

**Ketrin Cristina da Silva**

**MONITORAMENTO DOS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA EM *Salmonella*  
spp. E *Escherichia coli* ISOLADAS DE ANIMAIS DE PRODUÇÃO  
AGROPECUÁRIA E ALIMENTOS DERIVADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Microbiologia

Orientador: Prof. Dr. Nilton Lincopan

“Versão Corrigida. Versão original se encontra arquivada no serviço de comunicação do ICB.”

**São Paulo  
2011**

## RESUMO

SILVA, K. C. da. **Monitoramento dos mecanismos de resistência em *Salmonella* spp. e *Escherichia coli* isoladas de animais de produção agropecuária e alimentos derivados.** 2011. 84 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

Enterobactérias são importantes agentes de infecções humanas e veterinárias, de origem zoonótica, alimentar ou nosocomial. *Salmonella* é uma causa comum de gastroenterite associadas a surtos de origem alimentar. *Escherichia coli* integra a microbiota residente do intestino de diferentes espécies animais, podendo produzir infecções intestinais e extra-intestinais. Para ambos agentes, a antibioticoterapia tem sido uma prática comum que tem contribuído para um prognóstico favorável. Assim, a emergência de fenótipos resistentes, tanto na clínica humana e veterinária quanto na agropecuária, constitui uma urgência epidemiológica. O objetivo do presente trabalho foi monitorar os mecanismos de resistência em amostras de *Salmonella* spp. e *E. coli* isoladas de animais de produção agropecuária (aves e suínos) e fontes relacionadas, com ênfase na caracterização da produção de beta-lactamases e resistência a fluoroquinolonas de origem plasmidial. De 2005-2010, isolados de *E. coli* e *Salmonella* foram recuperados de diferentes granjas no Brasil. Os testes de suscetibilidade e determinação da CIM foram realizados de acordo com os padrões estabelecidos pelo CLSI (2009). Fenótipos de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) e AmpC foram detectados por métodos fenotípicos, sendo confirmados pela pesquisa dos genes *bla*<sub>ESBL</sub> e *bla*<sub>AmpC</sub> por PCR. A determinação dos grupos filogenéticos de *E. coli* e a pesquisa de integrons classe 1 e outros genes de resistência também foram realizadas por PCR. A avaliação da clonalidade foi realizada por ERIC-PCR (*E. coli*) ou PFGE (*Salmonella* spp.). Do total de 143 amostras de *Salmonella* spp., 9% (3 *S. Thyphimurium*, 7 *S. Schwarzengrund* e 2 *S. Agona*) eram resistentes a cefalosporinas de amplo espectro pela produção de ESBL do tipo CTX-M-2, prevalecendo dois *clusters* disseminados clonalmente no ciclo de produção avícola. Em *E. coli*, a resistência às cefalosporinas de amplo espectro foi associada com a presença do gene *bla*<sub>CTX-M-2</sub> (n=24), *bla*<sub>CMY-2</sub> (n=2) e *bla*<sub>CTX-M-15</sub> (n=1, novo ST, complexo clonal 206), não existindo relação clonal no ciclo de produção suína. Genes codificando ESBLs do tipo CTX-M foram transferidos para a cepa *E. coli* Top 10, sendo associados a presença de plasmídeos de aproximadamente 24 Kb. Em 5 amostras de *E. coli* (suínos) resistentes a fluoroquinolonas foi confirmada a presença de genes do tipo *qnr*, os quais foram

co-transferidos juntamente com genes *bla*<sub>CTX-M/CMY-2</sub> para *E. coli* Top 10. Dentre as *E. coli* produtoras de CTX-M-2, 46% e 29% dos isolados pertenciam aos grupos de baixa virulência B1 e D, respectivamente. Por outro lado, 25% pertenciam ao grupo D, altamente virulento. A cepa produtora de CTX-M-15 pertencia ao grupo de alta virulência B2, associado a infecções extra-intestinais. A aquisição e disseminação de genes conferindo resistências a cefaloporinas de amplo espectro e quinolonas, em isolados de origem animal, pode ter impacto em saúde pública uma vez que os produtos derivados podem constituir uma fonte potencial para a mobilização de genes de resistência e/ou disseminação de bactérias multirresistentes, demandando estratégias adequadas a fim de fornecer produtos com segurança e qualidade ao consumidor.

**Palavras chave:** Ceftiofur. Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL). AmpC. Resistência bacteriana. *Enterobacteriaceae*. Fluoroquinolonas.

## ABSTRACT

SILVA, K. C. da. **Antimicrobial Resistance Surveillance of *Salmonella* spp. and *Escherichia coli* isolated from food-producing animals and related products.** 2011. 84 p. Masters Thesis (Microbiology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

*Enterobacteriaceae* are important agents of infection to human and animals, being associated with zoonotic, food-borne and nosocomial diseases. *Salmonella* spp. is a major cause of bacterial gastroenteritis most often related to foodborne outbreaks. *Escherichia coli* colonize the gastrointestinal tract of different animal species, producing intestinal and extra-intestinal infections. For both bacterial agents, antibiotic therapy has contributed to favorable outcomes. Thus, the emergence of drug-resistant phenotypes in human and veterinary medicine, and in the animal husbandry has epidemiological significance. The aim of this study was to investigate the resistance mechanisms of *Salmonella* and *E. coli* strains isolated from food-producing animals (poultry and swine) and related sources, with emphasis on beta-lactamase production and plasmid-mediated fluoroquinolone resistance. From 2005-2010, *E. coli* and *Salmonella* strains were recovered from farms in Brazil. Susceptibility profiles and MIC determinations were performed in accordance with CLSI (2009). Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC phenotypes were detected by using phenotypic methods, which were confirmed by PCR screening of *bla*<sub>ESBL</sub> and *bla*<sub>AmpC</sub> genes. Phylogenetic groups of *E. coli*, class 1 integrons and further antimicrobial resistance genes were also screened by PCR. Finally, the clonal relationship was evaluated by ERIC-PCR (*E. coli*) and PFGE (*Salmonella* spp.). Among 143 *Salmonella* spp. strains, 9% strains (3 *S. Thyphimurium*, 7 *S. Schwarzengrund* and 2 *S. Agona*) exhibited resistance to extended-spectrum cephalosporins, which was associated to the presence of the *bla*<sub>CTX-M-2</sub> gene. These strains were clonally related being grouped in two major clusters. On the other hand, resistance to extended-spectrum cephalosporins among clonally unrelated *E. coli* strains from swine was associated to the presence of *bla*<sub>CTX-M-2</sub> (n=24), *bla*<sub>CMY-2</sub> (n=2) and *bla*<sub>CTX-M-15</sub> (n=1, a new ST belonging to the clonal complex 206) genes. CTX-M-like ESBL-encoding genes were successfully transformed into *E. coli* Top10 recipient strain, being associated with the presence of 24Kb-size plasmids. Five *E. coli* strains (from swine) resistant to fluoroquinolones carried *qnr* genes, which were co-transferred along with *bla*<sub>CTX-M/CMY-2</sub>-like genes into *E. coli* Top 10. Forty-six and 29% CTX-M-2-producing *E. coli* strains belonged to low-virulence phylogroups B1 and D, respectively. On the other hand, 25% strains belonged to high-

virulence phylogroup D. The CTX-M-15-producing *E. coli* belonged to the high-virulence phylogenetic group B2, associated to extra-intestinal infections. Acquisition and spread of genes conferring resistance to extended-spectrum cephalosporins and fluoroquinolones among *Salmonella* spp. and *E. coli* strains from food-producing animals is worrisome and it should be considered a public health issue, since related products can constitute a potential source of antimicrobial resistance genes and/or multi-drug resistant bacteria, requiring adequate strategies to offer safe and quality products.

**Key Words:** Ceftiofur. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL). AmpC. Antimicrobial resistance. *Enterobacteriaceae*. Fluoroquinolones.

## 1 INTRODUÇÃO

O agronegócio é fundamental para a economia do Brasil, pois representa cerca de um terço do PIB nacional, contribuindo significativamente para as exportações de *commodities* e produtos agro-industriais (Confederação de Agricultura e Agropecuária do Brasil). O caminho do Brasil na busca da liderança mundial no agronegócio e consolidação dessa atividade depende da ampliação de sua competência para atuar de modo eficiente no controle das cadeias de produção agropecuária, de modo a garantir a qualidade e a segurança dos produtos e das cadeias de produção. O abuso no uso de antimicrobianos tem contribuído com a seleção de resistência em diversas espécies bacterianas. Por outro lado, a resistência bacteriana em patógenos entéricos de origem alimentar tem sido inevitável, sendo uma consequência direta do uso de antimicrobianos em animais produtores de alimentos. Assim, o monitoramento fenotípico e genotípico da resistência bacteriana aos antibióticos em enteropatógenos isolados de animais de criação agropecuária e alimentos derivados é de importância para a proteção da saúde humana e animal e pode auxiliar no estabelecimento de parâmetros mais rígidos quanto ao uso de aditivos nas rações animais como também o uso de antimicrobianos para outras finalidades (preventiva e curativa).

### 1.1 *Salmonella*: veiculação em alimentos e resistência bacteriana

Dentre a família *Enterobacteriaceae*, *Salmonella* spp. tem assumido importância epidemiológica devido ao grande número de surtos e infecções relacionadas ao consumo de água e alimentos contaminados (AMSON; HARACEMIV; MASSON, 2006; BRASIL, 2009; CENTER FOR DISEASE CONTROL, 2010; PERESI et al., 1998). Além disso, a emergência de fenótipos resistentes a antimicrobianos de uso clínico e veterinário tem se tornado um grave problema de saúde pública (ANTUNES; MACHADO; PEIXE, 2006; CALIXTO et al., 2002; CHEN et al., 2004; ETHELBERG et al., 2005; HELMS et al., 2002; OLIVEIR; BRANDELL; TONDO, 2006).

Taxonomicamente, o esquema atual de classificação de *Salmonella* spp. divide o gênero em duas espécies, *Salmonella bongori* e *Salmonella enterica*, essa última subdividida em seis subespécies: *enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtenae* e *indica* (POPOFF;

BOCKEMUHUL; GHEESLING, 2004; POPOFF e MINOR, 2005). No entanto, as salmonelas tem sido comumente reportadas de acordo com a caracterização dos sorotipos.

A sorotipagem baseia-se na variação antigênica dos antígenos somáticos (antígeno O) e flagelares (antígeno H), sendo descritos 2501 sorotipos até o ano de 2004, em sua maioria pertencentes a *Salmonella enterica* subespécie *enterica*. Dessa maneira, *Salmonella enterica* subespécie *enterica* sorotipo Enteritidis tem sido denominada apenas como *Salmonella* Enteritidis, omitindo-se o táxon referente a espécie e subespécie (BRENNER et al., 2000).

