**, v. 50, n. 2, p. 147–152, 2018. DOI: 10.1111/evj.12785.

ROSA, Margherita De; VERDINO, Anna; SORIENTE, Annunziata; MARABOTTI, Anna. The odd couple(S): An overview of beta-lactam antibiotics bearing more than one pharmacophoric group. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 2, p. 1–21, 2021. DOI: 10.3390/ijms22020617.

ROSENBLATT-FARRELL, Noah. The Landscape of Antibiotic Resistance. **Environmental Health Perspectives**, v. 117, n. 6, p. A244–A250, 2009.

ROURKE, Aubrie O. et al. Mechanism-of-Action Classification of Antibiotics by Global Transcriptome Profiling. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 3, p. 1–15, 2020.

ROUSHAM, Emily K.; UNICOMB, Leanne; ISLAM, Mohammad Aminul. Human, animal and environmental contributors to antibiotic resistance in low-resource settings: Integrating behavioural, epidemiological and one health approaches. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 285, n. 1876, 2018. DOI: 10.1098/rspb.2018.0332.

SAFAVI, Mahshid; BOSTANSHIRIN, Nazila; HAJIKHANI, Bahareh; YASLIANIFARD, Somayeh; DADASHI, Masoud. Global genotype distribution of human clinical isolates of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*; A systematic review. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 23, p. 420–429, 2020. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.10.016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.10.016>.

SAFDARI, Reza; GHAZISAEEDI, Marjan; MASOUMI-ASL, Hossein; REZAEI-HACHESU, Peyman; MIRNIA, Kayvan; SAMAD-SOLTANI, Taha. A national framework for an antimicrobial resistance surveillance system within Iranian healthcare facilities: Towards a global surveillance system. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 10, p. 59–69, 2017. DOI: 10.1016/j.jgar.2017.03.016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2017.03.016>.

SAID, Leila Ben; DZIRI, Raoudha; SASSI, Nadia; LOZANO, Carmen; SLAMA, Karim Ben; OUZARI, Imen; TORRES, Carmen; KLIBI, Naouel. Species distribution, antibiotic resistance and virulence traits in canine and feline enterococci in Tunisia. **Acta Veterinaria Hungarica**, v. 65, n. 2, p. 173–184, 2017. DOI: 10.1556/004.2017.018. Disponível em: <http://www.akademai.com/doi/abs/10.1556/004.2017.018>.

SALARI-JAZI, Azhar; MAHNAM, Karim; SADEGHI, Parisa; DAMAVANDI, Mohamad Sadegh; FAGHRI, Jamshid. Discovery of potential inhibitors against New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1 from natural compounds: in silico - based methods. **Scientific Reports**, v. 11, n. 2390, p. 1–20, 2021.

SALGADO-CAXITO, Marília; BENAVIDES, Julio A.; ADELL, Aiko D.; PAES, Antonio Carlos; MORENO-SWITT, Andrea I. Global prevalence and molecular characterization of *Extended-spectrum*  $\beta$ -lactamase producing- in dogs and cats – A scoping review and meta-analysis. **One Health**, v. 12, p. 1–17, 2021. DOI: 10.1016/j.onehlt.2021.100236. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100236>.

SALINAS, Liseth; LOAYZA, Fernanda; CÁRDENAS, Paúl; SARAIVA, Carlos; JOHNSON, Timothy J.; AMATO, Heather; GRAHAM, Jay P.; TRUEBA, Gabriel. Environmental spread of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and ESBL genes among children and domestic animals in Ecuador. **Environmental Health Perspectives**, v. 129, n. 2, p. 1–10, 2021. DOI: 10.1289/EHP7729.

SANTAJIT, Sirijan; INDRAWATTANA, Nitaya. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. **BioMed Research International**, 2016. DOI: 10.1155/2016/2475067. Disponível em: <http://www.mendeley.com/research/mechanisms-antimicrobial-resistance-eskape-pathogens>.

SAVIN, Mykhailo; BIERBAUM, Gabriele; HAMMERL, Jens Andre; HEINEMANN, Céline; PARCINA, Marijo; SIB, Esther; VOIGT, Alexander; KREYENSCHMIDTA, Judith. ESKAPE Bacteria and *Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase*-Producing *Escherichia coli* Isolated from Wastewater and Process Water from German Poultry Slaughterhouses. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 86, n. 8, p. 1–18, 2020.

SAWA, Teiji; KOOGUCHI, Kunihiro; MORIYAMA, Kiyoshi. Molecular diversity of *Extended-spectrum*  $\beta$ -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. **Journal of Intensive Care**, v. 8, n. 1, p. 1–13, 2020. DOI: 10.1186/s40560-020-0429-6.

SBPC/ML et al. **Gestão da fase pré-analítica: Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial**. [s.l: s.n.]. v. 53 Disponível em: <http://www.degruyter.com/view/j/cclm.2015.53.issue-3/cclm-2014-1051/cclm-2014-1051.xml>.

SBPC/ML. **Boas Práticas em Microbiologia Clínica - Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial- SBPC**. Manole ed. Barueri, SP.

SCHMITHAUSEN, Ricarda Maria et al. Analysis of transmission of MRSA and ESBL-E among pigs and farm personnel. **PLoS ONE**, v. 10, n. 9, p. 1–23, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0138173.

SCHMITT, Kira; KUSTER, Stefan P.; ZURFLUH, Katrin; JUD, Rahel S.; SYKES, Jane E.; STEPHAN, Roger; WILLI, Barbara. Transmission chains of *Extended-spectrum* beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* at the companion animal veterinary clinic–household interface. **Antibiotics**, v. 10, n. 2, p. 1–14, 2021. DOI: 10.3390/antibiotics10020171.

SCHWARZ, Stefan; LOEFFLER, Anette; KADLEC, Kristina. Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. **Veterinary Dermatology**, v. 28, n. 1, p. 82-e19, 2017. DOI: 10.1111/vde.12362.

SELLERA, Fábio P. et al. *Escherichia coli* carrying IncX4 plasmid-mediated mcr-1 and blaCTX-M genes in infected migratory Magellanic penguins (*Spheniscus magellanicus*). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 4, p. 1255–1256, 2017. DOI: 10.1093/jac/dkw543.

SELLERA, Fábio P. et al. Detection of IncN-pST15 one-health plasmid harbouring blaKPC-2 in a hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* CG258 isolated from an infected dog, Brazil. **Transboundary and Emerging Diseases**, n. October 2020, p. 1–6, 2021. DOI: 10.1111/tbed.14006.

SELLERA, Fábio P.; LINCOPAN, Nilton. Zoonothroponotic transmission of high-risk multidrug-resistant pathogens: A neglected public health issue. **Journal of Infection and Public Health**, v. 12, n. 2, p. 294–295, 2019. DOI: 10.1016/j.jiph.2018.12.013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.12.013>.

SELLERA, Fábio P.; SILVA, Luciano C. B. A. Da; LINCOPAN, Nilton. Rapid spread of critical priority carbapenemase-producing pathogens in companion animals: a One Health challenge for a post-pandemic world. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, p. 1–5, 2021. DOI: 10.1093/jac/dkab169.

SENCZYNA, Fiona et al. Diverse Mechanisms of Resistance in Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* at a Health Care System in Silicon Valley, California. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 93, n. 3, p. 250–257, 2019. DOI: 10.1101/298513. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/early/2018/04/10/298513>.

SERRA-BURRIEL, Miquel; KEYS, Matthew; CAMPILLO-ARTERO, Carlos; AGODI, Antonella; BARCHITTA, Martina; GIKAS, Achilleas; PALOS, Carlos; LÓPEZ-CASASNOVAS, Guillem. Impact of multi-drug resistant bacteria on economic and clinical outcomes of healthcare-associated infections in adults: Systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 15, n. 1, p. 1–14, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0227139.

SFACIOTTE, Ricardo Antonio Pilegi et al. Antimicrobial Resistance Phenotypic Profile of Isolates from Clinical Infections in Dogs. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 45, n. 1, p. 8, 2017. DOI: 10.22456/1679-9216.80501.

SFACIOTTE, Ricardo Antonio Pilegi et al. Identification and Characterization of Multidrug-Resistant *Extended-spectrum* Beta-Lactamase-Producing Bacteria from Healthy and Diseased Dogs and Cats Admitted to a Veterinary Hospital in Brazil. **Microbial Drug Resistance**, v. 12, p. 1–10, 2020. DOI: 10.1089/mdr.2020.0043.

SHAHEEN, Bashar W.; NAYAK, Rajesh; BOOTHE, Dawn M. Emergence of a New Delhi metallo- $\beta$ -Lactamase (NDM-1)-encoding gene in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from companion animals in the United States. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 6, p. 2902–2903, 2013. DOI: 10.1128/AAC.02028-12.

SHIN, Se Ra; NOH, Seong Mi; JUNG, Woo Kyung; SHIN, Sook; PARK, Young Kyung; MOON, Dong Chan; LIM, Suk Kyung; PARK, Yong Ho; PARK, Kun Taek. Characterization of *Extended-spectrum*  $\beta$ -lactamase-producing and ampc  $\beta$ -

lactamase-producing *Enterobacterales* isolated from companion animals in Korea. **Antibiotics**, v. 10, n. 3, p. 1–11, 2021. DOI: 10.3390/antibiotics10030249.

SILVA, Gabriel Lopes Vieira Da; XAVIER, Helena Maria Dias; RÖDER, Denise Von Dolinger de Brito. Papel do ambiente como reservatório e fonte de transmissão de patógenos hospitalares. **Journal Infection Control**, v. 9, n. 4, p. 270–275, 2020.

SILVA, Ketrin Cristina Da; LINCOPAN, Nilton. Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 2, p. 91–99, 2012. DOI: 10.1590/S1676-24442012000200004.

SINGLETON, David A.; RAYNER, Angela; BRANT, Bethaney; SMYTH, Steven; NOBLE, Peter John M.; RADFORD, Alan D.; PINCHBECK, Gina L. A randomised controlled trial to reduce highest priority critically important antimicrobial prescription in companion animals. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 1–14, 2021. DOI: 10.1038/s41467-021-21864-3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-21864-3>.

SOBOLEWSKA, Bianka; BUHL, Michael; LIESE, Jan; ZIEMSEN, Focke. Slit lamps and lenses: A potential source of nosocomial infections? /631/326 /631/326/22 /13/106 /38/23 article. **Eye (Basingstoke)**, v. 32, n. 6, p. 1021–1027, 2018. DOI: 10.1038/s41433-017-0004-0. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41433-017-0004-0>.

SOMMER, Morten O. A.; MUNCK, Christian; TOFT-KEHLER, Rasmus Vendler; ANDERSSON, Dan I. Prediction of antibiotic resistance: Time for a new preclinical paradigm? **Nature Reviews Microbiology**, v. 15, n. 11, p. 689–696, 2017. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.75. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2017.75>.

SOUGAKOFF, Wladimir; GOUSSARD, Sylvie; GERBAUD, Guy; COURVALIN, Patrice. Plasmid-mediated resistance to third-generation cephalosporins caused by point mutations in tem-type penicillinase genes. **Clinical Infectious Diseases**, v. 10, n. 4, p. 879–884, 1988. DOI: 10.1093/clinids/10.4.879.

SOUSA, Marcos André Siqueira De; NASCIMENTO, Glícia Cardoso; BIM, Felipe Lazarini; OLIVEIRA, Layze Braz De; OLIVEIRA, Adélia Dalva da Silva. Infecções hospitalares relacionadas a procedimentos invasivos em unidades de terapia intensiva: REVISÃO INTEGRATIVA. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 3, n. 2, p. 45–52, 2017. DOI: 10.26694/repis.v3i3.4251. Disponível em: <http://www.ojs.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/4251>. Acesso em: 18 mar. 2018.

SOUZA, Ester Sena et al. Mortalidade e riscos associados a infecção relacionada à assistência à saúde. **Texto Contexto Enfermagem**, v. 24, n. 1, p. 220–8, 2015. a. DOI: 10.1590/0104-07072015002940013. Disponível em:



[http://www.scielo.br/pdf/tce/v24n1/pt\\_0104-0707-tce-24-01-00220.pdf](http://www.scielo.br/pdf/tce/v24n1/pt_0104-0707-tce-24-01-00220.pdf).

