

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 13/02/2028.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“Júlio de Mesquita Filho”
INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

Caracterização genômica e fenotípica de isolados de *Escherichia coli* uropatogênica
produtores de β -lactamases de espectro estendido

BEATRICE DI VIRGILIO LOPES SOUZA

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Tavanelli Hernandez

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Camargo

BOTUCATU – SP

2026

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“Júlio de Mesquita Filho”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

Caracterização genômica e fenotípica de isolados de *Escherichia coli* uropatogênica
produtores de β -lactamases de espectro estendido

BEATRICE DI VIRGILIO LOPES SOUZA

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção de título
de mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia
Geral e Aplicada, Área de concentração Biologia de
Parasitas e Micro-organismos.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Tavanelli Hernandes
Coorientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Camargo

BOTUCATU – SP

2026

S729c	SOUZA, Beatrice Di Virgilio Lopes Caracterização genômica e fenotípica de isolados de Escherichia coli uropatogênica produtores de β-lactamases de espectro estendido / Beatrice Di Virgilio Lopes SOUZA. -- Botucatu, 2026 60 p. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu Orientador: Rodrigo Tavanelli Hernandes Coorientador: Carlos Henrique Camargo 1. Escherichia coli. 2. Resistência. 3. Antimicrobianos. 4. ESBL. I. Título.
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

IMPACTO POTENCIAL DESSA PESQUISA

De acordo com a Lista de Prioridade de Patógenos Bacterianos (Bacterial Priority Pathogens List) de 2024 da Organização Mundial da Saúde (OMS; World Health Organization, WHO), *Escherichia coli* resistentes às cefalosporinas de terceira geração subiu da quarta para a segunda posição, em relação as respectivas classificações anteriores realizadas pela OMS em 2017, ficando atrás somente dos isolados de *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos (CR-kp). As restrições de recursos, o controle inadequado das infecções e a elevada utilização de fármacos antimicrobianos tem provocado um aumento significativo nas taxas de morbidade e mortalidade das infecções causadas por isolados de *E. coli* produtores de β -lactamases de espectro estendido (ESBL), que levam à resistência às cefalosporinas de terceira e quarta geração e a monobactâmicos, culminando assim na sua crescente relevância no cenário mundial (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). Frente ao exposto, é imprescindível a caracterização de isolados de *E. coli* produtores de ESBLs visando melhor compreender a epidemiologia, suas características moleculares e a frequência dos determinantes genéticos de resistência nesse patógeno, como o proposto por este trabalho.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

According to the 2024 Bacterial Priority Pathogens List of the World Health Organization (WHO), *Escherichia coli* resistant to third generation cephalosporins has risen from fourth to second place, compared to the respective previous classifications made by WHO in 2017, falling behind only carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (KPC) isolates. Resource constraints, inadequate infection control, and the high use of antimicrobial drugs have led to a significant increase in morbidity and mortality rates from infections caused by *E. coli* producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs), which lead to monobactams, third and forth generation cephalosporins resistance, culminating in its growing relevance on the world stage (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). In view of the above, characterizing ESBL-producing *E. coli* isolates is essential for a better understanding of the epidemiology, molecular characteristics, and frequency of genetic determinants of resistance in this pathogen, as proposed in this study.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Características genômicas e fenotípicas de isolados de *Escherichia coli* uropatogênica produtores de β -lactamases de espectro estendido

AUTORA: BEATRICE DI VIRGILIO LOPES SOUZA

ORIENTADOR: RODRIGO TAVANELLI HERNANDESCOORIENTADOR: CARLOS HENRIQUE CAMARGO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Biologia Geral e Aplicada, área: Biologia de Micro-organismos e Imunidade pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. RODRIGO TAVANELLI HERNANDES (Participação Virtual)
Departamento de Genética, Microbiologia e Imunologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB

Dra. FERNANDA FERNANDES DOS SANTOS (Participação Virtual)
Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia / Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Pós-doutorando CLÁUDIA ANDRADE FREIRE (Participação Virtual)
Laboratório de Bacteriologia / Instituto Butantan - Escola Superior do Instituto Butantan

Botucatu, 13 de fevereiro de 2026.



Dados:

2026.02.05

10:42:11 -03'00'

Renan Codeco da Silva
Assistente Técnico Administrativo I da Seção Técnica de Pós-Graduação
Instituto de Biociências de Botucatu

Instituto de Biociências - Câmpus de Botucatu
Rua Doutor Antonio Celso Wagner Zanin, s/nº, 18618689
<https://www.ibb.unesp.br/#/ensino/pos-graduacao/programas-stricto-sensu/pg-biologia-geral-e-aplicada/> - CNPJ: 48031918002259.