Alguns sorotipos são hospedeiro-específico, tais como *Salmonella* Typhi e Paratyphi em primatas; *Salmonella* Dublin em gado e *Salmonella* Choleraesuis em suínos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010), porém, a maioria tem como reservatório uma ampla variedade de espécies animais e podem ser transmitidas ao homem, causando doença de origem zoonótica (TRABULSI et al., 2008; WHO, 2010). Nesse sentido, *Salmonella* Enteritidis e *Salmonella* Typhimurium constituem os sorotipos mais frequentemente relacionados a salmonelose humana (CORTEZ et al., 2006; GLYINN et al., 1998; HUEHN et al., 2010; VAZ et al., 2000).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) divide as patologias causadas pelo gênero *Salmonella* em dois grupos. O primeiro grupo inclui a febre tifóide e as febres entéricas, causadas por *Salmonella* Typhi e *Salmonella* Paratyphi (A, B e C), respectivamente. Já o segundo grupo constitui doenças causadas pelas salmonelas não tifóides, ou seja, enterocolites ou salmoneloses (INTERNATIONAL COMMISSION ON MICROBIOLOGICAL SPECIFICATION FOR FOODS, 2000; TRABULSI et al., 2008). A febre tifóide é uma infecção grave cujos sintomas incluem septicemia, febre alta, diarreia, vômitos e cefaléia, podendo levar a óbito (SHINOHARA et al., 2008; MURRAY et al., 2010). Na febre entérica os sintomas são mais brandos, podendo evoluir para septicemia. Já as infecções causadas por salmonelas não-tifóides são geralmente autolimitadas e não requerem antibioticoterapia. Por outro lado, infecções extraintestinais, como bacteremias e meningites, podem acometer grupos mais sensíveis da população, tais como imunocomprometidos, neonatos e idosos, necessitando de tratamento antimicrobiano (LEE et al., 1994; SIRINAVIN; CHIEMCHANYA; VORACHIT, 2001).

Um ponto de importância epidemiológica é que os indivíduos continuam a excretar a bactéria através das fezes mesmo após o desaparecimento dos sintomas, tornando-se fonte para veiculação contínua do patógeno por via fecal-oral, o que define um estado de portador assintomático (SHINOHARA et al., 2008). De qualquer maneira, a ingestão de alimentos e água contaminados é a principal via de transmissão da bactéria, situando *Salmonella* spp. como o principal agente bacteriano causador de Doença Transmitida por Alimentos (DTAs) tanto em países desenvolvidos quanto subdesenvolvidos (AMSON et al., 2006; BRASIL, 2009; NUNES et al., 2010; WHO, 2010; VALDEZATE et al., 2007).

Nos Estados Unidos, são registrados de 800.000 a 4 milhões de casos de infecção por *Salmonella* spp. anualmente, sendo que aproximadamente 580 casos evoluem para óbito (GLYINN et al., 1998, WHO, 2010). As altas taxas de morbidade são acompanhadas de alto custo em gastos médicos, por exemplo, nos EUA, no ano de 2010, os gastos devido a salmonelose foram de 2,708,292,046 de dólares, gastos os quais derivaram de hospitalizações, medicamentos, consultas médicas e outros gastos (UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE, 2011).

No Brasil, nem todas as unidades federais dispõem de dados concisos de vigilância epidemiológica quanto a Doenças Transmitidas por Alimentos. Porém, a Secretaria de Vigilância em Saúde afirma terem ocorrido 1275 surtos por *Salmonella* no período de 1999 a 2008, correspondendo a 42,9% do total de surtos de Doenças Transmitidas por Alimentos no país (BRASIL, 2009). No Rio Grande do Sul, de 99 surtos de DTAs notificados no ano 2000, 74 deles foram ocasionados por *Salmonella* spp. (NADVORNY; FIGUEIREIDO; SHIMIDT, 2004). Considerando o estado do Paraná, no período de 1978 até o ano 2000, foram notificados 404 surtos de DTAs envolvendo *Salmonella* spp., correspondendo a 33,8% do total de surtos de DTAs no período considerado (AMSON et al., 2006). Apesar dos números serem altos, é importante salientar que nem sempre é feita a pesquisa para constatação do agente infeccioso, de modo que o número de casos de salmonelose ainda é subnotificado.

Embora água, frutas e verduras contaminadas possam estar envolvidas na transmissão de *Salmonella* spp., e a transmissão por contato direto seja importante no ambiente hospitalar (SHINOHARA et al., 2008), alimentos de origem animal são os principais veículos do agente infeccioso, dentre eles ovos, leite, carnes e produtos derivados (CORTEZ, 2006; NADVORNY; FIGUEIREIDO; SHIMIDT, 2004; RIBEIRO et al., 2007; ROCHA et al.,



2003; SHINOHARA et al., 2008). Nesse sentido, produtos oriundos da cadeia avícola assumem posição de destaque nas toxinfecções alimentares causadas por *Salmonella* spp. (GOUWS e BRÖZ, 2000; HERNÁNDEZ et al., 2002).

A contaminação do produto final depende das condições de manejo e abate das aves. No Brasil, tem sido frequente o isolamento de *Salmonella* spp. em toda a linha de produção avícola, desde ovos, pintos de um dia, aves pré-abate, ambiente de produção, utensílios, abatedouros e produto final. (CALIXTO et al., 2002; CORTEZ et al., 2006; FERNANDES et al., 2009; DIAS DE OLIVEIRA et al., 2005; NUNES et al., 2010; MARTINS et al., 2000; MOREIRA E MORAES, 2002; SANTOS et al., 2000; SILVA e DUARTE, 2002).

Além das características de endemicidade, morbidade e especial dificuldade no controle da disseminação de *Salmonella* spp. que tem preocupado os órgãos de vigilância sanitária, o ponto de urgência clínica e epidemiológica tem sido a emergência de cepas resistentes a antibióticos de diversas classes (BERTRAND et al., 2006; FERNANDES et al., 2009; KIESSLING et al., 2002; MCEWEN e FEDORKA-CRAY, 2002; ORMAN et al., 2002; PEIRANO et al., 2006; THAKUR et al., 2007; VAZ et al., 2010; MOLBAK et al., 1999), especialmente pelo risco potencial de infecções extraintestinais que acometem grupos mais sensíveis da população, assim como, a possibilidade de transferência de genes de resistência à microbiota residente no intestino (MCEWEN e FEDORKA-CRAY, 2002; PESSANHA e GONTIJO FILHO, 2001; PHILLIPS et al., 2004).

Dentre os fatores que favorecem a aquisição de resistência por enterobactérias, destaca-se o uso constante de antimicrobianos na produção animal, seja terapêutica e profilaticamente, ou mesmo como promotores de crescimento (aditivo de ração) (ARAUJO et al., 2007; PALERMO NETO; ALMEIDA, 2006; RUTZ; LIMA, 2001; WATERS et al., 2011). Conseqüentemente, a emergência de resistência aos antibacterianos em *Salmonella* spp. isoladas de carnes e subprodutos tem sido inevitável (CHEN et al., 2004; DECHET et al., 2004; ETHELBERG et al., 2005). De fato, o isolamento de fenótipos multirresistentes (MRs) tem sido bastante documentado em amostras clínicas e na produção de alimentos de origem animal, incluindo o ciclo de produção avícola e suína, além de alimentos derivados (CARRAMIÑANA et al., 2004; FONSECA et al., 2006; GLYINN et al., 2000; KRAULAND et al., 2009; SPRICIGO et al., 2008; TESSMANN et al., 2008). Assim, vários surtos de infecção alimentar por fenótipos MRs têm sido relatados na literatura (DECHET et al., 2004;

ETHELBERG et al., 2005; MCLAUGHLIN et al., 2006; MOLBAK et al., 1999), sendo a principal preocupação a emergência de isolados resistentes a cefalosporinas de amplo espectro e fluoroquinolonas, drogas de escolha no tratamento de salmonelose sistêmica (BERTRAND et al., 2006; GIRAUD et al., 1999).

Como mecanismos de resistência, a aquisição de genes codificadores de beta-lactamases, e transferases modificadoras de aminoglicosídeos e fencóis tem sido associados a fenótipos de MR em *Salmonella* spp. Além disso, a super expressão de bombas de efluxo tem sido descritas como um mecanismo de resistência que reconhece um amplo espectro de antibióticos independente da sua composição química (Figura 1).

De modo geral, as bombas de efluxo constituem complexos protéicos que formam um canal pelo qual o antibiótico é expulso para o ambiente externo, diminuindo sua acumulação no interior da célula bacteriana. Em *Salmonella enterica* já foram descritos nove complexos de bombas de efluxo pertencentes a quatro famílias: *major* facilitator-MF (EmrAB and MdfA); *resistance nodulation division*-RND family (AcrAB, AcrD, AcrEF, MdtABC and MdsAB); *multidrug and toxic compound extrusion*-MATE (MdtK) e *ATP-binding cassette*-ABC (MacAB) (NISHINO; LATIFI; GROISMAN., 2006; HORIYAMA et al., 2010) (Figura 1).