SOUZA, Maria Do Carmo; ANGELA, Maria; SOUTO, Kfour De; DOS, Fernanda. Ações de vigilância epidemiológica das infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS) apresentam associação temporal com a redução da incidência de pneumonia associada a ventilação mecânica, infecção primária da corrente sanguínea e infecção do trato. **Journal of Infection Control**, p. 1–3, 2015. b.

SOUZA, Marilia M.; BORDIN, Jéssica T.; PAVAN, Ana Cláudia L.; RODRIGUES, Raquel G. A.; SFACIOTTE, Ricardo A. P.; VIGNOTO, Vanessa K. C.; FERRANTE, Marcos; WOSIACKI, Sheila R. Antimicrobial resistance evaluation of bacteria isolated from infections in small animals in the Umuarama region, Paraná. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 40, n. 10, p. 804–813, 2020. DOI: 10.1590/1678-5150-pvb-6420.

STADLER, Tanja et al. Transmission of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* and their mobile genetic elements - Identification of sources by whole genome sequencing: Study protocol for an observational study in Switzerland. **BMJ Open**, v. 8, p. 1–6, 2018. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021823.

STERCZ, Balázs et al. The influence of antibiotics on transitory resistome during gut colonization with CTX-M-15 and OXA-162 producing *Klebsiella pneumoniae* ST15. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–10, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-85766-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85766-6>.

SU, Bingtao; KODA, Naoko; MARTENS, Pim. How Japanese companion dog and cat owners' degree of attachment relates to the attribution of emotions to their animals. **PLoS ONE**, v. 13, n. 1, p. 1–14, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0190781.

SUÁREZ, Cristina; GUDIOL, Francesc. Beta-lactam antibiotics. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 27, n. 2, p. 116–129, 2009. DOI: 10.1016/j.eimc.2008.12.001.

SUBRAMANYA, Supram Hosuru; BAIRY, Indira; METOK, Yang; BARAL, Bharat Prasad; GAUTAM, Dipendra; NAYAK, Niranjana. Detection and characterization of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* from the gut of subsistence farmers, their livestock, and the surrounding environment in rural Nepal. **Nature Research**, v. 11, n. 2091, p. 1–13, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-81315-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81315-3>.

SUDATIP, Duangdao et al. A One Health approach to assessing occupational exposure to antimicrobial resistance in Thailand: The FarmResist project. **PLoS ONE**, v. 16, n. 1, p. 1–9, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0245250. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0245250>.

SUN, Jian; ZENG, Ximin; LI, Xing-Ping; LIAO, Xiao-Ping; LIU, Ya-Hong; LIN, Jun. Plasmid-mediated colistin resistance in animals: current status and future directions. **Animal health research reviews**, v. 18, n. 2, p. 136–152, 2017. DOI: 10.1017/S1466252317000111.

SUN, Jian; ZHANG, Huimin; LIU, Ya Hong; FENG, Youjun. Towards Understanding MCR-like Colistin Resistance. **Trends in Microbiology**, v. 26, n. 9, p. 794–808, 2018. DOI: 10.1016/j.tim.2018.02.006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.02.006>.

SUN, Y. et al. New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1-producing acinetobacter lwoffii of companion animal origin in China. . 2015, p. 615–617.

SWEENEY, Michael T.; LUBBERS, Brian V; SCHWARZ, Stefan; WATTS, Jeffrey L. Applying definitions for multidrug resistance, extensive drug resistance and pandrug resistance to clinically significant livestock and companion animal bacterial pathogens. n. April, p. 1–4, 2018. DOI: 10.1093/jac/dky043.

TADESSE, Tekalign; MULATU, Endalu. One Health Paradigm: Review on the Challenges of Tackling Zoonotic Disease. **Journal of Veterinary Science & Technology**, v. 09, n. 04, p. 9–11, 2018. DOI: 10.4172/2157-7579.1000553. Disponível em: <https://www.omicsonline.org/open-access/one-health-paradigm-review-on-the-challenges-of-tackling-zoonotic-disease-2157-7579-1000553-104221.html>.

TAGGAR, Gurleen; RHEMAN, Muhammad Attiq; BOERLIN, Patrick; DIARRA, Moussa Sory. Molecular epidemiology of carbapenemases in *Enterobacterales* from humans, animals, food and the environment. **Antibiotics**, v. 9, n. 10, p. 1–22, 2020. DOI: 10.3390/antibiotics9100693.

TAMMA, Pranita D.; MATHERS, Amy J. Navigating treatment approaches for presumed ESBL-producing infections. **JAC-Antimicrobial Resistance**, v. 3, n. 1, p. 1–2, 2021. DOI: 10.1093/jacamr/dlaa111.

TANKO, Nuhu; BOLAJI, Rebecca Olajumoke; OLAYINKA, Adebola Tolulope; OLAYINKA, Busayo Olalekan. A systematic review on the prevalence of Extended spectrum beta lactamase producing Gram-negative bacteria in Nigeria. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 66, n. 6, p. 1–21, 2020. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.04.010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.04.010>.

TAYLOR, L. H.; LATHAM, S. M.; WOOLHOUSE, M. E. J. Risk factors for human disease emergence. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 356, n. 1411, p. 983–989, 2001. DOI: 10.1098/rstb.2001.0888.

TSAI, Ya Min; WANG, Shining; CHIU, Hui Chuan; KAO, Cheng Yen; WEN, Li Li. Combination of modified carbapenem inactivation method (mCIM) and EDTA-CIM (eCIM) for phenotypic detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. **BMC Microbiology**, v. 20, n. 1, p. 1–7, 2020. DOI: 10.1186/s12866-020-02010-3.

VALENCIA-BACCA, Juan et al. Detection and Whole-Genome Analysis of a High-Risk Clone of *Klebsiella pneumoniae* ST340/CG258 Producing CTX-M-15 in a Companion Animal. **Microbial Drug Resistance**, v. 26, n. 6, p. 611–615, 2020. DOI: 10.1089/mdr.2019.0190.

VAN DEN BUNT, G. et al. Faecal carriage, risk factors, acquisition and persistence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in dogs and cats and co-carriage with humans belonging to the same household. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 2, p. 342–350, 2020. DOI: 10.1093/jac/dkz462.

VAN HERWIJNEN, Ineke R.; VAN DER BORG, Joanne A. M.; NAGUIB, Marc; BEERDA, Bonne. The existence of parenting styles in the owner-dog relationship. **PLoS ONE**, v. 13, n. 2, p. 1–14, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0193471.

VIVAS, Roberto; DOLABELLA, Silvio Santana; BARBOSA, Ana Andréa Teixeira; JAIN, Sona. Prevalence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-and new delhi metallo-beta-lactamase-positive *K. Pneumoniae* in sergipe, Brazil, and combination therapy as a potential treatment option. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. 1–8, 2020. DOI: 10.1590/0037-8682-0064-2020.

VON WINTERSDORFF, Christian J. H.; PENDERS, John; VAN NIEKERK, Julius M.; MILLS, Nathan D.; MAJUMDER, Snehal; VAN ALPHEN, Lieke B.; SAVELKOUL, Paul H. M.; WOLFFS, Petra F. G. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 1–10, 2016. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00173.

WANG, Han; LI, Xuyong; LIU, Bao-Tao Tao. Occurrence and characterization of KPC-2-producing ST11 *Klebsiella pneumoniae* isolate and NDM-5-producing *Escherichia coli* isolate from the same horse of equestrian clubs in China. **Transbound Emerg Disease**, v. 00, n. 2, p. 1–9, 2020. DOI: 10.1111/tbed.13614.

WANG, Yang et al. Comprehensive resistome analysis reveals the prevalence of NDM and MCR-1 in Chinese poultry production. **Nature Microbiology**, v. 2, n. 16260, p. 1–7, 2017. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.260.

WEAR, Andrew. Place, health, and disease: The Airs, Waters, Places tradition in early modern England and North America. **Journal of Medieval and Early Modern Studies**, v. 38, n. 3, p. 443–465, 2008. DOI: 10.1215/10829636-2008-003.

WEESE, J. S.; GIGUÈRE, S.; GUARDABASSI, L.; MORLEY, P. S.; PAPICH,

M.; RICCIUTO, D. R.; SYKES, J. E. ACVIM Consensus Statement on Therapeutic Antimicrobial Use in Animals and Antimicrobial Resistance. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 2015. DOI: 10.1111/jvim.12562. Disponível em: <http://www.mendeley.com/research/acvim-consensus-statement-therapeutic-antimicrobial-animals-antimicrobial-resistance>.

WEILL, François-Xavier Xavier et al. SHV-12-like *Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase*-producing strains of *Salmonella enterica* serotypes Babelsberg and Enteritidis isolated in France among infants adopted from Mali. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 6, p. 2432–2437, 2004. DOI: 10.1128/jcm.42.6.2432-2437.2004.

WHO. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance, World Health Organization. **World Health Organization**, 2001. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66860>.

WHO. Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. **World Health Organization**, v. 32, n. 1, p. 76–77, 2013. DOI: 10.1590/S0100-15742013000100018. Disponível em: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>.

WHO. World Health Organization - Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. **WHO Press**, v. 1, p. 1–28, 2015. DOI: ISBN 978 92 4 150976 3. Disponível em: [http://www.who.int/drugresistance/global\\_action\\_plan/en/](http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/en/).

WHO. Health care without avoidable infections: The critical role of infection prevention and control. **World Health Organization**, p. 1–16, 2016. Disponível em: <http://publications.lib.chalmers.se/records/fulltext/245180/245180.pdf%0Ahttps://hdl.handle.net/20.500.12380/245180%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.jsames.2011.03.003%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.gr.2017.08.001%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.precamres.2014.12>.

WHO. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. *In*: 2018, **Anais** [...]. [s.l: s.n.] p. 127.

WHO. **Ten threats to global health in 2019**. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Acesso em: 21 mar. 2021.

WHO. Global Tricycle Surveillance – ESBL *E.coli* - Integrated Global Surveillance on ESBL-producing *E. coli* Using a “One Health” Approach: Implementation and Opportunities. **World Health Organization, Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS), Surveillance Prevention and Control**, p. 76, 2021.

WISTRAND-YUEN, Erik; ANDERSSON, Dan I.; BERG, Otto G. Antibiotic Exposure. **Nature Communications**, v. 9, n. 1599, p. 1–12, 2018. DOI: 10.1038/s41467-018-04059-1.

WOODFORD, Neil; ELLINGTON, Matthew J.; COELHO, Juliana M.; TURTON, Jane F.; WARD, M. Elaina; BROWN, Susan; AMYES, Sebastian G. B.; LIVERMORE, David M. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 27, n. 4, p. 351–353, 2006. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.01.004.

WOODFORD, Neil; FAGAN, Elizabeth J.; ELLINGTON, Matthew J. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding CTX-M *Extended-spectrum*  $\beta$ -lactamases [4]. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 57, n. 1, p. 154–155, 2006. DOI: 10.1093/jac/dki412.

WU, Congming; WANG, Yingchao; SHI, Xiaomin; WANG, Shuang; REN, Hongwei; SHEN, Zhangqi; WANG, Yang; LIN, Juchun; WANG, Shaolin. Rapid rise of the ESBL and *mcr-1* genes in *Escherichia coli* of chicken origin in China, 2008-2014. **Emerging Microbes and Infections**, v. 7, n. 1, p. 1–10, 2018. a. DOI: 10.1038/s41426-018-0033-1. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41426-018-0033-1>.

WU, Jiao; HUANG, Ye; RAO, Dawei; ZHANG, Yongkui; YANG, Kun. Evidence for environmental dissemination of antibiotic resistance mediated by wild birds. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. 745, p. 1–12, 2018. b. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00745.

WYRES, Kelly L.; HOLT, Kathryn E. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. **Current Opinion in Microbiology**, v. 45, p. 131–139, 2018. DOI: 10.1016/j.mib.2018.04.004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.04.004>.