67 **AGRADECIMENTOS**

68 O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de
69 Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

Escherichia coli, um bacilo Gram-negativo, é parte da microbiota humana e de outros animais de sangue quente, podendo apresentar relação simbiótica ou parasitária com o hospedeiro. Isolados patogênicos de *E. coli* podem causar tanto infecções no trato intestinal como em outros sítios do hospedeiro. *E. coli* uropatogênica (UPEC) é a denominação atribuída ao grupo de isolados de *E. coli* provenientes de infecções do trato urinário (ITUs), sendo esse patógeno o principal agente etiológico desse tipo de infecção. A patogenicidade de UPEC está associada com a presença de fatores de virulência, tais como adesinas, evasinas, sistemas de captação de ferro e toxinas. Coletivamente, esses fatores de virulência conferem aos isolados de UPEC a capacidade de se estabelecer no hospedeiro e causar doenças. Além disso, enzimas β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) são codificadas pelos genes *bla*, e degradam fármacos antimicrobianos pertencentes à classe dos β -lactâmicos, incluindo as cefalosporinas de terceira geração, esses genes já foram observados em isolados de UPEC. Frente ao exposto, nosso estudo visou sequenciar isolados de UPEC produtores de ESBL com o objetivo de desvendarmos a epidemiologia, o resistoma e o viruloma desses isolados, além de investigar algumas características fenotípicas, tais como sua habilidade em formar biofilme e seu perfil fenotípico de resistência. Um total de 63 isolados de UPEC-ESBL⁺ foi sequenciado pelo sistema NextSeq (Illumina), e os genomas gerados foram utilizados para a determinação de suas características moleculares, como a detecção da presença de genes codificadores de fatores de virulência e resistência aos fármacos antimicrobianos. A caracterização fenotípica consistiu em ensaios de formação de biofilme e realização do método de disco-difusão para determinar o perfil de resistência a diversos fármacos antimicrobianos. De acordo com nossa análise genômica, os isolados foram divididos entre vários grupos filogenéticos, sequence types (STs) e sorotipos, sendo os dois grupos mais predominantes: B2/ST131/O25:H4 (33,3%) e C/ST90/O8:H9 (7,93%). Os genes codificadores de ESBLs mais prevalentes foram *bla*_{CTX-M-8} (19,1%), *bla*_{CTX-M-15} (38,1%) e *bla*_{CTX-M-55} (25,4%), o número de genes codificadores de virulência encontrados variou de 4 a 26, sendo os mais frequentes *fimH* (98,4%), *sitA* (74,6%), *ompT* (65,1%) e *iss* (65,1%). A maioria dos isolados foram não produtores de biofilme (90,47%), e as taxas mais altas de resistência foram observadas para ampicilina (100%), cefotaxima (100%), ceftriaxona (96,8%), cefalexina (88,9%), ciprofloxacina (71,4%) e norfloxacina (69,8%) com 39 (61,9%) isolados sendo classificados como multidroga-resistentes (MDR). A alta prevalência de isolados do ST131 e/ou MDR é um importante alerta às autoridades de saúde pública quanto à constante evolução dos mecanismos moleculares que medeiam a resistência a antimicrobianos nesse patógeno tão prevalente.

Palavras-chave: *Escherichia coli*, UPEC, ESBL, infecções do trato urinário.

ABSTRACT

Escherichia coli, a Gram-negative bacillus, is part of the microbiota of humans and other warm-blooded animals which may have a symbiotic or parasitic relationship with their host. Pathogenic *E. coli* can cause infections both in the intestinal tract or in other sites of the host. Uropathogenic *E. coli* (UPEC) is the name given to a group of *E. coli* isolates that causes urinary tract infections, with this bacterium being the main etiological agent of this infection. The pathogenicity of UPEC is associated with the presence of several virulence factors, such as: adhesins, evasins, iron uptake systems and toxins. Collectively, these virulence factors give the UPEC isolates the ability to establish themselves in the host and cause disease. Furthermore, extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) are encoded by the *bla* genes and degrade antimicrobial drugs belonging to the β -lactam class, including third-generation cephalosporins, these genes have been observed in UPEC isolates. In view of the above, our study aimed to sequence ESBL-producing UPEC isolates searching to unravel the epidemiology, resistome and virulome of these isolates, in addition to investigating some phenotypic characteristics, such as their ability to form biofilm. A total of 63 UPEC-ESBL⁺ isolates were sequenced using the NextSeq system (Illumina), and the draft genomes were used to determine their molecular characteristics, as to detect the presence of virulence factor- and resistance-encoding genes. Phenotypic characterization was carried out through 24h biofilm formation assays and the disc-diffusion method to determine the resistance profile to several antimicrobial drugs. According to our genomic analysis, the isolates were assigned into several phylogroups, sequence types (STs) and serotypes with the two most predominant groups being: B2/ST131/O25:H4 (33.3%) and C/ST90/O8:H9 (7.93%). The ESBL-encoding genes most prevalent were *bla*_{CTX-M-8} (19.1%), *bla*_{CTX-M-15} (38.1%) and *bla*_{CTX-M-55} (25.4%), the number of virulence factor-encoding genes ranged from 4 to 26 and the most frequent were *fimH* (98.4%), *sitA* (74.6%), *ompT* (65.1%) and *iss* (65.1%). Most isolates were non-biofilm producers (90.47%), and the highest resistance rates were observed for ampicillin (100%), cefotaxime (100%), ceftriaxone (96.8%), cefalexin (88.9%), ciprofloxacin (71.4%) and norfloxacin (69.8%), with 39 (61.9%) isolates being classified as multidrug-resistant (MDR). The high prevalence of isolates from the ST131 and/or MDR is an important alert to public health authorities regarding the constant evolution of the molecular mechanisms that mediate antimicrobial resistance among these pathogens.