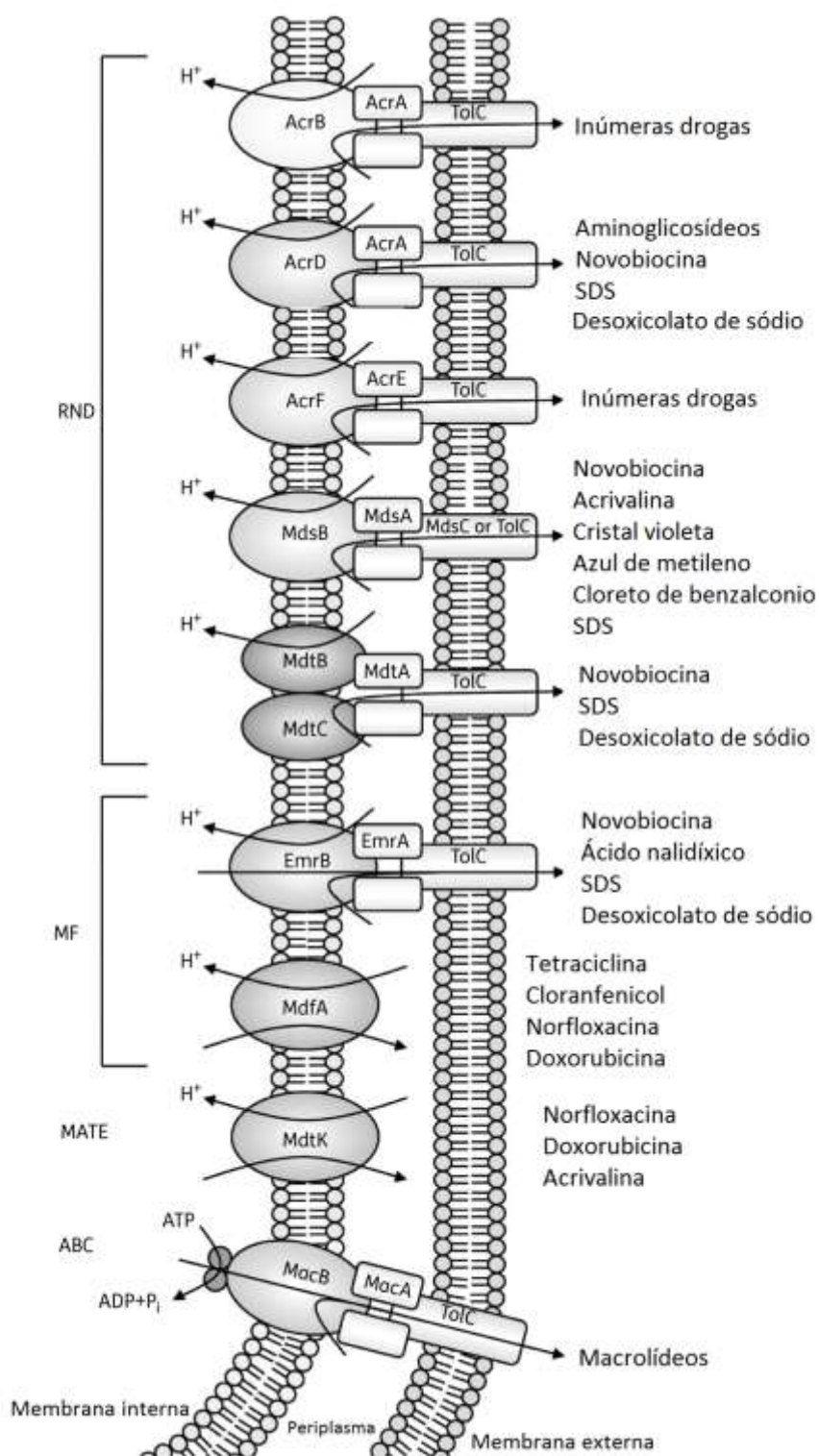


Figura 1. Sistemas de bombas de efluxo já descritos em *Salmonella enterica*

Fonte: Modificado de Horiyama et al., 2010.

## 1.2 *Escherichia coli*: importância na cadeia de produção animal

Uma das maiores dificuldades no manejo da produção animal é o controle das infecções, responsáveis por inúmeras perdas e aumento do custo de produção decorrente da administração de antibióticos. Nesse cenário, *Escherichia coli* ocupa posição de destaque, uma vez que coloniza o intestino de diversas espécies animais (QUINN et al., 2005). A colonização do trato intestinal de mamíferos ocorre logo após o nascimento e persiste durante toda a vida, podendo desenvolver-se um estado patológico com sintomas e prognóstico dependentes do grau de patogenicidade da linhagem de *E. coli* (patótipo) e da pré-disposição do hospedeiro, instaurando-se doenças intestinais e/ou extra-intestinais, tais como, diarreias, meningite, septicemia, síndrome hemolítica urêmica e infecções urinárias.

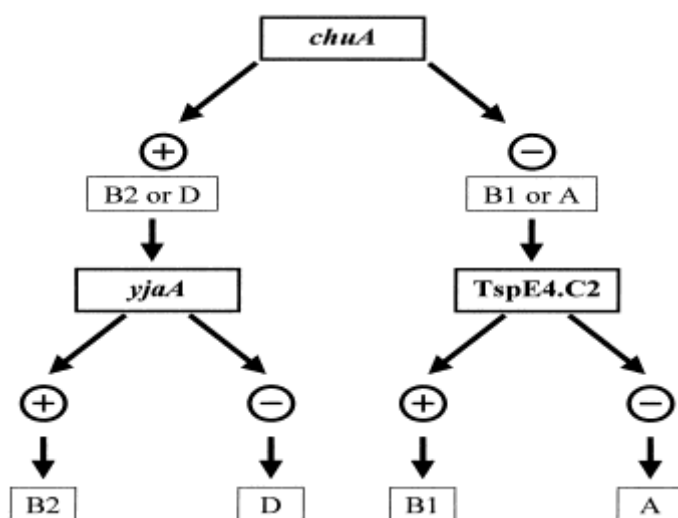
Sob esse aspecto, *E. coli* enterotoxigênica (ETEC) é o principal agente bacteriano associado à diarreia em suínos, especialmente nos períodos neonatal e imediatamente posterior ao desmame de leitões (COSTA et al., 2006). A ETEC adere ao epitélio intestinal, produzindo enterotoxinas que ocasionam um desequilíbrio eletrolítico no intestino delgado, resultando em diarreia secretora (KARCH; MELLMANN; BIELASZEWSKA, 2009; MARQUARDT et al., 1999).

Em aves, APEC é um termo geral utilizado comumente para designar as linhagens de *E. coli* isoladas de colibacilose aviar, podendo ser a causa de inúmeros quadros patológicos, incluindo infecção do trato respiratório, septicemia, síndrome da cabeça inchada e enterites, sendo responsável por inúmeras perdas econômicas na produção avícola (CAMPOS, 2008; NAKAZATO et al., 2009).

Além de ETEC, são descritos outros patótipos de *E. coli*, os quais variam em fatores de virulência e patogenicidade, sendo eles: *E. coli* enteropatogênica (EPEC), *E. coli* enteroinvasora (EIEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* de aderência difusa (DAEC) e *E. coli* produtora de toxina Shiga (STEC), que inclui o subgrupo EHEC (*E. coli* enterohemorrágica) (MURRAY et al., 2010; QUINN et al., 2005). Dentre estas categorias, as STEC destacam-se devido ao seu potencial zoonótico emergente (BRANDT et al., 2001) e também pela gravidade do quadro patológico causado por esse patótipo, que inclui a síndrome hemolítica urêmica, caracterizada por insuficiência renal, anemia hemolítica e trombocitopenia (BRANDT et al., 2001; MURRAY et al., 2010; KARCH; MELLMANN; BIELASZEWSKA, 2009).

A análise filogenética tem demonstrado que as linhagens de *E. coli* podem ainda ser agrupadas em quatro principais grupos (A, B1, B2 e D), sendo que a maioria das linhagens

capazes de produzir infecção extraintestinal pertencem ao grupo B2 e, em menor escala, ao grupo D, considerados de alta virulência. Por outro lado, linhagens comensais pertencem aos grupos A e B1, de baixa virulência. Assim, para identificar esses diferentes grupos filogenéticos, Clermont et al. (2000) desenvolveram um método rápido baseado na identificação de três genes: *chuA*, *yjaA* e *TspE4.C2* (Figura 2).



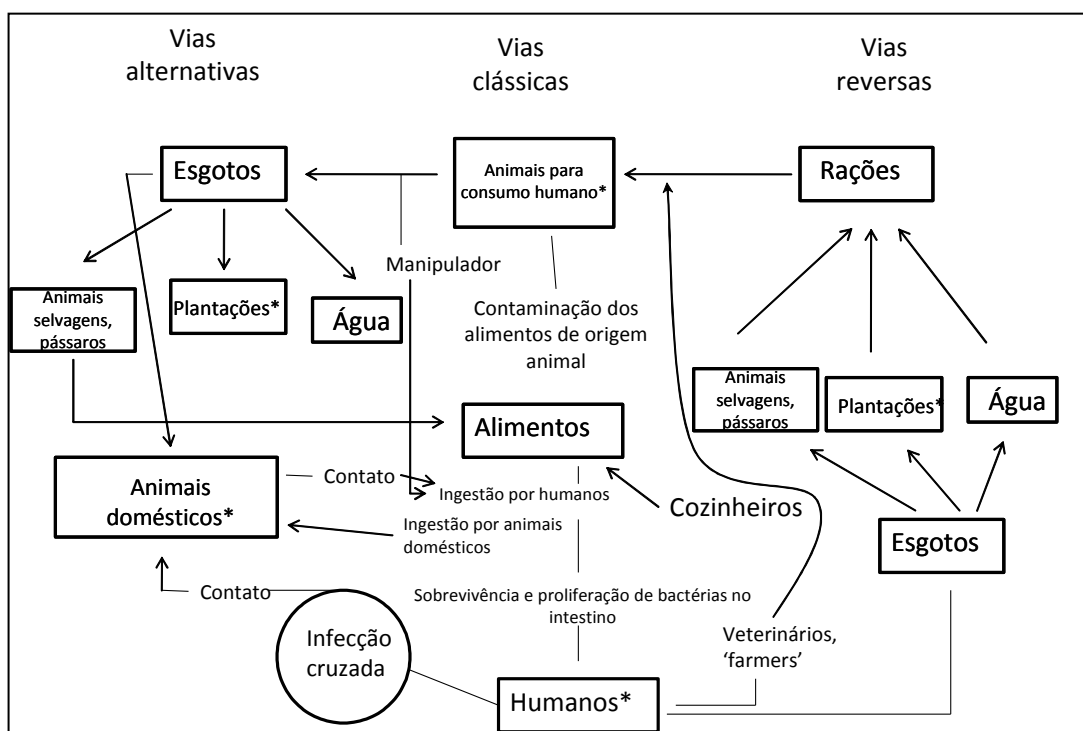
**Figura 2. Esquema utilizado para a determinação dos grupos filogenéticos de *E. coli* baseado na amplificação dos genes *chuA*, *yjaA* e *TspE4.C2* proposto por Clermont et al. (2000)**

Além de sua importância na produção animal, *E. coli* é o principal agente associado a infecções do trato urinário de origem nosocomial e comunitária, de maneira que fenótipos de *E. coli* resistentes a antibióticos tem sido um fator preocupante saúde pública, especialmente devido à produção de beta-lactamases e determinantes de resistência a quinolonas mediada por plasmídeos.

### 1.3 Epidemiologia da resistência aos antibióticos: fatores clínicos e ambientais

Enteropatógenos são comumente veiculados pelo consumo de água e alimentos contaminados. Nesse cenário, os alimentos de origem animal assumem importância primordial, especialmente quando a sua preparação não é feita de maneira adequada. Por

outro lado, o uso indiscriminado de antibióticos na produção agropecuária e na clínica humana e veterinária tem contribuído com a emergência e disseminação de bactérias MRs com potencial para colonizar o trato intestinal de diversas espécies de animais por diferentes vias, sendo que no caso de infecção endógena a falha terapêutica é um fator a ser considerado (Figura 3). Assim, vários países tem restringido o uso de antibióticos como promotores de crescimento na produção animal, seja por resguardar a inocuidade dos alimentos, seja pela pressão exercida por mercados importadores exigentes. Sob esse ponto de vista, a Europa banuiu o uso de antibióticos como promotor de crescimento na produção animal e tem monitorado a ocorrência de fenótipos resistentes em produtos de origem animal importados de outros continentes (CASEWELL et al., 2003; WARREN et al., 2008). Com relação ao Brasil, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento é o órgão responsável por padronizar o uso dos promotores de crescimento na produção animal, restringindo o uso de algumas classes antimicrobianas (Tabela 1).