XIONG, Wenguang; SUN, Yongxue; DING, Xueyao; WANG, Mianzhi; ZENG, Zhenling. Selective pressure of antibiotics on ARGs and bacterial communities in manure-polluted freshwater-sediment microcosms. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, n. MAR, p. 1–8, 2015. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00194.

XU, Yongchang; WEI, Wenhui; LEI, Sheng; LIN, Jingxia; SRINIVAS, Swaminath; FENG, Youjun. An evolutionarily conserved mechanism for intrinsic and transferable polymyxin resistance. **mBio**, v. 9, n. 2, p. 1–18, 2018. DOI: 10.1128/mBio.02317-17.

YADAV, Shailendra; KAPLEY, Atya. Antibiotic resistance: Global health crisis and metagenomics. **Biotechnology Reports**, v. 29, p. e00604, 2021. DOI: 10.1016/j.btre.2021.e00604. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.btre.2021.e00604>.

YIGIT, H.; QUEENAN, A. M.; ANDERSON, G. J.; DOMENECH-SANCHEZ, A.; BIDDLE, J. W.; STEWARD, C. D.; ALBERTI, S.; BUSH, K.; TENOVER, F. C. Novel carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 4, p. 1151–1161, 2001. DOI: 10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001.

YONG, Dongeun; TOLEMAN, Mark A.; GISKE, Christian G.; CHO, Hyun S.; SUNDMAN, Kristina; LEE, Kyungwon; WALSH, Timothy 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. DOI: 10.1128/AAC.00774-09.

ZANGO, Usman Umar; IBRAHIM, Munir; ABDURRAHMAN, Sadiq; SHAWAI, Abubakar; SHAMSUDDIN, Ibrahim Muhammad. A review on  $\beta$ -lactam antibiotic drug resistance. **MOJ Drug Des Develop Ther.**, v. 3, n. 2, p. 52–58, 2019. DOI: 10.15406/mojddt.2019.03.00080.

ZEHURI, Munira Maria Otsuka Nassif; SLOB, Edna Marcia Grahl Brandalize. Auditoria em saúde: controle das IRAS, economia, higienização das mãos e antimicrobianos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 12, n. 10, p. 298–316, 2018.

ZINSSTAG, Jakob; SCHELLING, Ester; WALTNER-TOEWS, David; WHITTAKER, Maxine; TANNER, Marcel. **One Health - The Theory and Practice of Integrated Health Approaches**. 1. ed. Switzerland: FSC, 2015. DOI: 10.1079/9781780643410.0038.

ZOGG, Anna Lena; ZURFLUH, Katrin; SCHMITT, Sarah; NÜESCH-INDERBINEN, Magdalena; STEPHAN, Roger. Antimicrobial resistance, multilocus sequence types and virulence profiles of ESBL producing and non-ESBL producing uropathogenic *Escherichia coli* isolated from cats and dogs in Switzerland. **Veterinary Microbiology**, v. 216, n. September 2017, p. 79–84, 2018. DOI: 10.1016/j.vetmic.2018.02.011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.02.011>.

## APÊNDICE

### APÊNDICE A – ARTIGO 1

KOBS, Vanessa C.; VALDEZ, Rafael E.; DE MEDEIROS, Francielle; FERNANDES, Patrícia P.; DEGLMANN, Roseneide C.; GERN, Regina M. M.; FRANÇA, Paulo H. C. *mcr-1*-carrying *Enterobacteriaceae* isolated from companion animals in Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, n.1, v. 40, n. 9, p. 690–695, 2020. DOI: 10.1590/1678-5150-pvb-6635.

Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-736X2020000900690](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2020000900690)

**APÊNDICE B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO - “VETERINARY MICROBIOLOGY”**

Dear Mrs. Kobs,

We have received the above referenced manuscript you submitted to Veterinary Microbiology.

To track the status of your manuscript, please log in as an author at <https://www.editorialmanager.com/vetmic/>, and navigate to the "Submissions Being Processed" folder.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,  
Veterinary Microbiology

Title ▲▼	Initial Date Submitted ▲▼	Status Date ▲▼	Current Status  ▲▼
ESBL-encoding genes in Gram-negative bacilli isolated from companion animals and humans: a "One Health" approach	Dec 18, 2021	Dec 18, 2021	Submitted to Journal



**APENDICE C – ARTIGO 2**

1 *ESBL-encoding genes in Gram-negative bacilli isolated from companion animals and*  
2 *humans: a "One Health" approach*

3

4 **Abstract**

5 Antimicrobial resistance (AMR) is an emerging, fast-growing global threat with  
6 considerable economic impacts. The widespread occurrence of AMR among animals,  
7 particularly companion animals, has raised its level of interest mainly due to the possibility of  
8 animal-human transmission of pathogenic bacteria carrying mobile genes of resistance  
9 mechanisms such as Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL). Within this context, the One  
10 Health approach is recommended for investigating and combating AMR since the close  
11 contact between companion animals and humans needs an integrated approach. Therefore, we  
12 aimed to investigate the ESBL molecular markers in Gram-negative bacilli (GNBs) isolated  
13 from outpatient clinical specimens of dogs, cats and from humans exposed to them.  
14 Conventional phenotypic tests were performed to define the microbial species and AMR was  
15 investigated by the disc-diffusion method. ESBL production was investigated by the Double-  
16 disk Synergy Test, while the related genes (*bla<sub>SHV</sub>*, *bla<sub>TEM</sub>* and *bla<sub>CTX-M</sub>*) by Polymerase Chain  
17 Reaction. A total of 228 bacterial isolates (164 *Enterobacteriales* and 64 non-glucose  
18 fermenting GNBs) from 191 animals were included. The majority (92.5%) was positive for  
19 ESBL production. On molecular investigation, 73.9% of isolates carried at least one of the  
20 ESBL genes investigated, with a higher frequency of *bla<sub>CTX-M</sub>*. Twenty-four humans, related  
21 to 20 dogs, were investigated for colonizing microbiota. Striking genotypic similarities were  
22 observed between isolates from 13 dogs and corresponding owners. These results suggest pets

23 can act as reservoirs of resistant bacteria and sharing of ESBL-encoding genes between  
24 microbiota from animals and humans is common, which makes the establishment of control  
25 measures highly recommendable.

26

27 **Keywords:** Companion animals, Beta-Lactamases, Multidrug resistance, One health.

28

## 29 **1. Introduction**

30

31 The antimicrobial resistance (AMR) associated with zoonoses and zoonoanthroposes  
32 has emerged as a major concern worldwide and as a potential threat to public health (Sellera e  
33 Lincopan, 2019). The One Health approach recognizes that human health is closely related to  
34 the health of animals and the shared environment, being considered essential to combat AMR,  
35 given that animals and humans are usually colonized and infected by the same species of  
36 microorganisms and treated with the same classes of antimicrobials (Sudatip et al., 2021). In  
37 this context, companion animals have been increasingly recognized as important contributors  
38 to the development and dissemination of AMR, both from animals to humans and from  
39 humans to animals, mainly due to the proximity of living and to indiscriminate prescription of  
40 antibiotics (Li et al., 2021).

41 The  $\beta$ -lactams are probably the most widely used group of antimicrobials, not only in human  
42 medicine, but also in veterinary medicine, as they are safe, have a broad spectrum of activity  
43 and availability, and also due to their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties  
44 (Marchetti et al., 2021). However, the misuse of these drugs have resulted in an abundance of  
45  $\beta$ -lactamases enzymes (Bush e Bradford, 2020). To date, several types of  $\beta$ -lactamases have  
46 already been reported, such as penicillinases, cephalosporinases (AmpC), Extended-spectrum

47  $\beta$ -lactamases (ESBL) and carbapenemases. Among these, the ESBL are considered a  
48 significant challenge and have drawn the attention of the scientific community, in particular  
49 SHV (Sulfhydryl Reagent Variable), TEM (Temoneira), and CTX-M (Cefotaximase)  
50 subtypes (Castanheira et al., 2021).

51 The ESBL enzymes can hydrolyze penicillins, cephalosporins, and monobactams, thus  
52 facilitating resistance to multiple antimicrobial agents. Several studies have already shown the  
53 presence of ESBL-producing strains in clinical samples of humans, dogs and cats, as well as  
54 the dissemination among them (Salgado-Caxito et al., 2021). Considering that in recent  
55 decades there has been a substantial increase in the acquisition of pets worldwide (Damborg  
56 et al., 2016) and that these animals can serve as reservoirs of multi-resistant bacteria, it is  
57 important to investigate the epidemiology of resistance markers in this population, in order to  
58 provide opportunities for prevention and control measures, supported by the One Health  
59 approach. Therefore, the present study aimed to investigate the ESBL molecular markers of  
60 Gram-negative bacilli (GNBs) isolated from outpatient clinical specimens of dogs, cats and  
61 the humans exposed to them.

62

## 63 **2. Materials and methods**

64

### 65 2.1 Selection and collection of animal isolates

66 Bacterial isolates derived exclusively from clinical samples of dogs (*Canis lupus*  
67 *familiaris*) and cats (*Felis catus*), identified during the microbiological care assessment  
68 between July 2018 and July 2020, were analyzed in this study.

69 Microorganisms belonging to *Enterobacterales* and non-glucose fermenting Gram-  
70 negative bacilli (NFGNB) with a positive phenotypic screening test for the presence of ESBL

71 or a phenotypic resistance profile to cephalosporins class were included and investigated. The  
72 collections were carried out by veterinarians, following standardized rules for each animal  
73 species and based on the clinical and pathophysiological signs presented by the animal  
74 (SBPC/ML, 2015; CLSI, 2020b).

75

## 76 2.2 Selection and collection of human isolates

77 The owners whose pet showed phenotypic AMR in the veterinary report between  
78 May 2019 and May 2020 were invited to participate in the study. Their personal contacts were  
79 provided by veterinarians and each participant received the instructions (oral and written)  
80 necessary to carry out their own collection at home. Collection via rectal swab was  
81 recommended to permit the detection of bacterial colonization (BRASIL, 2013, 2016).  
82 Subsequently, the collected material was delivered to the respective veterinary within 24  
83 hours.

84

## 85 2.3 Evaluation of the antimicrobial susceptibility phenotypic profile

86 Conventional phenotypic tests were performed to define the microbial species. The  
87 disc-diffusion agar method was employed to determine the corresponding antimicrobial  
88 phenotypic susceptibility profile of both animal and human isolates (CLSI, 2018, 2020a). For  
89 the animal isolates, the antimicrobials recommended by the Veterinary Microbiology  
90 Laboratory Standards (CLSI VET) were individually selected according to the isolated  
91 microorganism and veterinary species (CLSI, 2020b). For human microorganisms specimens,  
92 only ceftazidime (30 µg), ceftriaxone (30 µg), and cefepime (30 µg) antimicrobials were  
93 tested to screen the phenotypic profile selected for this study (CLSI, 2020c). All discs used  
94 came from the same manufacturer (Cefar, São Paulo, Brazil).

95

## 96 2.4 Phenotypic screening method for ESBL production

97 The phenotypic investigation regarding ESBL production was performed in all  
98 microorganisms identified as GNBs by the Double-disk Synergy Test (DDST), following the  
99 guidelines and interpretative criteria of the CLSI (CLSI, 2020c).

100

## 101 2.5 Bacterial DNA preparation and genotypic evaluation

102 Molecular analyzes were performed on the bacterial specimens that showed positive  
103 result on the DDST. The heat shock method was used to prepare the bacterial DNA from a  
104 pure culture grown in Mueller Hinton agar (Kobs et al., 2016) followed by spectrophotometric  
105 evaluation (readings at 260 and 280 nm). The extracted bacterial DNA was assessed by  
106 polymerase chain reaction (PCR) to determine its viability for use in the subsequent genotypic  
107 analyzes, applying specific primers for 16S rRNA locus (Eden et al., 1991) using the XP  
108 Cycloer (Bioer Technology Co, Hangzhou, China).