**Figura 3. Algumas vias de transmissão de patógenos ou microbiota entre animais, ecossistemas e seres humanos. \*Administração de antimicrobianos**  
 Fonte: Adaptado de Phillips et al., 2004

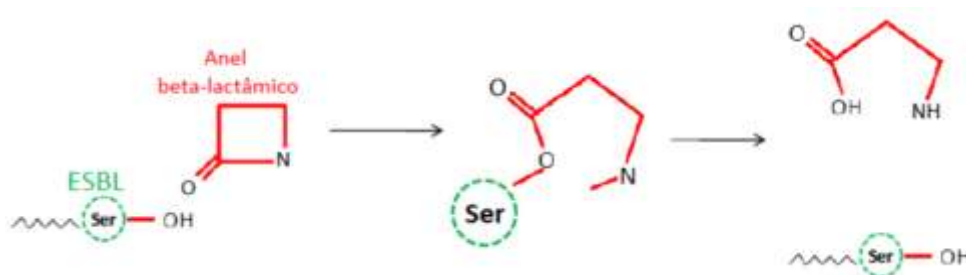
**Tabela 1** - Lista dos aditivos proibidos na alimentação animal e legislação correspondente

| Aditivo   | Legislação                         |
|---|------------------------------------|
| Avoparcina  | Of. Circular DFPA N° 047/98        |
| Cloranfenicol e Nitrofuranos                      | Instrução Normativa 09, 27/06/2003 |
| Arsenicais e antimoniais                          | Portaria 31, 29/01/2002            |
| Penicilina, tetraciclina, sulfonamidas sistêmicas | Portaria 193, 12/05/1998           |
| Olaquinox   | Instrução Normativa 11, 24/11/2004 |
| Violeta de Genciana                               | Instrução Normativa 34, 13/09/2007 |
| Carbadox  | Instrução Normativa 35, 14/11/2005 |
| Anabolizantes para bovinos                        | Instrução Normativa 10, 27/04/2001 |
| Hormônios como aditivos alimentar em aves         | Instrução Normativa 17, 18/06/2004 |

Fonte: BRASIL, 2011.

### 1.3.1 Resistência mediada por Beta-lactamases

A produção de beta-lactamases constitui o principal mecanismo associado à resistência aos antibióticos beta-lactâmicos: penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenens (Figura 4). Essas enzimas são diversas em estrutura e preferência de substrato e, diante da multiplicidade de beta-lactamases descritas, existem dois esquemas de classificação.



**Figura 4. Mecanismo de hidrólise de antibiótico beta-lactâmico por ESBL.** A enzima associa-se não covalentemente ao anel beta-lactâmico. O anel é então atacado pela hidroxila livre do lado do sítio ativo do resíduo de serina, resultando na formação de um grupo acil-éster. A hidrólise finalmente libera a enzima ativa e o antibiótico hidrolisado inativo, formando-se água e ácido penicilóico. Ser, serina.

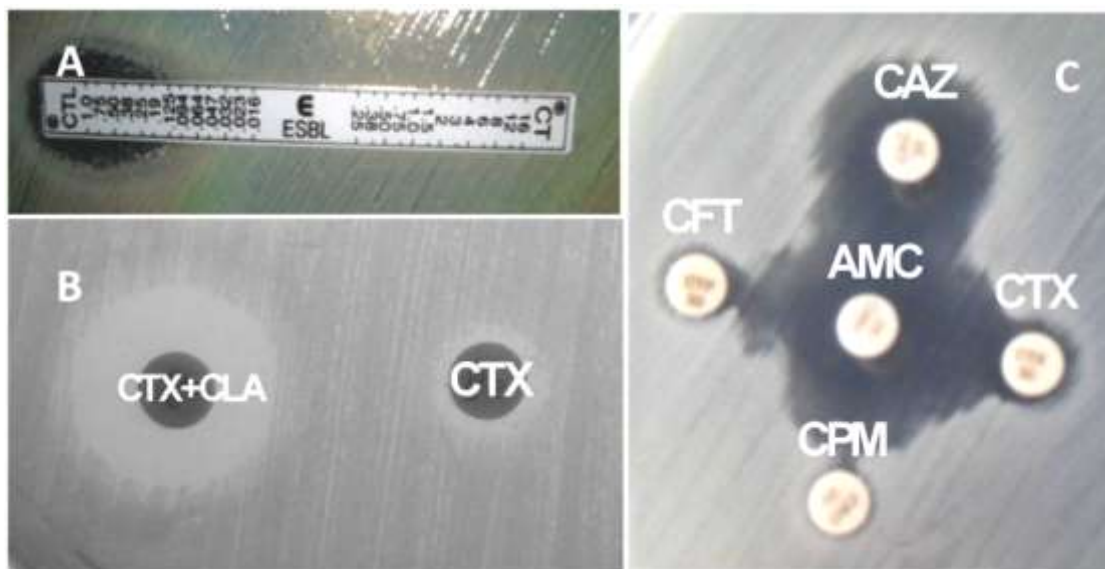
O esquema proposto por Bush-Jacoby-Medeiros se baseia na preferência de substrato da enzima e inativação frente a inibidores específicos (BUSH, 1995; BUSH e JACOBY, 2010). Nessa classificação, as ESBL pertencem ao grupo 2be (enzimas do tipo TEM, SHV e CTX-M) ou grupo 2d (ESBL do tipo OXA). Já o esquema de classificação de Ambler considera a similaridade entre a cadeia de aminoácidos das enzimas, agrupando-as em quatro tipos: A, B, C e D; de modo que as enzimas do tipo ESBL pertencem à classe A de Ambler, exceto aquelas da família OXA, as quais pertencem à classe D. Atualmente, são descritas 203 enzimas do tipo OXA, das quais algumas são classificadas como ESBL: OXA-11, OXA-14, OXA-15, OXA-16, OXA-17, OXA-19, OXA-28, OXA-32, OXA-34, OXA-35, OXA-36, OXA-53, OXA-141, OXA-142, OXA-145, OXA-147 e OXA-161 (BUSH e JACOBY, 2011). De qualquer maneira, as enzimas pertencentes às classes A e D são reconhecidas por possuírem um resíduo de serina em seu sítio ativo.

Outro grupo de enzimas com sítio ativo de serina e capazes de hidrolisar cefalosporinas são as beta-lactamases do tipo AmpC, as quais são resistentes aos inibidores clavulanato, sulbactam e tazobactam e, portanto, não são classificadas como ESBL. Essas enzimas podem ser cromossomais ou plasmidiais, e pertencem ao grupo 1 na classificação de Bush-Jacoby-Medeiros e ao grupo C na classificação de Ambler (JACOBY, 2009).

Os métodos para identificação fenotípica de ESBL incluem a utilização de fitas comerciais de E-test ESBL (AB Biodisk, Solna, Sweden), no qual a queda de pelo menos três vezes na Concentração Inibitória Mínima do antibiótico quando o mesmo é associado a um inibidor indica a produção de ESBL (FERNANDES et al., 2009; HARADA et al., 2008). Outro método é o teste de aproximação de discos (sigla em inglês, DDST), no qual discos de cefalosporinas são colocadas a 30 mm de distância de disco com inibidor (clavulanato, tazobactam, sulbactam), havendo sinergismo entre os substratos e o inibidor, a produção de ESBL é confirmada (RADICE et al., 2002). A zona de sinergismo é comumente denominada de “zona fantasma” (Figura 5). Geralmente, utilizam-se várias cefalosporinas no teste, incluindo cefotaxima, ceftazidima, cefoxitina e cefepime. Quando há resistência à cefoxitina e ao inibidor e sensibilidade a cefepime, infere-se a produção de AmpC. Nesse caso, é preciso um pouco de cautela, uma vez que a resistência à cefoxitina pode ser mediada por outros mecanismos, tais como bombas de efluxo, perda da expressão de porinas e produção de determinadas carbapenemases (JACOBY, 2009). O teste do disco combinado também é uma



alternativa para a triagem de ESBL. Nesse teste, quando há uma diferença de 5 mm do diâmetro do halo de inibição entre o disco de cefalosporina e seu respectivo disco combinado com inibidor infere-se a produção de ESBL (CARTER et al., 2000).



**Figura 5. Métodos fenotípicos para detecção de beta-lactamases de amplo espectro**

#### **1.3.1.1 ESBL: histórico**

A primeira beta-lactamase codificada por elemento genético móvel foi identificada em *Escherichia coli* isolada de um paciente chamado Temoniera, o qual originou o nome da enzima, TEM-1 (DATTA e KONTOMICHALOU, 1965). A localização em plasmídeos e transposons de TEM-1 possibilitou sua disseminação por transferência horizontal, além de outras espécies de *Enterobacteriaceae*, em *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza* e *Neisseria gonorrhoeae* (PELLEGRINO et al., 2002; RADICE et al., 2002). Da mesma maneira, SHV-1 tornou-se mundialmente disseminada.

Devido a prevalência e disseminação das beta-lactamases, as cefalosporinas de terceira geração foram introduzidas na prática médica na década de 1980, tendo estrutura molecular resistente à ação das enzimas descritas até então. Porém, a pressão seletiva exercida pelo uso intensivo dessas novas drogas ocasionou a emergência de cefalosporinas com espectro de atividade estendido, de modo que em 1983 foi feita a primeira descrição de uma ESBL, denominada SHV-2 por diferir em apenas um aminoácido da enzima SHV-1 (KNOTHE,

1983). Na América Latina, a primeira descrição de ESBL foi feita no Chile, sendo reportada a presença de SHV-5 em *K. pneumoniae* (GUTMANN et al., 1989).

Já em 1990, Bauerfeind reportou na Alemanha a produção de uma cefalosporinase não pertencente às famílias TEM ou SHV, denominada de CTX-M-1 (BAUERNFEIND, 1990), idêntica à enzima MEN-1, identificada na França (BAUERNFEIND, 1996; BERNARD et al., 1992). No mesmo período, vários relatos da enzima CTX-M-2 ocorreram na Argentina (BAUERFEIND, 1990, 1992; QUINTEIROS et al., 2003). Posteriormente, o sequenciamento do gene codificador da enzima FEC-1 (número de acesso no Genbank AB098539) descrita no Japão em 1986 demonstrou sua similaridade com outras enzimas do tipo CTX-M (MARTINS et al., 2007), sendo esta a primeira descrição de enzima do tipo CTX-M (QUINTEIROS et al., 2003). Desde então, as enzimas da família CTX-M disseminaram-se de forma acelerada nos cinco continentes, sendo que dados presentes na literatura sugerem que elas se tornaram mais prevalentes que as enzimas do tipo TEM e SHV. No Brasil, a primeira enzima do tipo CTX-M foi identificada na década de 1990 (BONNET et al., 2000).

Outras famílias de ESBL tem sido identificadas em menor número: PER, GES, VEB, BES, TLA, SFO e IBC (BUSH e JACOBY, 2011; RADICE et al., 2002).

#### **1.3.1.1.1 ESBL no Brasil**

As beta-lactamases de espectro estendido tornaram-se o principal problema de saúde pública no que diz respeito às infecções nosocomiais e comunitárias por membros da família *Enterobacteriaceae*, detacando-se a rápida disseminação dessas enzimas e o surgimento constante de novas variantes. No Brasil, a produção de ESBL em *Enterobacteriaceae* também é alarmante, uma vez que variantes do tipo TEM, SHV, CTX-M, OXA, BES, GES e VEB tem sido descritas (Figura 6).

Infelizmente, não existem programas de vigilância de abrangência nacional no que diz respeito a resistência bacteriana e seus mecanismos, sendo difícil estimar a proporção de produtores de ESBL na federação.

Por outro lado, as enzimas pertencentes à família CTX-M tem sido predominantes na América do Sul, assim como na Espanha e leste europeu (MINARINI et al., 2009; QUINTEIROS et al., 2003; VILLEGAS et al., 2011). Dessa maneira, segundo o número crescente de descrições dessas enzimas no Brasil, infere-se que variantes do tipo CTX-M também sejam predominantes no país em comparação às enzimas do tipo TEM e SHV, prevalentes na América do Norte e oeste europeu, respectivamente (MINARINI, 2009). Ainda dentro da família CTX-M, as beta-lactamases mais frequentemente isoladas em território brasileiro incluem os grupos CTX-M-2, CTX-M-8 e CTX-M-9 (BONNET et al., 2000; CLIMACO et al., 2010; FERNANDES et al., 2009; GARCIA et al., 2008; OLIVEIRA et al., 2009; PICÃO et al., 2010).

Com relação à família *Enterobacteriaceae*, o isolamento de ESBL tem sido descrito em diversos patógenos de origem hospitalar e comunitária, incluindo *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis* e *Serratia marcescens* (BONNET et al., 2000; CASSETARI et al., 2009; CERGOLE-NOVELLA et al., 2010; CLIMACO et al., 2010; CORKILL et al., 2001 ; MINARINI et al., 2008; MURLEY et al., 2004 ; TOLLENTINO et al., 2011) . Porém, o ponto de urgência clínica tem sido a alta prevalência de ESBL em *Klebsiella* e *Escherichia coli*, os principais enteropatógenos associados a infecções relacionadas a assistência a saúde (IRAS). Além disso, a promiscuidade de plasmídeos carregando genes *bla*<sub>ESBL</sub> tem sido retratada na identificação de isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* carregando enzimas do tipo CTX-M-2 em integron de classe 1 (PICÃO et al., 2010).

#### **1.4 Resistência a quinolonas**

No ano de 1962 foi introduzida na clínica médica a primeira quinolona, o ácido nalidíxico. Em meados da década de 80, foi lançada a ciprofloxacina, a primeira fluoroquinolona com amplo espectro de atividade, desde então, surgiram outras quinolonas, cuja adição de flúor tornava a molécula mais estável e com maior espectro de atividade.

Atualmente, as quinolonas são drogas usadas largamente na clínica médica e em medicina veterinária para controlar infecções por Gram-negativos (CATTOIR V, NORDMANN, 2009). Na clínica médica constituem uma alternativa no tratamento de diversas infecções, incluindo infecções extra-intestinais por *Escherichia coli* e *Salmonella*

spp., além de serem drogas de escolha na antibioticoterapia de isolados produtores de ESBL. Em medicina veterinária, o ácido nalidíxico e a enrofloxacin são amplamente utilizados para controlar a presença de agentes bacterianos na produção animal, especialmente *Escherichia coli*, um dos principais patógenos em aves e suínos (PHILIPS et al., 2004).

As quinolonas associam-se as enzimas DNA gyrase e Topoisomerase IV, impedindo o enovelamento da molécula de DNA, tendo efeito bactericida. Originalmente, mutações acumuladas no sítio ativos das enzimas DNA gyrase e Topoisomerase IV constituíam o principal mecanismo de resistência as quinolonas (JACOBY, 2005). Em 1998 genes do tipo *qnr* foram descobertos, os quais codificam pentapeptídeos repetidos que protegem a enzima DNA gyrase da ação dos antibióticos, ligando-se ao sítio ativo da enzima em vez do DNA. Essa ligação entre proteínas do tipo Qnr e a enzima DNA gyrase ocorre independentemente do complexo enzima-DNA, DNA livre ou concentração de quinolonas (ROBICSEK, JACOBY, HOOPER, 2006). Os genes *qnr* agrupam cinco famílias: *qnrA*, *qnrS*, *qnrB*, *qnrC* e *qnrD*.

Considerando a origem dos genes *qnr*, acredita-se que *Shewanella algae* seja o reservatório de genes do tipo *qnrA*, pois foram encontrados variantes desses genes em seu cromossomo, além disso, proteínas de pentapeptídeos repetidos com 40 a 67% de similaridade com *qnrA* foram identificadas em outras espécies de *Shewanellai* (NORDMANN e POIREL, 2005). Os genes *qnrB* foram identificados em espécies bacterianas marinhas e os genes *qnrS* também tem sido encontrados em microorganismos aquáticos, tais como *Aeromonas* spp. (POIREL et al., 2008) A integração dos genes *qnr* em diferentes plasmídeos proporcionou a rápida disseminação desse mecanismo de resistência a quinolonas (POIREL; CATTOIR; NORDMANN, 2006).

Além dos genes *qnr*, a resistência a quinolonas mediada por plasmídeos (PMQR) pode ser devido a presença do gene *aac6Ib-cr*, um variante do gene *aac6Ib*, que leva a acetilação das moléculas de fluoroquinolonas, tornando-as inativas (NORDMANN e POIREL, 2005; PARK, C. H. et al., 2006). Outros mecanismos também podem estar envolvidos na resistência a quinolonas, tais como superexpressão de bombas de efluxo e perda da expressão de porinas (JACOBY, 2005; LUNN et al. 2010; NORDMANN e POIREL, 2005).

## 5 CONCLUSÕES

- Cepas de *Salmonella* spp. isoladas de ambientes de produção avícola, produtos relacionados, e de amostras de fezes coletadas em suínos, apresentaram altas taxas de resistência a antimicrobianos de uso clínico e veterinário;
- Dentre 47 cepas de *Salmonella* spp. e *E. coli* resistentes a fluoroquinolonas, 31 apresentavam co-resistência a cefalosporinas de amplo espectro, caracterizando fenótipos MRs;
- Considerando os genes de resistência a tetraciclina, *tetA* e *tetB* foram os mais frequentes, tanto nos isolados de origem suína quanto aviária. Os genes *sul1* e *sul2* foram comumente identificados nos isolados resistentes a sulfas, especialmente suínos. Já a resistência aos aminoglicosídeos pode ser atribuída principalmente à presença dos genes *aadA1* e *aadA*;
- No total, 13/143 (9%) cepas de *Salmonella* spp. (avícola/suína) eram produtoras de ESBL do tipo CTX-M-2.
- Dos 27 isolados de *E. coli* suína resistentes ao ceftiofur, 24 (88%) eram produtores de ESBL do tipo CTX-M-2, e um único isolado produzia a enzima CTX-M-15. Já, a produção de AmpC do tipo CMY-2 foi detectada em duas cepas;
- A resistência as fluoroquinolonas nos isolados de *Salmonella* spp. não foi associada com a presença de genes do tipo *qnr* ou *aac6Ib-cr*.
- Dentre os isolados de *E. coli* (suína) produtores de ESBL do tipo CTX-M-2, o grupo filogenético de baixa virulência B1 foi o mais prevalente. Por outro lado a cepa carregando o gene *bla*<sub>CTX-M-15</sub> pertenceu ao grupo filogenético B2, de alta virulência;
- Dentre os isolados de *E. coli* resistentes as fluoroquinolonas, três cepas carregavam o gene *qnrB* e duas cepas carregavam o gene *qnrS*,
- Dentre os isolados de *E. coli* resistentes as fluoroquinolonas, uma das cepas carregando o gene *qnrB* pertenceu ao grupo de alta virulência B2, enquanto que as

demais cepas carregando genes do tipo *qnr* pertenciam aos grupos filogenéticos B1 e A, de baixa virulência;

- Plasmídeos extraídos de *Salmonella enterica* e *E. coli*, contendo genes do tipo *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>CMY-2</sub>, e/ou genes *qnr*, foram transformados com êxito em *E. coli* Top 10.
- Cepas de *Salmonella enterica* produtoras de ESBL do tipo CTX-M-2 foram clonalmente relacionadas, enquanto que, cepas de *E. coli* produtoras de beta-lactamases CTX-M, CMY-2, na presença/ausência de genes *qnr*, apresentaram diversidade clonal;
- A variabilidade genotípica entre isolados de *E. coli* produtores de ESBL do tipo CTX-M, na presença/ausência de genes do tipo *qnr*, sugere que a transferência horizontal mediada por plasmídeos pode ser um evento genético que contribui com a seleção de cepas MR, com impacto clínico e epidemiológico para a medicina humana e veterinária, assim como para o agronegócio;
- A identificação de cepas de *Salmonella enterica*, clonalmente relacionadas, produtoras de ESBL do tipo CTX-M-2, confirma a endemicidade de um fenótipo MR e uma possível fonte de disseminação em comum;

## REFERÊNCIAS\*

- AMATO NETO, V., NICODEMO, A. C.; LOPES, H. V. **Antibióticos na prática Médica**. 6 ed. São Paulo: Sarvier, 2007.
- AMSON, G. V.; HARACEMIV, S. M. C.; MASSON, M. L. Levantamento de dados epidemiológicos relativos à ocorrências/ surtos de doenças transmitidas por alimentos (DTAs) no estado do Paraná – Brasil, no período de 1978 a 2000. **Ciênc. Agrotec.**, v. 30, n. 6, p. 1139-1145, 2006.
- ANGULO, F. J. et al. Origins and consequences of antimicrobial-resistant non-typhoidal *Salmonella*: implications for the use of fluoroquinolones in food animals. **Microb. Drug Resist.**, v. 6, n. 1, p. 77-83, 2000.
- ANTONIO, C. S. et al. High prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the *bla*<sub>OXA-143</sub> gene in Brazilian hospitals. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 55, n. 3, p. 1322-1323, 2011.
- ANTUNES, P.; MACHADO, J.; PEIXE, L. Characterization of antimicrobial resistance and class 1 and 2 integrons in *Salmonella enterica* isolates from different sources in Portugal. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 58, p. 297-304, 2006.
- ARAUJO, J. A. et al. Uso de aditivos na alimentação de aves. **Acta Vet. Bras.**, v. 1, n.3, p. 69-77, 2007.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS EXPORTADORES DE FRANGO. Exportações 2009. São Paulo, 2010. Disponível em: <<http://www.abef.com.br/Estatisticas/MercadoExterno/Atual.php>> Acesso em: 20 jun. 2010.
- BACCARO, M.R., MORENO, A. M., CORRÊA, A., FERREIRA, A. P., CALDERARO, F. F Resistência antimicrobiana de amostras de *Escherichia coli* isoladas de fezes de leitões com diarréia **Arq. Inst. Biol.**, São Paulo, v. 69, n. 2, p. 15-18, 2002.
- BAUERFEIND, A. J. M. et al. A new plasmidic cefotaximase from patients infected with *Salmonella* Typhimurium. **Infection**, v. 20, p. 158-163, 1992.
- BAUERNFEIND, A. J. M. et al. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. **Infection**, v. 18, p. 294-298, 1990.
- BAUERNFEIND, A. J. M. Sequences of  $\beta$ -lactamase genes encoding CTX-M-1 (MEN-1) and CTX-M-2 and relationship of their amino acid sequences with those of other beta-lactamases. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 40, n. 2, p. 509-513, 1996.