109 The investigation of ESBL-encoding genes *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>TEM</sub> and *bla*<sub>CTX-M</sub> was  
110 performed using PCR with specific primers for each gene, as outlined in Table 1. The DNAs  
111 identified as *bla*<sub>CTX-M</sub> positive were subjected to a new PCR for simultaneous (multiplex)  
112 investigation of *bla*<sub>CTX-M-1g</sub>, *bla*<sub>CTX-M-2g</sub>, *bla*<sub>CTX-M-8g</sub> and *bla*<sub>CTX-M-9g</sub> subgroups (Table 1). The  
113 thermal cycling was composed of an initial denaturation step at 94°C for 3 min, followed by  
114 35 cycles of denaturation and specific hybridization conditions for each target gene (Table 2)  
115 and extension at 72°C for 1 min. The final extension was performed at 72°C for 10 min.

116 The standard strains (positive controls) for *bla*<sub>TEM</sub> (*E. coli* ICBE2G2), *bla*<sub>CTX-M-2g</sub> (*E.*  
117 *coli* H-44921) and *bla*<sub>CTX-M-8g</sub> (*E. coli* ICBE724) were kindly provided by Dr. Nilton  
118 Lincopan of “Universidade de São Paulo” (USP-SP), São Paulo, Brazil; *bla*<sub>CTX-M-1g</sub> (*K.*

119 *pneumoniae* A. 48295) and *bla*<sub>CTX-M-9g</sub> (*E. coli* M14) by Dr. Ana Cristina Gales of  
120 “Universidade Federal de São Paulo” (UNIFESP) São Paulo, Brazil and *bla*<sub>SHV</sub> and *bla*<sub>CTX-M</sub>  
121 by Dr. Ana Paula Assef of “Fundação Oswaldo Cruz” (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil.

122

### 123 2.6 Data analysis and ethical aspects

124 A database was created using Excel 2018 (Microsoft Corp., Redmond, Washington,  
125 United States) for phenotypic and genotypic data collection and analysis. Appropriate  
126 percentages were calculated and data were analyzed descriptively.

127 This study was evaluated and approved by the Research Ethics Committee of  
128 UNIVILLE (Opinion 3.204.495).

129

## 130 3. Results

131

### 132 3.1 Profile of clinical isolates from animals

133 Two hundred twenty-eight bacterial isolates derived from 191 companion animals  
134 (37 pets contributed with more than one isolate) were included. Of these, 86.8% (n=198)  
135 derived from dogs (105 females) and 13.2% (n=30) from cats (17 females). All these isolates  
136 were identified in clinical samples from animals showing signs of an infection.

137 According to the biochemical tests interpretation, there were identified 86 *E. coli* isolates  
138 (37.7%), followed by *Pseudomonas* spp. (18.9%; n=43), *Klebsiella* spp. (8.3%; n=19),  
139 *Proteus* spp. (7.5%; n=17), *K. pneumoniae* (7%; n=16), *P. aeruginosa* (6.6%; n=15),  
140 *Enterobacter* ssp. (3.1%; n=7), *E. cloacae* complex (2.6%; n=6) and other microorganisms in  
141 lower frequencies (8.3%; n=19).

142 The isolates were collected from urine (55.7%; n=127), ear secretion (23.7%; n=54), nasal

143 secretion (6.1%; n=14) and other types of samples with lower individual percentages (14.5%;  
144 n=33).

145

### 146 3.2 Antimicrobial susceptibility profile

147 The evaluation of antimicrobial susceptibility profile of animals-retrieved isolates  
148 revealed that the 164 strains belonging to the *Enterobacterales* order presented a higher  
149 resistance rate to ampicillin (98.4%; 62/63), followed by cefotaxime (97.5%; 115/118),  
150 ceftazidime (94.6%; 139/147), aztreonam (93.8%; 15/16), ceftriaxone (93.3%; 139/149),  
151 ceftovecin (82.6%; 57/69), amoxicillin/clavulanate (78.7%; 100/127), enrofloxacin (73.3%;  
152 85/116), cefepime (72.2%; 91/126), tetracycline (66.9%; 83/124), ciprofloxacin (62%;  
153 88/142), marbofloxacin (59.3%; 67/113), gentamicin (33.8%; 48/142), nitrofurantoin (33.7%;  
154 28/83), imipenem (23.8%; 39/164), meropenem (9.8%; 16/164), and amikacin (3.3%; 5/151).  
155 In the NFGNB group (n=64), phenotypic resistance was observed against aztreonam (50%;  
156 10/20), followed by ceftazidime (31%; 18/58), cefepime (23.7%; 14/59), amikacin (16.7%;  
157 10/60), ciprofloxacin (16.1%; 9/56), gentamicin (16.1%; 9/56), meropenem (6.3%; 4/64), and  
158 imipenem (4.7%; 3/64). Among all isolates, it was observed a high positivity rate of ESBL by  
159 the DDST method (92.5%; 211/228), with a higher contribution from *E. coli* strains (36.5%;  
160 n=77/211). Furthermore, 16% (33/211) of the DDST-positive isolates (n=33/211) showed  
161 phenotypic susceptibility to cephalosporins as tested by disc-diffusion method, all belonging  
162 to the *Pseudomonas* genus. For the remaining DDST-positive isolates, total or intermediate  
163 resistance to one or more antimicrobials belonging to the cephalosporins class was observed.

164

### 165 3.3 Evaluation of ESBL-encoding genes

166 All extracted DNA samples enabled the amplification of the 16S rRNA gene

167 segment and were considered viable for the subsequent genotypic analyzes. The majority of  
168 isolates showed positive results for the ESBL-encoding genes investigated (73.9%; 156/211),  
169 with a higher frequency of *bla*<sub>CTX-M</sub> (80.8%; n=126/156), followed by *bla*<sub>SHV</sub> (63.5%;  
170 n=99/156) and *bla*<sub>TEM</sub> (41%; n=64/156). The co-presence of genes was observed in 61.5%  
171 (n=96/156) of them. Among the *bla*<sub>CTX-M</sub> carrier isolates, 46.8% (n=59/126) belonged to  
172 group 1, followed by 11.9% (n=15/126), 6.3% (n=8/126), and 4.8% (n=6/126) to the groups  
173 9, 8, and 2, respectively. In a single isolate (0.8%; 1/126), it was observed the co-presence of  
174 *bla*<sub>CTX-M-1g</sub> + *bla*<sub>CTX-M-9g</sub> genes. Thirty-seven (29.4%; 37/126) isolates that tested positive for  
175 *bla*<sub>CTX-M</sub> gene did not correspond to any of the four CTX-M subgroups investigated, the  
176 majority belonging to *Pseudomonas* genus (40.5%; n=15). The frequency and distribution of  
177 ESBL-encoding genes are presented in Table 3.

178

### 179 3.4 Evaluation of isolates of human origin

180 During the established period for collecting human (animal owner) samples, there  
181 were 106 pets whose veterinary reports for clinical isolates showed a phenotypic resistance  
182 profile to the antimicrobials selected. Through veterinarians, it was possible to contact the  
183 owners of 37.7% (n=40/106) of these animals, and 24 (related to 20 dogs) agreed to  
184 participate in the research. It is worth mentioning that some of the animals shared the same  
185 space with more than one human (owner) included in the study. In other words, five animals  
186 had only one investigated owner, while five had two and one had four owners. In addition,  
187 nine animals lived in a house with the same five owners. All rectal swab samples (n=24)  
188 showed growth of GNBs and eight of these samples presented more than one microorganism,  
189 being all strains (n=34) evaluated for phenotypic and genotypic profiles. The most isolates  
190 from human origin showed the absence of ESBL by the DDST method and phenotypic



191 susceptibility to antimicrobials of the cephalosporins class (88.2%; n=30/34). However,  
192 positive results were observed in genotypic analyzes for 13 of the isolates. When comparing  
193 the genotypic profiles, similarities were observed between the strains from 13 companion  
194 animals concerning their respective owners. The results regarding microbial identification,  
195 phenotypic and genotypic testing of the strains from humans and the respective companion  
196 animals are shown in Table 4.

197

### 198 3.5 Genotypic markers and epidemiological description of some representative cases

199         An *E. cloacae* complex isolate carrying *bla*<sub>CTX-M-2g</sub> + *bla*<sub>SHV</sub> was identified in the  
200 animal coded as P99. The gene *bla*<sub>SHV</sub> was also identified in the strain of its respective owner,  
201 carried by the same microorganism. This dog owner, coded H1-P99, reported that he lived in  
202 an apartment with two other people and another dog, all sharing the same spaces. Also, the  
203 owner informed that the dogs were fed only on dog food and that he did not go to any hospital  
204 or health care facility in the last year, nor having recently used antimicrobials. Dog P99  
205 started treatment at the veterinary clinic due to neurological problems, which were intensified  
206 after being impacted by the noise of a truck. After this episode, the dog showed signs of  
207 agitation and aggression, followed by paralysis in the lower pelvic limbs and seizures. During  
208 this same period, the dog was being treated for otitis (which lasted three weeks) associated  
209 with a head tilt condition. Due to continued paralysis, a surgical procedure was performed and  
210 cefuroxime was administered as prophylaxis. In this procedure, spinal cord samples were  
211 taken for biopsy and culture. Based on the culture test result, treatment with ciprofloxacin was  
212 performed. Unfortunately, after the surgical procedure, the animal did not show improvement  
213 in its reflexes, making it necessary the usage of a wheelchair and diapers.

214         In the sample from animal P112, an *E. cloacae* complex isolate carrying *bla*<sub>CTX-M-1</sub> +

215 *bla*<sub>SHV</sub> + *bla*<sub>TEM</sub> was identified. This animal had four owners and the presence of *bla*<sub>SHV</sub> and  
216 *bla*<sub>TEM</sub> genes was also observed in two of them (H2-P112 and H3-P112), however carried by  
217 *E. coli*. The animal P112 attended the veterinary clinic for bone problems, underwent surgical  
218 procedures, and was treated with antimicrobials. The people responsible for this animal  
219 reported that they live in a house with a total of six people and three dogs, sharing the same  
220 environments with dogs, since all live indoors. In addition, they reported that the dogs were  
221 fed exclusively on dog food. Among the dog's owners, only one (T2-P112) reported having  
222 had contact with a hospital in the last three months, since this is where she worked.  
223 Furthermore, none of the humans responsible for the animal claimed to have received  
224 antimicrobial treatment in the past six months, and all reported that they consider the dogs to  
225 be part of the family.

226 In another animal (P139), the occurrence of *Proteus* spp. carrying *bla*<sub>CTX-M-2g</sub> +  
227 *bla*<sub>TEM</sub> genes was identified, being *bla*<sub>TEM</sub> also observed in its two respective owners (H1-  
228 P139 and H2-P139). However, in the case of the owners, *bla*<sub>TEM</sub> was carried by *E. coli* and  
229 *Enterobacter* spp. The human H1-P139 reported living alone with pet P139 in an apartment,  
230 sharing the same environments, and that animal's diet consisted of pet food and homemade  
231 food. She also reported working in a healthcare facility and that she underwent a surgical  
232 procedure in June 2019 (two months prior to her pet's culture sample collection), which  
233 required antimicrobial treatment for seven days. Human H2-P139, on the other hand, reported  
234 that she lived separately from H1-P139 in an apartment with three other people and two other  
235 dogs, but had frequent contact with animal P139. She also worked in a healthcare setting and,  
236 just like H1-P139, underwent a surgical procedure (July 2019) and needed antimicrobial  
237 treatment. Both humans responsible for dog P139 stated that the animal had recurrent  
238 bacterial pyodermas in the last year and therefore made prolonged use of cephalexin. About

239 six months after the pyodermas improved, the dog started showing signs of otitis and urinary  
240 infection. After the exam result of the urine culture (August 2019, as considered for this  
241 study), the dog started treatment with ciprofloxacin and an improvement was reported;  
242 however, about four months after this, the animal again presented a urinary infection, and was  
243 then treated with marbofloxacin.