\* De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação. Rio de Janeiro, 2002.

BEIRÃO, E. M. et al. Clinical and microbiological characterization of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 15, n. 1, p. 69-73, 2011.

BERNARD, H. et al. A novel plasmid-mediated extended-spectrum  $\beta$ -lactamase not derived from TEM- or SHV-type enzymes. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 29, p. 590–592, 1992.

BERTRAND, S. et al. Clonal emergence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (CTX-M-2)-producing *Salmonella enterica* serovar Virchow isolates with reduced susceptibilities to ciprofloxacin among poultry and humans in Belgium and France (2000 to 2003). **J. Clin. Microbiol.**, v. 44, n. 8, p. 2897-2903, 2006.

BIRBOIM, H. C.; DOLY, J. A rapid alkaline extraction procedure for screening recombinant plasmid DNA. **Nucleic Acids Research**, v. 7, n. 6, p. 1513-1523, 1979.

BONNET, R. et al. A novel CTX-M  $\beta$ -lactamase (CTX-M-8) in cefotaxime-resistant *Enterobacteriaceae* isolated in Brazil. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 44, n. 7, p. 1936-1942, 2000.

BONNET, R. et al. Novel cefotaximase (CTX-M-16) with increased catalytic efficiency due to substitution Asp-240  $\rightarrow$ Gly. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 45, n. 8, p. 2269-2275, 2001.

BRANDT, S. M. et al. Molecular risk assessment and epidemiological typing of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* by using a novel PCR binary typing system. **Appl. Environ. Microbiol.** v.77, n.7, p. 2458-2470, 2011.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Mapa político do Brasil. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/>> Acesso em: 29 mar. 2011.

BRASIL. Ministério Da Agricultura, Pecuária E Abastecimento. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/portal/page/portal/Internet-MAPA/pagina-inicial/animal/qualidade-dos-alimentos/aditivos-proibidos>>. Acesso em: 20 jul. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Análise epidemiológica dos surtos de doenças transmissíveis por alimentos no Brasil. Ministério da saúde. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DTA.pdf>>. Acesso em: 28 fev. 2009.

BRENNER, F. W. et al. *Salmonella* nomenclature. **J. Clin. Microbiol.**, v. 38, n. 7, p. 2465-2467, 2000.

BUSH, K. et al. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 39, n. 6, p. 1211-1233, 1995.



BUSH, K.; JACOBY, G. A. Update functional classification of beta-lactamases. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 54, n. 3, p. 969-976, 2010.

BUSH, K.; JACOBY, G.  **$\beta$ -lactamases classification and amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant enzymes.** 2011. Available from: <<http://www.lahey.org/studies/>>. Acesso em: 03 abr. 2011.

CALIXTO, A. E. R. et al. Prevalência de *Salmonella* e ocorrência de cepas resistentes a antimicrobianos em insumos de rações para aves produzidos por um matadouro-frigorífico com fiscalização permanente, em Goiânia, GO. **Higiene Alimentar**, v. 16, n. 101, p. 56-62, 2002.

CAMPOS, T. A. de et al. Occurrence of virulence-related sequences and phylogenetic analysis of commensal and pathogenic avian *Escherichia coli* strains (APEC) **Pesq. Vet. Bras.**, v. 28, n. 10, p. 533-540, 2008.

CARRAMIÑANA, J. J.; ROTA, C.; AGUSTÍN, I.; HERRERA, A. High prevalence of multiple resistance to antibiotics in *Salmonella* serovars isolated from a poultry slaughterhouse in Spain. **Vet. Microbiol.**, v. 104, n. 1-2, p. 133-139, 2004.

CARTER, M. W. et al. Detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in *Klebsiellae* with the Oxoid combination disk method. **J. Clin. Microbiol.**, v. 38, n. 11, p. 4228-4232, 2000.

CASEWELL, C. F. et al. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. **Mark. J. Ant. Chemother.**, v. 52, p. 159-161, 2003.

CASSETARI, V. C. et al. Risk factors for colonisation of newborn infants during an outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in an intermediate-risk neonatal unit. **J. Hosp. Infec.**, v. 71, p. 340-347, 2009.

CASTANHEIRA, M. et al. First report of plasmid-mediated *qnrA1* in a ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* strain in Latin America. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 51, n. 4, p. 1527-1529, 2007.

CATTOIR V, NORDMANN P. Plasmid-mediated quinolone resistance in gram-negative bacterial species: an update. **Curr. Med. Chem.**, v. 16, n. 8, p. 1028-1046, 2009.

CAVACO, L. M.; AARESTRUP, F. M. Evaluation of Quinolones for Use in Detection of Determinants of Acquired Quinolone Resistance, Including the New Transmissible Resistance Mechanisms *qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, and *aac(6\_)Ib-cr*, in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* and Determinations of Wild-Type Distributions. **J. Clin. Microbiol.**, v. 47, n. 9, p. 2751-2758, 2009.

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

CERGOLE-NOVELLA, M. C. et al. First description of *bla*<sub>CTX-M-14</sub> and *bla*<sub>CTX-M-15</sub>-producing *Escherichia coli* isolates in Brazil. **Microb Drug Resist**, v. 16, n. 3, p. 177-184, 2010.

CHAPMAN P. A. et al. Comparison of culture, PCR and immunoassays for detecting *Escherichia coli* O157 following enrichment culture and immunomagnetic separation performed on naturally contaminated rae meat products. **Int. J. Food Microbiol.** v. 68, p. 11-20, 2001.

CHEN, S. et al. Characterization of Multiple-Antimicrobial-Resistant *Salmonella* Serovars Isolated from Retail Meats. **App. Environ. Microbiol.**, v. 70, n. 1, p. 1-7, 2004.

CLERMONT, O et al. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. **Appl. Environ. Microbiol.**, v. 66, n. 10, p. 4555-4558, 2000.

CLERMONT, O. et al. Rapid detection of the O25b-ST131 clone of *Escherichia coli* encompassing the CTX-M-15-producing strains. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 64, n. 2, p. 274-277, 2009.

CLERMONT, O. et al. The CTX-M-15-producing *Escherichia coli* diffusing clone belongs to a highly virulent B2 phylogenetic subgroup. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 61, n. 5, p. 1024-1028, 2008.

CLIMACO, E. C. et al. CTX-M-producing *Klebsiella* spp. in a Brazilian hospital: what has changed in 6 years? **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 68, p. 186-189, 2010.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Normas de desempenho para testes de sensibilidade a agents antimicrobianos por diluição para crescimento de bactérias aeróbias. 21<sup>st</sup> suplemento informativo. **CLSI document M100-S21**, USA, 2011.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Normas de desempenho para testes de sensibilidade a agents antimicrobianos por diluição para crescimento de bactérias aeróbias. 15<sup>th</sup> suplemento informativo. **CLSI documento M100-S19**. 29(3), USA, 2009.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance Standards for Antimicrobial Disk Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals; Approved Standard-Third Edition. **CLSI Document M31-A3**, USA, 2009.

CORKILL, J. E. et al. SHV-27, a novel cefotaxime-hydrolysing  $\beta$ -lactamase, identified in *Klebsiella pneumoniae* isolates from a Brazilian hospital. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 47, p. 463-465, 2001.

CORTEZ, A. L. L. Disseminação de bactérias dos gêneros *Campylobacter* e *Salmonella* em linhas de abate de aves. 2006. 80 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária)- Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2006.

CORTEZ, A. L. L.; DE CARVALHO, A. C. DE F. B.; IKUNO, A. A.; BURGER, K. P.; VIDAL-MARTINS A. M. C. Resistência antimicrobiana de cepas de *Salmonella* spp. isoladas de abatedouros de aves. **Arq. Inst. Biol.**, v. 73, n. 2, p. 157-163, 2006.

COSTA, M. M. et al. Caracterização epidemiológica, molecular e perfil de resistência aos antimicrobianos de *Escherichia coli* isoladas de criatórios suínos do sul do Brasil. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 26, n. 1, p. 5-8, 2006.

CRÉMET, L. et al. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in ESBL *Enterobacteriaceae* clinical isolates over a 1-year period in a French hospital. **Pathol. Biologie**, v. 59, n.3, p151-156., 2009.

DAMIAN, M. et al. Bacterial enteric pathogens' resistance to fluoroquinolones and last generation cephalosporins, **Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.**, v. 55, n.2, p.121-129. 2010.

DATTA, N.; KONTOMICHALOU, P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in *Enterobacteriaceae*. **Nature**, v. 208, p. 239-241, 1965.

DECHET, A. M. et al. Multistate Working Group. Outbreak of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium Definitive Type 104 infection linked to commercial ground beef, northeastern United States, **Clin. Infect. Dis.**, v. 42, p. 747-752, 2004.

DIAS DE OLIVEIRA, S. et al. Antimicrobial resistance in *Salmonella enteritidis* strains isolated from broiler carcasses, food, human and poultry-related samples. **Int. J. Microbiol.**, v. 97, n. 3, p. 297-305, 2005.

DOLEJSKA M. et al. Plasmids carrying blaCTX-M-1 and qnr genes in *Escherichia coli* isolates from an equine clinic and a horseback riding centre. **J. Antimicrob Chemother.**, v. 66, n. 4, p. 757-764, 2011.

DROPA, M. **Caracterização genotípica de cepas da família *Enterobacteriaceae* produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido, isoladas de pacientes de um hospital da rede pública da cidade de São Paulo.** 2006. 116f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

DROPA, M. et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carrying the novel extended-spectrum beta-lactamase gene variants *bla*<sub>SHV-40</sub>, *bla*<sub>TEM-116</sub> and the class 1 integron-associated *bla*<sub>GES-7</sub>, Brazil. **Clin. Microbiol. and Infect.**, v. 16, p. 630-632, 2010.

ETHELBERG, S. et al. Outbreak with multi-resistant *Salmonella Typhimurium* DT104 linked to carpaccio, Denmark. **Epidemiol. Infect.**, v. 135, p. 900-907, 2005.

FERNANDES, S. A. et al. CTX-M-2- producing *Salmonella Typhimurium* isolated from pediatric patients and poultry in Brazil. **Microb Drug Resist**, v. 15, n. 4, p. 317-321, 2009.

FONSECA, E. L. et al. Clonality and antimicrobial resistance genes profiles of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Infantis isolates from four public hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. **J. Clin. Microbiol.**, v. 44, p. 2767-2772, 2006.

GARCIA, D. O. et al. Multiclonal outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase CTX-M-2 and novel variant CTX-M-59 in a neonatal intensive care unit in Brazil. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 52, n. 5, p. 1790-1793, 2008.

GIRAUD, E et al. Comparative studies of mutations in animal isolates and experimental in vitro- and in vivo-selected mutants of *Salmonella* spp. suggest a counterselection of highly fluoroquinolone-resistant strains in the field. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 43, p. 2131-2137, 1999.

GLYINN, M. K. et al. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT104 infections in the united states. **New England**, v. 338, n. 19, p. 1333-1338, 1998.

GOMES, D. de M. **Resíduos de antibióticos promotores de crescimento em produtos de origem animal**. 2004. 75f. Monografia (Especialização em Qualidade de Alimentos) – Centro de Excelência em turismo, Universidade de Brasília, Brasília, 2004.

GOUWS, P. A.; BRÖZEL, V. S.; Antimicrobial resistance of *Salmonella* isolates associated with retail chickens and a poultry abattoir. **South African J. Sci.**, v. 96, p. 254–256, 2000.

GROSSO, F. et al. OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii*: a new hotspot of diversity in Rio de Janeiro? **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 66, n. 1, p. 62-65, 2011.

GUTMANN, L. et al. SHV-5, a novel SHV-type  $\beta$ -lactamase that hydrolyzes broad-spectrum cephalosporins and monobactams. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 33, n. 6, p. 951-956, 1989.

HARADA, S. et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy. **Korean J. Lab. Med.**, v. 28, p. 401-412, 2008.

HELMS, M et al. Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant *Salmonella* Typhimurium. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 8, p. 490-495, 2002.

HERNÁNDEZ, T. et al. Antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* serovars isolated from chickens in Spain, **J. Chemother.**, v.14, p. 346–350, 2002.

HOFER, E. et al. Sorovares de *Salmonella* isolados de matérias primas e ração para aves no Brasil. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 18, n. 1, p. 21-27, 1998.

HORIYAMA, T. et al. TolC dependency of multidrug efflux systems in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium **J Antimicrob Chemother.**, v. 65, p. 1372–1376, 2010.

HUEHN, S. *et al.* Virulotyping and antimicrobial resistance typing of *Salmonella enterica* serovars relevant to human health in Europe. **Foodborne pathog. Dis.**, v. 7, n. 5, p. 523-535, 2010.

INTERNATIONAL COMMISSION ON MICROBIOLOGICAL SPECIFICATION FOR FOODS, 2000. Available from: <<http://www.icmsf.iit.edu/main/home.html>> Acesso em: 19 abr. 2011.

JACOBY, G. A. AmpC  $\beta$ -lactamases. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 22, n.1, p. 161-182, 2009.

JACOBY, G. A. Mechanisms of **resistance** to quinolones. **Clin. Infect. Dis.**, v. 15, n. 41, p. 120-6, 2005. Suppl 2.

JACOBY, G. A., MUNOZ-PRICE, L. S. The new beta-lactamases. **N. Engl. J. Med.**, v. 352, n. 4, p. 380-391, 2005.

KAKU, M. *et al.* Surto alimentar por *Salmonella Enteritidis* no noroeste do estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Saúde Pub.**, v. 29, n. 2, p. 127-131, 1995.

KARCH, H.; MELLMANN, A.; BIELASZEWSKA, M. Epidemiology and pathogenesis of enterohaemorrhagic *Escherichia coli*. **Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.**, v. 122, n. 11-12, p. 417-424, 2009.

KARISIK, E. et al. Virulence factors in *Escherichia coli* with CTX-M-15 and other extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the UK. **J. Antimicrob. Chemother.** v. 61, n. 1, p. 54-58, 2008.

KIESSLING, C. R.; CUTTING, J. H.; LOFTIS, M.; KIESSLING, W. M. ; DATTA, A. R.; SOFOS, J. N. Antimicrobial resistance of food-related *Salmonella* isolates 1999–2000. **J. Food Protect.**, v. 65, p. 603–608, 2002.

KNOTHE, H. et al. Transferable resistance to cefotaxime, ceftiofur, cefamandole and ceftiofur in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. **Infection**, v. 11, p. 315-317, 1983.

KRAULAND, M. G. et al. Integron-mediated multidrug resistance in a global collection of nontyphoidal *Salmonella enterica* isolates. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 15, n. 3, p. 388-396, 2009.

LAU S. H. et al. UK epidemic *Escherichia coli* strains A-E, with CTX-M-15 lactamases, all belong to the O25:H4 ST 131 clone. **J. Antimicrob Chemother.**, v. 62, n. 6, p. 1241-1244, 2008.

LEE, L. et al. Increase in antimicrobial-resistant *Salmonella* infections in the United States, 1989-1990. **J. Infect. Dis.**, v. 170, p.128-134, 1994.

LENA, A. P. B. C. **Caracterização de beta-lactamases de espectro estendido e determinação de grupos filogenéticos em isolados de *Escherichia coli* recuperados de pacientes em Hospital Universitário de São Paulo**. 2011. 100f. Tese (Doutorado em Microbiologia) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

LEVERSTEIN-VAN HALL, M. A. et al. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 17, n. 6, 2011.

LI, X. S. et al. Antimicrobial susceptibility and molecular detection of chloramphenicol and florfenicol resistance among *Escherichia coli* isolates from diseased chickens. **J Vet Sci**. v. 8, n. 3, p.243-7, 2007.

LINCOPAN, N. et al. Enterobacteria producing extended-spectrum beta-lactamases and IMP-1 metallo-beta-lactamases isolated from Brazilian hospitals. **J. Med. Microbiol.**, v. 55, n. 11, p. 1611-1613, 2006.

LIPMAN, L. J. A. Identification of *Escherichia coli* strains from cows with clinical mastitis by serotyping and DNA polymorphism patterns with REP and ERIC primers. **Vet. Microbiol.**, v. 43, n. 1, p. 13-19, 1995.

LOPES, A. C. et al. *bla*(CTX-M-2) and *bla*(CTX-M-28) extended-spectrum beta-lactamase genes and class 1 integrons in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 2, p. 163-167, 2010.

LUNN, A. D. et al. Prevalence of mechanisms decreasing quinolone-susceptibility among *Salmonella* spp. clinical isolates. **Int. Microbiol.**, v. 13, p. 15-20, 2010.

MARTINS R. P. et al. Prevalence of enterotoxigenic and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in pigs slaughtered in Mato Grosso, Brazil. **Infect Dev Ctries J.**, v. 5, n. 2, p. 123-127, 2011.

- MARTINS, A. F. et al. Dissemination of *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM-1-like and IMP-1-like metallo-beta-lactamases in hospitals from southern Brazil. **Infection**, v. 35, n. 6, p. 457-460, 2007.
- MARTINS, S. C. S.; SERIO, J.; MATTEI, A. C. M.; ALBUQUERQUE, L. M. B. *Salmonella* em miúdos de aves – Resistência a antibióticos. **Higiene Alimentar**, v.14, n. 78-79, p. 74-76, 2000.
- MCEWEN S. A.; FEDORKA-CRAY P. J. Antimicrobial use and resistance in animals. **Clin. Infect. Dis.**, v. 34, p. 93-106, 2002. Suppl. 3.
- MCLAUGHLIN, J. B. et al. Outbreak of multidrug-resistant *Salmonella* Typhimurium associated with ground beef served at a school potluck. **J.Food Protect.**, v. 69, p. 666-670, 2006.
- MICHAEL, G. B. et al. Class 1 integron-associated gene cassettes in *Salmonella enterica* subsp. enterica serovar Agona isolated from pig carcasses in Brazil. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 55, n. 5, p. 776-779, 2005.
- MILLET, S.; MAERTENS, L. The European ban on antibiotic growth promoters in animal feed: from challenges to opportunities. **Vet. J.**, v. 187, n. 2, p. 143-144, 2011.
- MINARINI, L. A. et al. Predominance of CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase genes among enterobacterial isolates from outpatients in Brazil. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 65, n. 2, p. 202-206, 2009.
- MINARINI, L. A. R. et al. Clonal transmission of ESBL-producing *Klebsiella* spp. at a university hospital in Brazil. **Curr. Microbiol.**, v. 56, p. 587-591, 2008.
- MINARINI, L. A. R. et al. Multilocus sequence typing of uropathogenic ESBL-producing *Escherichia coli* isolated in a Brazilian community. **Curr. Microbiol.**, v. 55, p. 524-529, 2007.
- MLST DATABASES AT THE ERI, UNIVERSITY COLLEGE CORK. *Escherichia coli* **MLST Database**. Available from:< <http://mlst.ucc.ie/mlst/dbs/Ecoli>>. Acesso em: 10 jun. 2011.
- MOREIRA, M. A. S.; MORAES, C. A. Resistance to antibiotics in Gram-negative bacteria isolated from broiler carcasses. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 54, n. 1, p. 1-7, 2002.
- MURLEY, M. R. et al. Characterization of a *Salmonella* enteric serovar Agona strain harbouring a class 1 integron containing novel OXA-type  $\beta$ -lactamase (*bla*<sub>OXA-53</sub>) and 6'-N-aminoglycoside acetyltransferase genes [*aac*(6')-130]. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 54, p. 354-359, 2004.

MURRAY, P. R. et al. **Microbiologia Médica**. Madri: Elsevier, 2010.

NADVORNY, A., FIGUEIREDO, D.M.S., SCHMIDT, V. Ocorrência de *Salmonella* sp. em surtos de doenças transmitidas por alimentos no Rio Grande do Sul em 2000. **Acta Scient. Vet.**, v. 32, n. 1, p. 47-51, 2004.

NAKAZATO, G. et al. Virulence factors of avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). **Pesq. Vet. Bras.**, v. 29, n. 7, p. 479-486, 2009..

NISHINO, K., LATIFI, T., GROISMAN, E. A. Virulence and drug resistance roles of multidrug efflux systems of *Salmonella enteric* serovar Typhimurium **Mol. Microbiol.** v. 59, n. 1, p. 126–141, 2006.

NORDMANN P., POIREL L. Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in *Enterobacteriaceae*. **J Antimicrob Chemother.** v. 56, n. 3, p. 463-469, 2005.

NUNES, I.; OSUGUI, S. K.; ANDRADE, M. A. ; RIVERA, I. N. G.; RAUECKER, U. N.; FERREIRA, A. J. P. Susceptibilidade antimicrobiana de amostras de *Salmonella* Enteritidis isoladas de diferentes fontes. **Ciência Animal Brasileira**, v. 10, p. 166-173, 2010.