244           The clinical sample from animal P168 was positive for *E. coli* carrying *bla*<sub>CTX-M-9g</sub> +  
245 *bla*<sub>SHV</sub> genes, while only the presence of *bla*<sub>SHV</sub> was observed in its owner (H1-P168), but  
246 also carried by the same bacterial species. Human H1-168 reported that he lived in an  
247 apartment and shared this environment with another person and two other dogs, and that all  
248 pets were fed exclusively on pet food. P168's owner stated that he had not been to any health  
249 care facility, nor had used antimicrobials in the last year. Moreover, he commented that his  
250 pet had been presenting recurrent urinary tract infections and, for this reason, had been  
251 submitted to antimicrobial treatments. In the most recent episode, the administration of  
252 amoxicillin for 60 days was prescribed (after the result of the culture exam considered for this  
253 study).

254           In another animal, dog P142, a positive result for *E. coli* carrying *bla*<sub>CTX-M-1g</sub> + *bla*<sub>SHV</sub>  
255 + *bla*<sub>TEM</sub> genes was observed. Similarly, in this dog's owner H1-P142, positivity for *E. coli*  
256 carrying *bla*<sub>CTX-M-1g</sub> + *bla*<sub>SHV</sub> genes was also detected. H1-P142 lived in an apartment with  
257 three other people and two other animals, these being fed exclusively on homemade food.  
258 Besides confirming that he did not attend any health care facilities recently, nor has used  
259 antimicrobials, she reported that one of the people he lived with worked in a health care  
260 setting. Regarding his animal, she also reported that P142 had been showing recurrent skin  
261 infections and had undergone two surgical procedures, the first due to back problems and the  
262 second due to uterine infection. In August 2019, the dog was treated with nitrofurantoin for 15

263 days, as he presented infection in the urinary tract and culture was performed (whose result  
264 was considered for the present study) to determine the best treatment.

265 In nine of the animals who had in common the same five owners, the presence of the *bla<sub>SHV</sub>*  
266 gene was reported. Both isolates from dogs and from humans showed positive results for this  
267 gene. Furthermore, an isolate (*C. freundii*) from one of the humans was positive for *bla<sub>CTX-M-1g</sub>*  
268 gene, which was also identified in one of the microorganisms present in one of the animals  
269 (P125- P9), however carried by a different bacterial species (*K. pneumoniae*). The presence of  
270 the *bla<sub>CTX-M</sub>* gene, without definition as to the subgroup, was observed both in animals (P117-  
271 P9, P118-P9 and P120-P9) and in a strain of one of the respective humans. In the present case,  
272 all animals and humans lived in the same house and shared the same environment, as well as a  
273 5-year-old child, who was not investigated as he was a minor. The information given about  
274 the animals was that they used to attend both indoor and outdoor environments and were fed  
275 exclusively on pet food. Besides, none of the humans had been in health care environments or  
276 used antimicrobials six months before the pets' culture results. In contrast, the animals that  
277 had an infection (diagnosed from the reports issued on 07/08/2019, as considered for this  
278 study) were treated with antimicrobials of the cephalosporins class. One of the humans  
279 reported that the family owned a veterinary clinic and that all humans that participated in this  
280 research worked at the clinic, therefore having contact with several other people and their  
281 animals. He also reported that, until November 2019, he voluntarily participated in a social  
282 project aimed at improving the quality of life of elderly people living in a retirement home  
283 based on a "Pet Therapy" program, where he took his dogs to entertain the residents.

284

#### 285 4. Discussion

286 Antimicrobials of the cephalosporins class are authorized for animal use and

287 considered safe; however, their overuse has been associated with an increase in ESBL  
288 production by GNBs (Salgado-Caxito et al., 2021). In recent years, the number of studies  
289 reporting the detection of ESBL from microorganisms causing infection and colonization in  
290 companion animals is increasing (Duarte, 2020). In the present study, 92.5% of GNBs had  
291 positive results in phenotypic testing for ESBL, with a significant contribution from *E. coli*  
292 strains (36.5%). This result was higher to that found in a study carried out by Sfaciotte et al.  
293 (2017), in which was observed a 66.67% positivity rate for ESBL in GNBs derived from  
294 biological samples of dogs treated at the Veterinary Hospital of the State University of  
295 Maringá, Paraná (Brazil), with an *E. coli* contribution of 26.9%. In another study by Melo et  
296 al. (2018) performed in São Paulo (Brazil), which aimed to investigate the influence of  
297 companion animals as reservoirs of resistant microorganisms, rates of 31% of ESBL-  
298 producing *E. coli* in healthy animals and 6.9% in sick animals were found. Since the rate of  
299 ESBL-producing *E. coli* in healthy animals was similar to the rates observed in the first two  
300 studies related to animals with infection, as described above, it is suggested that animals may  
301 be reservoirs of resistance genetic elements. In a global overview, according to data published  
302 in a review and meta-analysis study by Salgado-Caxito et al. (2021), regarding ESBL-  
303 producing *E. coli*, the global prevalence rate changed significantly between continents  
304 (around 0 to 17%), with higher values of up to 84% in dogs (Netherlands) and 74% in cats  
305 (Pakistan).

306 ESBLs of the CTX-M, TEM and SHV types are becoming increasingly common in  
307 GNBs, showing exponential growth globally, mainly due to the localization of their encoding  
308 genes in mobile elements such as plasmids, transposons and integrons (Sfaciotte et al., 2020).  
309 The CTX-M group is predominant among all ESBLs, and most are concentrated into five  
310 subgroups (CTX-M-1, 2, 8, 9, and 25) (Shin et al., 2021). In the present study, most strains

311 (80.8%) showed positive result for *bla*<sub>CTX-M</sub> gene, followed by *bla*<sub>SHV</sub> (63.5%) and *bla*<sub>TEM</sub>  
312 (41%). Among the *bla*<sub>CTX-M</sub> subgroups, the most frequent was *bla*<sub>CTX-M-1g</sub>, followed by *bla*<sub>CTX-</sub>  
313 <sub>M-9g</sub>. This result was different from the one reported in the study by Sfaciotte et al. (2020)  
314 conducted in the same Brazilian state, in which a higher prevalence was found for *bla*<sub>TEM</sub>  
315 gene (100%), followed by *bla*<sub>CTX-M</sub> (78.02%), with a higher frequency of the *bla*<sub>CTX-M-8/25</sub>  
316 subgroups. In another study carried out in South Korea by Shin et al. (2021), in which there  
317 were investigated cephalosporin-resistant *Enterobacterales* isolates from companion animals,  
318 it was also observed a higher prevalence of isolates carrying *bla*<sub>TEM</sub> (100%), followed by  
319 *bla*<sub>CTX-M</sub> (42.8%) and *bla*<sub>SHV</sub> (16.9 %). Among the *bla*<sub>CTX-M</sub> subgroups, the most common  
320 were *bla*<sub>CTX-M-15</sub> and *bla*<sub>CTX-M-55</sub> (subgroup 1), followed by *bla*<sub>CTX-M-14</sub> (subgroup 9). Ejaz et al.  
321 (2021), while investigating ESBL determinants in *Enterobacterales* recovered from the fecal  
322 microbiota of companion and production animals in ten districts of Punjab (Pakistan), noticed  
323 a higher frequency of *bla*<sub>CTX-M-1</sub> (73.9%), followed by *bla*<sub>TEM</sub> (26.1%) and *bla*<sub>SHV</sub> (14.2%).  
324 According to Bevan et al. (2017), these different epidemiological profiles can be attributed to  
325 the types of genetic elements involved in horizontal gene transfer (characteristic of plasmids)  
326 and the success of clone permanence.

327 In the present study, despite 29.4% of cases were positive for *bla*<sub>CTX-M</sub> gene, they did  
328 not correspond to any of the four subgroups investigated. Unlike other ESBLs, the CTX-M  
329 family constitutes a complex and inhomogeneous group evolving within its different  
330 subgroups, resulting in an accumulation of mutations caused by the selective pressure exerted  
331 by exposure to antimicrobials (Castanheira et al., 2021). Thus, the non-detection of one or  
332 more of the main subgroups of CTX-M in these specific strains may be related to the presence  
333 of mutations that overcame the specificity of the primers used in multiplex PCR.

334 Thus, considering the data reported above and that genetic elements involved in

335 antimicrobial resistance can be shared directly or indirectly, in this study we have investigated  
336 compatibilities among genes found in the strains of companion animals and humans exposed  
337 to them. Van Den Bunt et al. (2020), in a study conducted in the Netherlands, investigated  
338 several fecal samples from pets and humans living in the same environment. The authors  
339 found rates of ESBL (*E. coli*) carriage at percentages of 10.7% for dogs, 3.8% for humans,  
340 and 1.4% for cats. In this same study, it was found that in seven households, both the owner  
341 and his dog had positive results for ESBL-producing *E. coli*, of which five had the same gene  
342 encoding ESBL, the *bla*<sub>CTX-M-27</sub> (subgroup 9). Regarding the other isolates, a higher frequency  
343 of *bla*<sub>CTX-M-1</sub> gene was found in dog fecal samples, while among human isolates the gene  
344 *bla*<sub>CTX-M-15</sub> was more frequent. In the present study, similarities in the genotypic profile were  
345 found in six of 11 investigated households, with a higher frequency of *bla*<sub>CTX-M-9g</sub> + *bla*<sub>SHV</sub>  
346 genes in animal samples and *bla*<sub>SHV</sub> in human samples.

347         As stated by Wedley et al. (2017) and Van Den Bunt et al. (2020), some risk factors  
348 for humans and companion animals to acquire ESBL-producing *Enterobacterales* are:  
349 performing treatment with antimicrobials (fluoroquinolones and  $\beta$ -lactams), sharing the same  
350 environment with those who have received this type of treatment, traveling abroad and eating  
351 raw foods. Therefore, both dogs and humans, when receiving treatment or being in an  
352 environment where there is the presence of antimicrobials (such as health institutions), have  
353 an increased risk of acquiring infection or colonization by ESBL-producing GNBs, with an  
354 emphasis on CTX- M (Castanheira et al., 2021). In the present study, 18 strains in paired  
355 human-animal samples were positive for *bla*<sub>CTX-M</sub> gene, 13 from animal samples and five  
356 from humans. All animals related to these positive results had used antimicrobials, as well as  
357 one of the humans. The other four humans had not undergone treatment with antimicrobials in  
358 the previous three months but had contact with animals that were exposed to the drugs. Thus,

359 microorganisms that acquire mobile resistance elements can modulate their bacterial  
360 community against antimicrobials, reducing susceptible clones and increasing resistant ones  
361 (Van Den Bunt et al., 2020). In this condition, the colonized host may be an asymptomatic  
362 carrier contributing to the spread of the bacterial agent to other hosts or associated  
363 ecosystems. Also, under some conditions, the host may develop an endogenous infection,  
364 with an unfavorable prognosis resulting from treatment failure mediated by the expression of  
365 resistance genes for antimicrobials considered the last therapeutic choice (Abbas et al., 2019).

366         This study has some limitations. First, the number of strains from humans compared to  
367 companion animals was relatively small. Second, it involved a relatively limited geographic  
368 area which, although strengthening the epidemiological linkage of the isolates, limits  
369 generalizability. Third, it was not possible to perform complete sequencing of the genomes  
370 due to the unavailability of this methodology at the investigated center, and therefore it was  
371 not possible to confirm the transmission of resistance genes between animals and humans,  
372 although the results show a strong possibility. Therefore, we recommend conducting similar  
373 multicenter studies involving a higher number of bacterial strains from animals, humans and  
374 shared environment with sequencing analysis of the isolates to propose control measures  
375 related to combating the spread of antimicrobial resistance.

376

## 377 **5. Conclusion**

378         Our results suggest the transmission of ESBL-producing microorganisms and  
379 corresponding encoding genes among companion animals and their owners. However,  
380 antimicrobial resistance is a complex issue and further studies are needed to augment  
381 epidemiological evidence of transmission of ESBL-producing GNBs between humans and  
382 animals, thus helping understand its dynamics.



383

384 ***Financial support***

385 This study was funded by the Research and Innovation Support Foundation of the State of  
386 Santa Catarina (FAPESC Grant 2019TR159) and by the Research Support Fund of the  
387 University of the Region of Joinville (FAP / UNIVILLE).

388

389 ***Conflict of interest statement***

390 There are no conflicts of interest about the data presented.

391

392 ***Ethical approval***

393 This study was evaluated and approved by the Research Ethics Committee of UNIVILLE  
394 (Opinion 3.204.495).

395

396 **Acknowledgments**

397 We would like to thank the staff at Molecular Biology and Microbiology Laboratories of  
398 UNIVILLE and *Laboratório Medivet Diagnósticos Veterinários* that provided technical  
399 support for the development of this study.

400

401 **References**

- 402 Batchelor, M., Hopkins, K., Threlfall, E.J., Clifton-Hadley, F.A., Stallwood, A.D., Davies,  
403 R.H., Liebana, E., 2005. *bla*<sub>CTX-M</sub> genes in clinical *Salmonella* isolates recovered from  
404 humans in England and Wales from 1992 to 2003. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49,  
405 1319–1322. doi:10.1128/AAC.49.4.1319
- 406 Bevan, E.R., Jones, A.M., Hawkey, P.M., 2017. Global epidemiology of CTX-M  $\beta$ -lactamases:

- 407 Temporal and geographical shifts in genotype. *J. Antimicrob. Chemother.* 72, 2145–2155.  
408 doi:10.1093/jac/dkx146
- 409 BRASIL, 2016. Nota Técnica 01/2016/CECISS/LACEN - Plano de gerenciamento das ações a  
410 ser adotado pelos Serviços de Saúde públicos e privados para redução de Eventos  
411 Adversos Infeciosos – Infecção Relacionada à Assistência a Saúde–IRAS e Resistência  
412 Microbiana. Agência Nac. Vigilância Sanitária - ANVISA.
- 413 BRASIL, 2013. NOTA TÉCNICA Nº 01/2013 - Medidas de Prevenção e Controle de Infecções  
414 por Enterobactérias Multirresistentes. Agência Nac. Vigilância Sanitária - ANVISA 1–22.
- 415 Bush, K., Bradford, P.A., 2020. Epidemiology of  $\beta$ -lactamase-producing pathogens. *Clin.*  
416 *Microbiol. Rev.* 33, 1–37. doi:10.1128/CMR.00047-19
- 417 Castanheira, M., Simner, P.J., Bradford, P.A., 2021. Extended-spectrum  $\beta$  -lactamases: an  
418 update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC-Antimicrobial Resist.* 1–  
419 21. doi:10.1093/jacamr/dlab092
- 420 CLSI, 2020a. Procedure for Optimizing Disk Contents (Potencies) for Disk Diffusion Testing  
421 of Antimicrobial Agents Using Harmonized CLSI and EUCAST Criteria. Wayne, PA Clin.  
422 Lab. Stand. Inst. M23S.
- 423 CLSI, 2020b. VET Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility  
424 Tests for Bacteria Isolated from Animals. Wayne, PA Clin. Lab. Stand. Inst. VET01S.
- 425 CLSI, 2020c. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Wayne, PA  
426 Clin. Lab. Stand. Inst. M100.
- 427 CLSI, 2018. M02 - Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Wayne,  
428 PA Clin. Lab. Stand. Inst. M02.
- 429 Damborg, P., Broens, E.M., Chomel, B.B., Guenther, S., Pasmans, F., Wagenaar, J.A., Weese,  
430 J.S., Wieler, L.H., Windahl, U., Vanrompay, D., Guardabassi, L., 2016. Bacterial zoonoses

- 431 transmitted by household pets: state-of-the-art and future perspectives for targeted research  
432 and policy actions. *J. Comp. Pathol.* 155, S27–S40. doi:10.1016/j.jcpa.2015.03.004
- 433 Duarte, A.F., 2020. *Advances in animal health, medicine and production*, advances in animal  
434 health, medicine and production. Springer Nature Switzerland AG, Lisbon, Portugal.  
435 doi:10.1007/978-3-030-61981-7
- 436 Eden, P.A., Schmidt, T.M., Blakemore, R.P., Pace, N.R., 1991. Phylogenetic analysis of  
437 *Aquaspirillum magnetotacticum* using Polymerase Chain Reaction-Amplified 16s rRNA-  
438 Specific DNA. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 41, 324–325.
- 439 Ejaz, H., Younas, S., Abosalif, K.O.A., Junaid, K., Alzahrani, B., Alsrhani, A., Abdalla, A.E.,  
440 Ullah, M.I., Qamar, M.U., Hamam, S.S.M., 2021. Molecular analysis of *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>,  
441 and *bla*<sub>CTX-M</sub> in Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Enterobacteriaceae* recovered  
442 from fecal specimens of animals. *PLoS One* 16, 1–15. doi:10.1371/journal.pone.0245126
- 443 Kobs, V.C., Ferreira, J.A., Bobrowicz, T.A., Ferreira, L.E., Deglmann, R.C., Westphal, G.A.,  
444 de França, P.H.C., 2016. The role of the genetic elements *bla*<sub>OXA</sub> and *ISAbal* in the  
445 *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex in carbapenem resistance  
446 in the hospital setting. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 49, 1-8. doi:10.1590/0037-8682-0002-  
447 2016
- 448 Li, Y., Fernández, R., Durán, I., Molina-López, R.A., Darwich, L., 2021. Antimicrobial  
449 resistance in bacteria isolated from cats and dogs from the Iberian Peninsula. *Front.*  
450 *Microbiol.* 11, 1–12. doi:10.3389/fmicb.2020.621597
- 451 Marchetti, L., Buldain, D., Gortari Castillo, L., Buchamer, A., Chirino-Trejo, M., Mestorino,  
452 N., 2021. Pet and stray dogs as reservoirs of antimicrobial-resistant *Escherichia coli*. *Int.*  
453 *J. Microbiol.* 2021, 1–8. doi:10.1155/2021/6664557
- 454 Melo, L.C., Oresco, C., Leigue, L., Netto, H.M., Melville, P.A., Benites, N.R., Saras, E.,

- 455 Haenni, M., Lincopan, N., Madec, J.Y., 2018. Prevalence and molecular features of  
456 *ESBL/pAmpC-producing Enterobacteriaceae* in healthy and diseased companion animals  
457 in Brazil. *Vet. Microbiol.* 221, 59–66. doi:10.1016/j.vetmic.2018.05.017
- 458 Olesen, I., Hasman, H., Aarestrup, F.M., 2004. *Escherichia coli* and *Salmonella* isolated from  
459 food animals in Denmark. *Microb. Drug Resist.* 10, 334–340.  
460 doi:10.1089/mdr.2004.10.334
- 461 Salgado-Caxito, M., Benavides, J.A., Adell, A.D., Paes, A.C., Moreno-Switt, A.I., 2021. Global  
462 prevalence and molecular characterization of Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing-  
463 in dogs and cats – A scoping review and meta-analysis. *One Heal.* 12, 1–17.  
464 doi:10.1016/j.onehlt.2021.100236
- 465 SBPC/ML, 2015. Boas Práticas em Microbiologia Clínica - Sociedade Brasileira de Patologia  
466 Clínica/Medicina Laboratorial- SBPC, Manole. ed. Barueri, SP.
- 467 Sellera, F.P., Lincopan, N., 2019. Zoonanthroponotic transmission of high-risk multidrug-  
468 resistant pathogens: A neglected public health issue. *J. Infect. Public Health* 12, 294–295.  
469 doi:10.1016/j.jiph.2018.12.013
- 470 Sfaciotte, R.A.P., Coronel, L.G., Snak, A., Bordin, J.T., Wildemann, P., Melo, F.D., Vignoto,  
471 V.K.C., Ferraz, S.M., Wosiacki, S.R., Osaki, S.C., 2017. Antimicrobial resistance  
472 phenotypic profile of isolates from clinical infections in dogs. *Acta Sci. Vet.* 45, 8.  
473 doi:10.22456/1679-9216.80501
- 474 Sfaciotte, R.A.P., Parussolo, L., Melo, F.D., Wildemann, P., Bordignon, G., Israel, N.D.,  
475 Leitzke, M., Wosiacki, S.R., Salbego, F.Z., da Costa, U.M., Ferraz, S.M., 2020.  
476 Identification and characterization of multidrug-resistant Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-  
477 producing bacteria from healthy and diseased dogs and cats admitted to a veterinary  
478 hospital in Brazil. *Microb. Drug Resist.* 12, 1–10. doi:10.1089/mdr.2020.0043

- 479 Shin, S.R., Noh, S.M., Jung, W.K., Shin, S., Park, Y.K., Moon, D.C., Lim, S.K., Park, Y.H.,  
480 Park, K.T., 2021. Characterization of Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and  
481 ampc  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacterales* isolated from companion animals in Korea.  
482 *Antibiotics* 10, 1–11. doi:10.3390/antibiotics10030249
- 483 Sudatip, D., Chasiri, K., Kritiyakan, A., Phanprasit, W., Thinphovong, C., Tiengrim, S.,  
484 Thamlikitkul, V., Abdallah, R., Baron, S.A., Rolain, J.M., Morand, S., Hilty, M., Oppliger,  
485 A., 2021. A One Health approach to assessing occupational exposure to antimicrobial  
486 resistance in Thailand: The FarmResist project. *PLoS One* 16, 1–9.  
487 doi:10.1371/journal.pone.0245250
- 488 Van Den Bunt, G., Fluit, A.C., Spaninks, M.P., Timmerman, A.J., Geurts, Y., Kant, A.,  
489 Scharringa, J., Mevius, D., Wagenaar, J.A., Bonten, M.J.M., Van Pelt, W., Hordijk, J.,  
490 2020. Faecal carriage, risk factors, acquisition and persistence of ESBL-producing  
491 *Enterobacteriaceae* in dogs and cats and co-carriage with humans belonging to the same  
492 household. *J. Antimicrob. Chemother.* 75, 342–350. doi:10.1093/jac/dkz462
- 493 Wedley, A.L., Dawson, S., Maddox, T.W., Coyne, K.P., Pinchbeck, G.L., Clegg, P., Nuttall,  
494 T., Kirchner, M., Williams, N.J., 2017. Carriage of antimicrobial resistant *Escherichia coli*  
495 in dogs: Prevalence, associated risk factors and molecular characteristics. *Vet. Microbiol.*  
496 199, 23–30. doi:10.1016/j.vetmic.2016.11.017
- 497 Weill, F.-X.X., Demartin, M., Tandé, D., Espié, E., Rakotoarivony, I., Grimont, P.A.D.D.,  
498 Tande, D., Espie, E., Rakotoarivony, I., Grimont, P.A.D.D., 2004. SHV-12-like *Extended-*  
499 *spectrum- $\beta$ -lactamase*-producing strains of *Salmonella enterica* serotypes Babelsberg and  
500 Enteritidis isolated in France among infants adopted from Mali. *J. Clin. Microbiol.* 42,  
501 2432–2437. doi:10.1128/jcm.42.6.2432-2437.2004
- 502 Woodford, N., Fagan, E.J., Ellington, M.J., 2006. Multiplex PCR for rapid detection of genes

503 encoding CTX-M Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases [4]. *J. Antimicrob. Chemother.* 57,  
504 154–155. doi:10.1093/jac/dki412  
505

506

**Table 1: Primers used to detect genes encoding ESBL**

507

<b>Target</b>	<b>Sequence (5' to 3')</b>	<b>Amplicon length (bp)</b>	<b>Reference</b>
<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	TTATCTCCCTGTTAGCCACC GATTTGCTGATTTCGCTCGG	795	Weill et al. (2004)
<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	GCGGAACCCCTATTTG ACCAATGCTTAATCAGTGAG	964	Olesen et al. (2004)
<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	CGATGTGCAGTACCAGTAA TTAGTGACCAGAATCAGCGG	585	Batchelor et al. (2005)
<i>bla</i> <sub>CTX-M-1 group</sub>	AAAAATCACTGCGCCAGTTC AGCTTATTCATCGCCACGTT	415	Woodford et al. (2006)
<i>bla</i> <sub>CTX-M-2 group</sub>	CGACGCTACCCCTGCTATT CCAGCGTCAGATTTTTCAGG	552	Woodford et al. (2006)
<i>bla</i> <sub>CTX-M-8 group</sub>	TCGCGTTAAGCGGATGATGC AACCCACGATGTGGGTAGC	666	Woodford et al. (2006)
<i>bla</i> <sub>CTX-M-9 group</sub>	CAAAGAGAGTGCAACGGATG ATTGGAAAGCGTTCATCACC	205	Woodford et al. (2006)