OLIVEIRA, C. F. et al. Prevalência das famílias TEM, SHV, CTX-M de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido em *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp no hospital universitário de Santa Maria, estado do Rio Grande do Sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 42, n. 5, p. 556-560, 2009.

OLIVEIRA, F. A. DE; BRANDELLI A.; TONDO, E. C. Antimicrobial resistance in *Salmonella enteritidis* from foods involved in human salmonellosis outbreaks in southern Brazil. **New Microbiol.**, v. 9, n. 1, p. 49-54, 2006.

ORMAN, B. E. et al. Evolution of multiresistance in nontyphoid *Salmonella* serovars from 1984 to 1998 in Argentina. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 46, n. 12, p. 3963-702, 2002.

OVERDEVEST, I et al. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Genes of *Escherichia coli* in Chicken Meat and Humans, the Netherlands. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 17, n. 7, p. 1216-1222, 2011.

PALERMO NETO, J.; ALMEIDA, R. T. Antimicrobianos como aditivos em animais de produção. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 640-658.

PARK, C. H. et al. Prevalence in the United States of *aac(6)-Ib-cr* encoding a ciprofloxacin modifying enzyme. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 50, p. 3953–3955, 2006.



PAVEZ, M. et al. Emergence of carbapenem-resistant *Escherichia coli* producing CMY-2-type AmpC beta-lactamase in Brazil. **J Med Microbiol.** v.57, p.1590-1592, 2008.

PEIRANO, G. et al. Carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 63, n. 2, p. 265-258, 2009.

PEIRANO, G. et al. Occurrence of integrons and antimicrobial resistance genes among *Salmonella enterica* from Brazil. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 58, p. 305-309, 2006.

PELLEGRINO, F. L. et al. *bla*GES carrying *Pseudomonas aeruginosa* from a public hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 10, n. 4, p. 251-253, 2006.

PERESI, J.T.M. et al. Surtos de enfermidades transmitidas por alimentos causados por *Salmonella* Enteritidis. **Rev. Saúde Pública**, v. 32, n. 5, p. 477-483, 1998.

PESSANHA, R.P.; GONTIJO FILHO, P.P.. Uso de antimicrobianos como promotores de crescimento e resistência em isolados de *Escherichia coli* e *Enterobacteriaceae* lactose-negativa da microflora fecal de frangos de corte. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 53, n. 1, p. 111-115, 2001.

PETERS, T. M. Pulsed-Field Electrophoresis for molecular epidemiology of food pathogens. **Methods Mol. Biol.** v. 551, p. 59-70, 2009.

PHILLIPS, I. et al. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 53, p. 28–52, 2004.

PICÃO, R. C. et al. Detection of GES-5-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 65, p. 796–807, 2010.

PITOUT, J. D. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: changing epidemiology and drug treatment choices. **Drugs**, v. 70, n. 3, p. 313-333, 2010.

POIREL, L.; CATTOIR, V.; NORDMANN, P. Is plasmid-mediated quinolone resistance a clinically significant problem? **Clin. Microbiol.and Infect.**, v. 14, n. 4, p. 295-297, 2008.

POPOFF, M. Y.; LE MINOR, L. E. The genus *Salmonella*. In: BRENNER, D. J.; KRIEG, N. R.; STALEY, J. T. (Ed.). **Bergey's manual of systematic bacteriology**. 2nd ed. New York: Springer, 2005. p. 764-799.

POPOFF, M.Y., BOCKEMUHUL, J., GHEESLING, L. L. Supplement 2002 (número 46) to the Kauffmann-White scheme. **Res. Microbiol.**, v. 155, n. 7, p. 568-570, 2004.

QUINN, P. J. et al. **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**. Porto Alegre: Artmed, 2005.

QUINTEIROS, M. et al. Extended-spectrum beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* in Buenos Aires, Argentina, public hospitals. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 47, n. 9, 2864-2867, 2003.

RADICE, M. et al. Early dissemination of CTX-M-derived enzymes in South America. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 46, n. 2, p. 602-604, 2002.

RAWAT, D.; NAIR, D. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in Gram negative Bacteria. **J. Glob. Infect. Dis.**, v. 2, n. 3, p. 263-274, 2010.

RIBEIRO, V. B. et al. Characterization of class 1 integrons and antibiotic resistance genes in multidrugresistant *Salmonella enterica* isolates from foodstuff and related sources. **Braz. J. Microbiol.** v. 42, p. 685-692, 2011.

RIBEIRO, V. B. et al. Serological and genetic diversity amongst *Salmonella* strains isolated in a salami processing line. **Braz. J. Microbiol.**, v. 38, p. 178-182, 2007.

ROBICSEK A, JACOBY GA, HOOPER DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. **Lancet Infect Dis.**, v. 6, n. 10, p. 629-640, 2006.

ROBICSEK, A. et al. qnr Prevalence in Ceftazidime-Resistant *Enterobacteriaceae* Isolates from the United States. **Ant. Agents and Chemother.**, v. 50, n. 8, p. 2872-2874, 2006.

ROCHA, P. T. et al. *Salmonella* spp. em forros de caixa de transporte e órgãos de pintos de um dia. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v. 55, n. 6, p. 672-676, 2003.

RUTZ, F.; LIMA, G. J. M. M. O uso de antimicrobianos como promotores de crescimento no Brasil. 2001. Disponível em: <[www.cnpsa.embrapa.br/abrades-sc/pdf/Palestras2001/Fernando\\_Rutz.pdf](http://www.cnpsa.embrapa.br/abrades-sc/pdf/Palestras2001/Fernando_Rutz.pdf)>. Acesso em: 20 jun. 2011.

SANTOS, C. D. M. ***Staphylococcus* sp. e enterobactérias isoladas de mastite recorrente em oito rebanhos da região de Uberlândia-MG: perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos**. 2006. 120f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2006.

SANTOS, D. F. et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* isolated in two hospitals in Goiânia/Brazil: detection, prevalence, antimicrobial susceptibility and molecular typing. **Braz. J. Microbiol.**, v. 39, p. 608-612, 2008.

SANTOS, D. M. S et al. *Salmonella* em carcaças de frango congeladas. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 20, n. 1, p. 39-42, 2000.

SHINOHARA, N. K. S. et al. *Salmonella* spp., importante patógeno veiculado em alimentos. **Rev. Ciênc. e Saúde Col.**, v. 113, n. 5, p. 1676-1683, 2008.

SILVA, E. N.; DUARTE, A. *Salmonella* Enteritidis em aves: retrospectiva no Brasil. **Rev. Bras. Ciênc. Avic.**, Campinas, v. 4, n. 2, p. 85-100, 2002.

SILVA, N. et al. Risk factors for infection by extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Salvador, Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 10, n. 3, p. 191-193, 2006.

SIRINAVIN S.; CHIEMCHANYA S.; VORACHIT, M. Systemic nontyphoidal *Salmonella* infection in normal infants in Thailand. **Pediatr Infect Dis J.**, v. 20, n. 6, p. 581-587, 2001.

SPRICIGO, D. A., MATSUMOTO, S. R., ESPÍNDOLA, M. L., FERRAZ, S. M. Prevalência, quantificação e resistência a antimicrobianos de sorovares de *Salmonella* isolados de lingüiça fresca suína **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, v. 28, n.4, p. 779-785, 2008.

SYRMIS, M. W. et al. Rapid genotyping of *Pseudomonas aeruginosa* isolates harboured by adult and paediatric patients with cystic fibrosis using repetitive-element-based PCR assays. **J Med. Microbiol.**, v.53, p.1089-1096, 2004.

TANG, Y.; STRATTON, C. W. **Advanced Techniques in Diagnostic Microbiology**. 6 ed. Nashville: Springer-Verlag, 2006.

TESSARI, E. N. C. et al. Incidência de *Salmonella* spp. em pintos de corte recém-nascidos. **Arq. Inst. Biol.**, v. 70, n. 3, p. 279-281, 2003.

TESSMANN, C. et al. Ocorrência e perfil de sensibilidade a antibióticos de *Salmonella* spp. isolada em cortes de carne suína comercializados em feiras-livres de Pelotas-RS **Bol. Centro Pesqui. Process. Aliment.**, v. 26, n. 2, p. 307-313, 2008.

THAKUR, S.; TADESSE, D. A.; MORROW, M.; GEBREYES, A. W. Occurrence of multidrug resistant *Salmonella* in antimicrobial-free (ABF) swine production systems. **Vet. Microbiol.**, v. 125, p. 362–367, 2007.

TOLLENTINO, F. M. et al. High prevalence of *bla*<sub>CTX-M</sub> extended spectrum beta-lactamase genes in *Klebsiella pneumoniae* isolates from a tertiary care hospital: first report of *bla*<sub>SHV-12</sub>, *bla*<sub>SHV-31</sub>, *bla*<sub>SHV-38</sub> and *bla*<sub>CTX-M-15</sub> in Brazil. **Microb. Drug. Resist.**, v. 17, n. 1, p. 7-16, 2011.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F.; GOMPERTZ, O. F.; CANDEIAS, J. A. N. **Microbiologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE-ECONOMIC RESEARCH SERVICE. Foodborne Illness Cost Calculator: *Salmonella*. 2011. Available from: <[http://www.ers.usda.gov/data/foodborneillness/salm\\_Intro.asp](http://www.ers.usda.gov/data/foodborneillness/salm_Intro.asp)>. Acesso em: 05 ago. 2011.

VALDEZATE, S. et al. Antimicrobial resistance and phage and molecular typing of *Salmonella* strains isolated from food for human consumption in Spain. **J. Food Prot.**, v. 70, n. 12, p. 2741-2748, 2007.

VAZ, C. S. L. et al. Antimicrobial resistance and subtyping of *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Enteritidis from human outbreaks and poultry in southern Brazil. **Poultry Science**, v. 89, p. 1530-1536, 2010.

VERAS, D. L. et al. Prevalence of the *bla*<sub>SHV</sub> gene in *Klebsiella pneumoniae* isolates obtained from hospital and community infections and from the microbiota of healthy individuals in Recife, Brazil. **Curr. Microbiol.**, v. 62, n. 5, p. 1610-1616, 2011.

VILLEGAS, M. et al. Increasing prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase among Gram-negative bacilli in Latin America: 2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 15, n. 1, p. 34-39, 2011.

WARREN, R. E. et al. Chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the UK. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 61, p. 504-508, 2008.

WATERS, A. E. et al. Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* in US Meat and Poultry. **Clin. Infect. Dis.**, v. 52, n. 10, p. 1227-1230, 2011.

WEGENER et al. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT104. **N. Engl. J. Med.**, v. 341, p. 1420-1425, 1999.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Drug resistant *Salmonella*. Available**

**from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs139/en/> Acesso em: 10 out**