508

bp: base pairs

509

510 **Table 2: Specific thermocycling conditions for ESBL-encoding genes**

511

Target	Denaturation	Hybridization
	°C (time)	°C (time)
<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	94 (1 min)	50 (30 s)
<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	94 (30 s)	57.5 (30 s)
<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	94 (30 s)	60 (30 s)
<i>bla</i> <sub>CTX-M-1, 2, 8, and 9 groups</sub> (multiplex)	94 (30 s)	57.5 (40 s)

512

°C: degrees Celsius





<i>bla<sub>SHV</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	5	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7
<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>SHV</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	20	2	5	3	-	-	5	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38	
<i>bla<sub>CTX-M-NG</sub> + bla<sub>SHV</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	
<i>bla<sub>CTX-M-1g</sub> + bla<sub>SHV</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	11	-	5	3	-	-	5	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26		
<i>bla<sub>CTX-M-2g</sub> + bla<sub>SHV</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1		
<i>bla<sub>CTX-M-8g</sub> + bla<sub>SHV</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4		
<i>bla<sub>CTX-M-9g</sub> + bla<sub>SHV</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4		
<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>	18	2	5	-	1	-	4	-	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	37		
<i>bla<sub>CTX-M-NG</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>	6	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9		
<i>bla<sub>CTX-M-1g</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>	4	-	4	-	-	-	4	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17		
<i>bla<sub>CTX-M-2g</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1		
<i>bla<sub>CTX-M-9g</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>	8	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10		
<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	5	-	-	1	5	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13		
<i>bla<sub>CTX-M-NG</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2		
<i>bla<sub>CTX-M-1g</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	3	-	1	-	2	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7		
<i>bla<sub>CTX-M-2g</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2			
<i>bla<sub>CTX-M-8g</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1			
<i>bla<sub>CTX-M-9g</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1			

514 *bla<sub>CTX-M-NG</sub>*: negative isolates for the *bla<sub>CTX-M-1g</sub>*, *bla<sub>CTX-M-2g</sub>*, *bla<sub>CTX-M-8g</sub>* and *bla<sub>CTX-9g</sub>* subgroups; C: Cat; D: Dog; DDST: Double disk Synergy Test; ESBL:  
 515 Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases; NFGNB: Non-glucose fermenting Gram-negative bacilli.  
 516

Table 4: Phenotypic and genotypic profiles of isolates derived from companion animals and their respective owners

Identification	Collection date	MO	SP	CM	AST		Phenotypic screening	Genotypic profile
					CEPH	CARB	ESBL-DDST	
P93	12/05/2019	<i>E. coli</i>	D	UR	R	S	P	<i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
<b>H1-P93</b>	22/01/2020	<i>P. aeruginosa</i>	H	RE	S	S	N	N
P98	17/05/2019	<i>Klebsiella</i> spp.	D	UR	R	I	P	<i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
<b>H1-P98</b>	18/07/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	N
<b>H2-P98</b>	18/07/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	N
P99	10/05/2019	<i>E. cloacae</i>	D	SC	R	S	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
<b>H1-P99</b>	16/07/2019	<i>E. cloacae</i>	H	RE	I	S	N	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P108	05/06/2019	<i>P. aeruginosa</i>	D	OT	I	S	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-NG</sub>
<b>H1-P108-1</b>	20/08/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	N
<b>H1-P108-2</b>	20/08/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	N
P110	04/06/2019	<i>E. coli</i>	C	NA	I	S	N	N
<b>H1-P110</b>	02/11/2019	<i>Pseudomonas</i> spp.	H	RE	S	S	N	N
P112	20/06/2019	<i>E. cloacae</i>	D	BO	R	R	R	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
<b>H1-P112</b>	06/12/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	N
<b>H2-P112</b>	06/12/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	<i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
<b>H3-P112</b>	06/12/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	<i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
<b>H4-P112</b>	06/12/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	N
P116	17/06/2019	<i>Pseudomonas</i> spp.	D	UR	S	S	P	N
<b>H1-P116-1</b>	27/07/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	N
<b>H1-P116-2</b>	27/07/2019	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	S	S	N	N
<b>H2-P116-1</b>	27/07/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
<b>H2-P116-2</b>	27/07/2019	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	S	S	N	N
P117-P9	08/07/2019	<i>P. aeruginosa</i>	D	NA	I	S	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-NG</sub>

P118-P9	08/07/2019	<i>E. coli</i>	D	UR	R	S	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-NG</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P119-P9	08/07/2019	<i>E. coli</i>	D	UR	R	S	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P120-P9	08/07/2019	<i>E. coli</i>	D	UR	R	S	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-NG</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P121-P9	08/07/2019	<i>E. coli</i>	D	UR	R	S	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P122-P9	08/07/2019	<i>E. coli</i>	D	UR	R	S	P	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P123-P9	08/07/2019	<i>K. pneumoniae</i>	D	UR	I	S	N	N
P124-P9	08/07/2019	<i>K. pneumoniae</i>	C	NA	R	S	P	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P125-P9	08/07/2019	<i>K. pneumoniae</i>	D	UR	R	S	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub>
<b>H1-P117-125-P9</b>	24/01/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	I	S	N	N
<b>H2-P117-125-P9-1</b>	24/01/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>
<b>H2-P117-125-P9-2</b>	24/01/2020	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	S	S	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
<b>H3-P117-125-P9-1</b>	24/01/2020	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	S	S	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-NG</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
<b>H3-P117-125-P9-2</b>	24/01/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	N
<b>H3-P117-125-P9-3</b>	24/01/2020	<i>C. freundii</i>	H	RE	S	S	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub>
<b>H4-P117-125-P9</b>	24/01/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	N
<b>H5-P117-125-P9-1</b>	24/01/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	N
<b>H5-P117-125-P9-2</b>	24/01/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	N
P139	07/08/2019	<i>Proteus spp.</i>	D	UR	R	I	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2g</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
<b>H1-P139-1</b>	08/01/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>
<b>H1-P139-2</b>	08/01/2020	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	S	S	N	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
<b>H2-P139-1</b>	08/01/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	S	S	N	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
<b>H2-P139-2</b>	08/01/2020	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	S	S	N	N
<b>H2-P139-3</b>	08/01/2020	<i>Enterobacter spp.</i>	H	RE	S	S	N	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>
P142	26/08/2019	<i>E. coli</i>	D	UR	R	S	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
<b>H1-P142</b>	22/12/2019	<i>E. coli</i>	H	RE	I	S	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-1g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P168	10/01/2020	<i>E. coli</i>	C	UR	R	S	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
<b>H1-P168</b>	19/03/2020	<i>E. coli</i>	H	RE	R	S	P	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
P175	17/01/2020	<i>E. coli</i>	D	UR	R	S	P	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9g</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>
<b>H1-P175-1</b>	16/02/2019	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	S	S	N	N
<b>H1-P175-2</b>	16/02/2019	<i>P. aeruginosa</i>	H	RE	S	S	N	N

<b>H2-P175</b>	16/02/2019	<i>K. pneumoniae</i>	H	RE	S	S	N	N
----------------	------------	----------------------	---	----	---	---	---	---

518 AST: Antimicrobial susceptibility test; *bla*<sub>CTX-M-NG</sub>: negative isolates for *bla*<sub>CTX-M-1g</sub>, *bla*<sub>CTX-M-2g</sub>, *bla*<sub>CTX-M-8g</sub> and *bla*<sub>CTX-9g</sub> subgroups; BO: Bone  
519 material; CM: Clinical Material; C: Cat; CARB: Carbapenemases; CEPH: Cephalosporins; D: Dog; DDST: Double-disk Synergy Test; ESBL:  
520 Extended spectrum  $\beta$ -lactamases, H: Human; I: Intermediate; MO: Microorganism; N: Negative; NA: Nasal secretion; OT: Otological Swab; P:  
521 Positive; R: Resistant; RE: Rectal Swab; SP: Species; S: Susceptible; SC: Spinal cord; UR: Urine.

522

523

524

## ANEXOS

### ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DA REGIÃO DE JOINVILLE - FURJ  
UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE



não envolver exposição à outras pessoas durante o procedimento, sendo realizado pelo próprio participante da pesquisa e em sala adequada e reservada no laboratório de Análises Clínicas da Univille. Caso quaisquer incidentes venham a ocorrer, você será direcionado(a) para assistência imediata e completa, no próprio ambulatório da universidade, sob a responsabilidade da pesquisadora, sem nenhum custo a você ou outras pessoas.

Seu nome será mantido sob sigilo absoluto e sua amostra será apenas identificada por codificação definida exclusivamente para a pesquisa, para garantir a confidencialidade dos seus dados. Os resultados desse estudo serão apresentados por escrito ou oralmente em congressos e revistas científicas, sem que os nomes dos(as) participantes sejam divulgados.

Você não terá vantagens ou benefícios diretos com essa pesquisa. Por outro lado, não terá qualquer prejuízo. Ainda assim, se houver danos decorrentes da pesquisa, você será indenizado(a).

Sua participação é voluntária (o que significa que você não precisa participar se não quiser) e você terá a liberdade de se recusar a realizar quaisquer procedimentos que não aceite. Você também poderá desistir da pesquisa a qualquer momento, sem que a recusa ou a desistência lhe acarrete qualquer prejuízo. Também terá livre acesso aos resultados do estudo, assim como estão garantidos esclarecimento, antes, durante e após a pesquisa ser finalizada, sobre sua metodologia ou objetivos. É importante saber que não há despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo. Também não haverá compensação financeira (pagamento) relacionada à sua participação.

Você tem garantia de acesso à pesquisadora responsável por essa investigação - Vanessa Cristine Kobs - para esclarecimentos de dúvidas, que poderá ser encontrada no telefone (47) 99658-3000 ou e-mail: [v.kobs@univille.br](mailto:v.kobs@univille.br). A pesquisadora também se disponibiliza para conversa presencial na universidade (Campus Bom Retiro ou Centro), mediante agendamento de data e horário.

A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética em pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Univille, no endereço Rua Paulo Malschitzki, 10, Bairro Zona Industrial, Campus Universitário, CEP 89.219-710 - Joinville/SC, telefone (47) 3461-9235, em horário comercial, de segunda a sexta-feira, ou pelo e-mail: [comitetica@univille.br](mailto:comitetica@univille.br).

Após ser esclarecido(a) sobre as informações da pesquisa, no caso de aceitar fazer parte do estudo, rubrique todas as páginas e assine o consentimento de participação, nesse documento que é impresso em duas vias, sendo que uma via ficará em posse da pesquisadora responsável e a outra via com o(a) participante.

\_\_\_\_\_  
Vanessa Cristine Kobs - Pesquisadora Responsável

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DA REGIÃO DE JOINVILLE - FURJ  
UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE



Consentimento de Participação:

Eu ..... fui informado(a) dos objetivos e concordo voluntariamente em participar da pesquisa intitulada "Investigação da resistência microbiana em bactérias isoladas de animais de companhia e dos respectivos humanos contactantes: uma abordagem "One Health", conforme informações contidas neste TCLE. Fui esclarecido(a) de maneira clara e detalhada e tive tempo suficiente para resolver minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar, se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo e que recebi uma via desse documento.

Joinville, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do(a) participante

## ANEXO B - QUESTIONÁRIO: DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

### Questionário

#### Dados sociodemográficos



**"Investigação da resistência microbiana em bactérias isoladas de animais de companhia e dos respectivos humanos contactantes: uma abordagem *One Health*"**

Este questionário surge no âmbito da coleta de dados para o desenvolvimento do estudo de investigação e é dirigido aos "tutores" - respectivos contactantes dos animais de companhia envolvidos na pesquisa.

Estudos mostraram que bactérias resistentes aos antimicrobianos são frequentemente transmitidas entre tutores e animais de companhia, bem como entre animais e seres humanos ocupacionalmente expostos, podendo ser trocadas por contato direto, via poeira, aerossóis ou alimentos. Entretanto, por ser uma área ainda bastante negligenciada, existem poucos relatos em todo o mundo. Sendo assim, como participante desta pesquisa, gostaríamos que você respondesse as questões desse questionário sociodemográfico para contribuir na coleta de dados que será utilizada na investigação epidemiológica. Garante-se o anonimato de todos os dados descritos.

**1. Qual é seu nome completo?**

**2. Qual é sua idade?**

**3. Qual é seu endereço completo?**

**4. Sexo?**

( ) Feminino ( ) Masculino

**5. Qual seu estado civil?**

( ) Solteiro(a) ( ) Casado(a) ( ) Divorciado(a) ( ) Viúvo(a)

**6. Você possui filhos?**

( ) Não ( ) Sim: Quantos? \_\_\_\_\_

**7. Qual é seu grau de escolaridade?**

( ) Ensino Fundamental - Incompleto ( ) Ensino Fundamental - Completo

( ) Ensino Médio - Incompleto ( ) Ensino Médio - Completo

( ) Ensino Superior - Incompleto ( ) Ensino Superior - Completo

( ) Pós-graduação - Incompleto ( ) Pós-graduação - Completo



**8. Você mora em:**

( ) Casa ( ) Apartamento?

**9. Quantas pessoas moram em sua residência?**

**10. Quantos animais domésticos ("pets") você tem? \_\_\_\_\_**

**11. Você frequentou hospital ou Unidades de Saúde?**

( ) Não ( ) Sim: A quanto tempo atrás? \_\_\_\_\_

**12. Você foi submetido a procedimentos cirúrgicos?**

( ) Não ( ) Sim: Qual(s)? \_\_\_\_\_

**13. Você recebeu tratamento com antibiótico recentemente?**

( ) Não ( ) Sim: Por quanto tempo? \_\_\_\_\_

**14. Seu "pet":**

( ) Vive dentro de casa

( ) Vive fora da sua residência

( ) Divide os mesmos ambientes móveis que você ( tais como camas e sofás)?

**15. Você considera seu "pet" como parte da família?**

( ) Não ( ) Sim

**16. Sobre a alimentação do seu "pet", na sua casa é:**

( ) Ração ( ) Comida caseira ( ) Ambos

**17. Seu "pet" vem apresentando infecções recorrentes?**

( ) Não ( ) Sim: Quais? \_\_\_\_\_

**12. Seu "pet" já foi submetido a algum procedimento cirúrgico?**

( ) Não ( ) Sim: Qual(s)? \_\_\_\_\_

**18. Seu "pet" recebeu tratamento com antimicrobianos recentemente?**

( ) Não ( ) Sim: Qual? \_\_\_\_\_ Por quanto tempo? \_\_\_\_\_

## ANEXO C - INSTRUÇÕES PARA REALIZAÇÃO DE COLETA - SWAB RETAL



UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE - UNIVILLE  
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente  
DOUTORADO  
Doutoranda: Msc. Vanessa Cristine Kobs

### Instruções para realização de coleta – SWAB RETAL

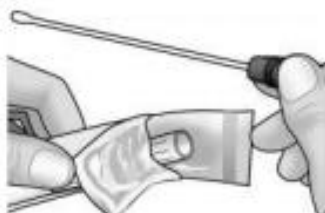
Leia atentamente as instruções contidas no **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**, e **assine as duas cópias** antes da coleta do material (para confirmação do seu aceite à participação nessa pesquisa)!



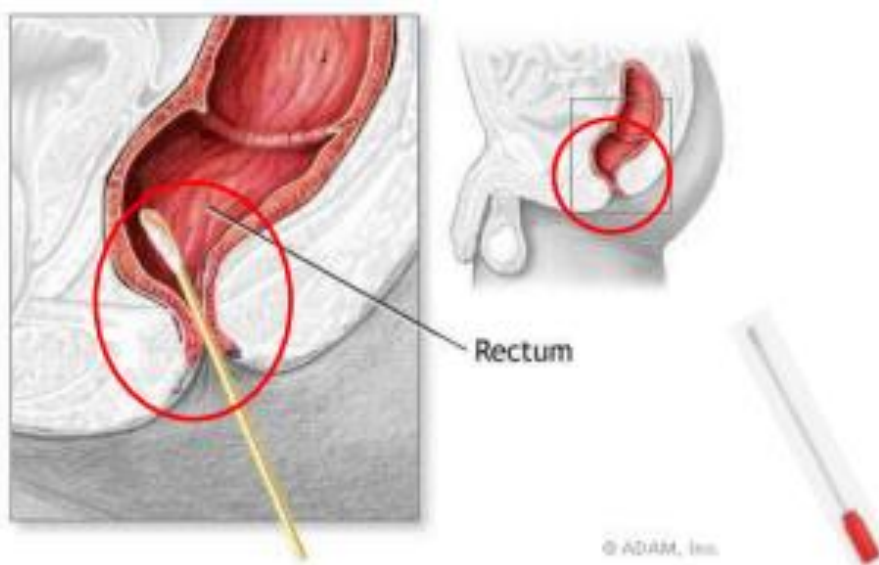
Atenção: Lave bem as mãos **antes e após** a realização da coleta do material!



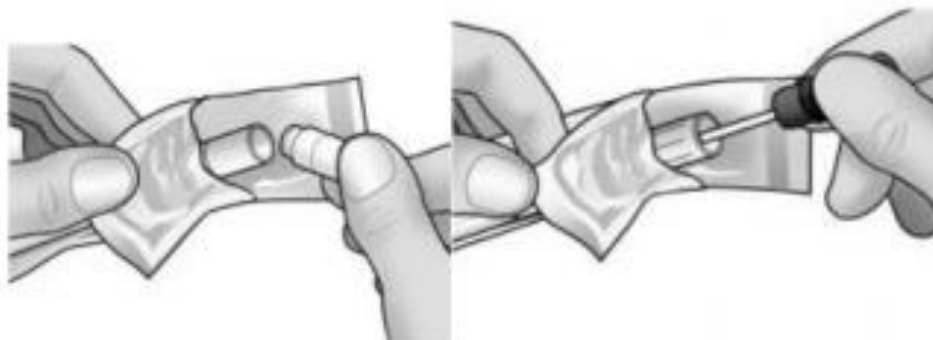
1. Normas de biossegurança: Após a lavagem das mãos, calce as luvas (disponíveis no "Kit para coleta de amostra") para realizar a coleta de seu próprio material.



2. Abra a embalagem e retire o swab (cotonete) pela tampa de plástico e segure na tampa (**plástico**) do swab (cotonete) para coletar a amostra.

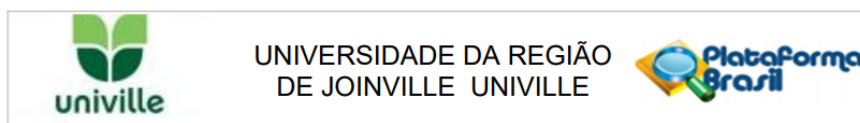


3. Passe a ponta de algodão do swab (cotonete) sobre a região úmida de sua mucosa do reto, na cavidade do ânus (sua região retal - orifício do ânus), introduzindo-o cerca de 1 a 2 cm além do esfíncter anal (músculo localizado na parte terminal do aparelho digestivo que permite a defecação). Cuidadosamente, faça movimentos rotatórios para captura do material.
4. Retire o swab e certificar-se de que existe coloração fecal no algodão.



5. Remova o coletor da cavidade do ânus cuidadosamente e, imediatamente, insira o swab (cotonete) com a amostra dentro do tubo com o gel (meio de cultura), após ter removido a tampa pré-montada do tubo de transporte.

## ANEXO D - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** INVESTIGAÇÃO DA RESISTÊNCIA MICROBIANA EM BACTÉRIAS ISOLADAS DE ANIMAIS DE COMPANHIA E DOS RESPECTIVOS HUMANOS CONTACTANTES: UMA ABORDAGEM ¿ONE HEALTH¿

**Pesquisador:** Vanessa Cristine Kobs

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 08488819.0.0000.5366

**Instituição Proponente:** FUNDACAO EDUCACIONAL DA REGIAO DE JOINVILLE - UNIVILLE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.204.495

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1297482.pdf	21/02/2019 22:00:56		Aceito

**Endereço:** Rua Paulo Malschitzki, n° 10. Bloco B, Sala 119. campus Bom Retiro  
**Bairro:** Zona Industrial **CEP:** 89.219-710  
**UF:** SC **Município:** JOINVILLE  
**Telefone:** (47)3461-9235 **E-mail:** comitetica@univille.br

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PROJETO_VANESSA_CRISTINE_KOBS_PDF.pdf	21/02/2019 21:51:51	Vanessa Cristine Kobs	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DOUTORADO_VANESSA_CRISTINE_KOBS_pdf.pdf	21/02/2019 21:36:54	Vanessa Cristine Kobs	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Projeto_Vanessa_Cristine_Kobs.pdf	21/02/2019 21:36:12	Vanessa Cristine Kobs	Aceito

#### Situação do Parecer:

Aprovado

#### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOINVILLE, 18 de Março de 2019

Assinado por:  
**Marcia Luciane Lange Silveira**  
 (Coordenador(a))

## ANEXO E - TERMO DE ANUÊNCIA



TERMO DE ANUÊNCIA  
DECLARAÇÃO DE INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE

Joinville, 13 de fevereiro de 2019.

Declaramos para os devidos fins que concordamos com os itens citados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que será assinado pelos participantes da pesquisa, clientes de nossa empresa "**Medivet Diagnósticos Veterinários**". Assim, autorizamos a pesquisadora responsável Vanessa Cristine Kobs, docente e pós-graduanda da Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE, a realizar a pesquisa com o título "**Investigação da resistência microbiana em bactérias isoladas de animais de companhia e dos respectivos humanos contactantes: uma abordagem "One Health"**", que tem por objetivo geral "Investigar o perfil epidemiológico, os marcadores moleculares e a relação clonal de bactérias multirresistentes isoladas de animais de companhia e dos humanos expostos em uma mesma região geográfica". Será solicitado aos participantes da pesquisa que, após receber instruções e seguindo todas as normas de biossegurança necessárias, realize a própria coleta do material da sua região retal e/ou nasal com emprego de "swab".

A pesquisadora responsável declara que cumprirá o que determina a Resolução CNS 466/2012 e nós contribuiremos com a pesquisa mencionada sempre que necessário, fornecendo informações. Informamos que nossa empresa poderá a qualquer fase desta pesquisa retirar essa anuência. Também foi, pela pesquisadora acima mencionada, garantido o sigilo e assegurada a privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

Concordamos que os resultados deste estudo poderão ser apresentados por escrito ou oralmente em congressos e/ou revistas científicas, de maneira totalmente anônima em relação aos nomes dos participantes.

Colocamo-nos à disposição para qualquer dúvida que se faça necessária.

Atenciosamente,

**Francisco de Assis de Medeiros**

(CPF: 217.708.249-87)

Conselho de Administração

Medivet Diagnósticos Veterinários/Medeiros Serviços Veterinários

CNPJ: 07.344.612/0001-40

### Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo a Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) a disponibilizar em ambiente digital institucional, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/IBICT) e/ou outras bases de dados científicas, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data 20/12/2021.

1. Identificação do material bibliográfico:  Tese  Dissertação   
Trabalho de Conclusão

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Autor: Vanessa Cristine Kobs

Orientador: Paulo Henrique Condeixa de França Coorientador: -----

Data de Defesa: 30/08/21

Título: Investigação da resistência microbiana em bactérias isoladas de animais de companhia e dos respectivos humanos contactantes: uma abordagem *One Health*

Instituição de Defesa: Universidade da Região de Joinville - Univille

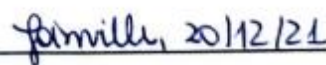
3. Informação de acesso ao documento:

Pode ser liberado para publicação integral  Sim  Não

Havendo concordância com a publicação eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese, dissertação ou relatório técnico.



Assinatura do autor



Local/Data