Keywords: *Escherichia coli*, UPEC, ESBL, urinary tract infections.

LISTA DE FIGURAS

136

137

138	Figura 1. <i>E. coli</i> isolada de paciente com infecção urinária alberga diversos genes codificadores	
139	de fatores de virulência associados com patogenicidade de UPEC.....	29
140	Figura 2. Heatmap dos 54 perfis de virulência encontrados.....	35
141	Figura 3. Frequência de genes mediando resistência a fármacos β -lactâmicos nos 64 isolados	
142	de UPEC.....	36
143	Figura 4. Frequência de genes codificadores de proteínas que medeiam resistência a fármacos	
144	de diversas classes nos 63 isolados de UPEC.....	37
145	Figura 5. Identificação de mutações (QRDR) em 47 (74,6%) isolados de UPEC produtores de	
146	ESBL.....	38
147	Figura 6. Heatmap dos 48 perfis de resistência encontrados.....	41
148	Figura 7. Taxas de resistência observadas no teste de susceptibilidade a antimicrobianos.....	44
149	Figura 8. <i>Sequence type</i> e perfis de resistência dos 63 isolados estudados.....	45
150	Figura 9. Concentrações inibitórias mínimas de 47 isolados que apresentaram mutações em	
151	regiões determinante de resistência a quinolonas.....	47
152	Figura 10. Produção de biofilme dos 63 isolados de UPEC produtores de ESBL estudados.....	48

LISTA DE TABELAS

153		
154		
155	Tabela 1. Patotipos de <i>Escherichia coli</i> diarreio gênica (DEC) e seus mecanismos de	
156	virulência.....	13
157	Tabela 2. Principais filogrupos, sequence type (ST) e sorotipos de <i>Escherichia coli</i>	
158	uropatogênica (UPEC) associadas a infecções do trato urinário. Adaptado de Denamur <i>et al.</i> ,	
159	2021.....	14
160	Tabela 3. Principais fatores de virulência de <i>Escherichia coli</i> uropatogênica (UPEC). Adaptado	
161	de Erjavec & Žgur-Bertok, 2015 e Desvaux <i>et al.</i> , 2020.....	16
162	Tabela 4. Fármacos antimicrobianos empregados no teste de sensibilidade.....	24
163	Tabela 5. Características de montagem dos 63 genomas de isolados de <i>E. coli</i> uropatogênica	
164	(UPEC) produtores de ESBL sequenciados neste estudo.....	26
165	Tabela 6. Grupos filogenéticos, sequence type (ST), sorotipos e genes codificadores de ESBL	
166	dos 63 isolados de UPEC ESBL ⁺ estudados.....	28
167	Tabela 7. Ocorrência dos genes mediadores de resistência nos 63 isolados de UPEC nos	
168	distintos grupos filogenéticos de <i>E. coli</i>	29
169	Tabela 8. Perfis de virulência encontrados nos 63 isolados de UPEC produtores de	
170	ESBL.....	31
171	Tabela 9. Número de isolados de cada grupo filogenético classificados como ExPEC e UPEC	
172	de acordo com os critérios estabelecidos por Johnson <i>et al.</i> , 2003 e Spurbeck <i>et al.</i> , 2012.....	35
173	Tabela 10. Perfis de resistência encontrados nos 63 isolados de UPEC produtores de ESBL	
174	estudados.....	39
175	Tabela 11. Ocorrência dos genes codificadores de proteínas mediadoras de resistência nos 63	
176	isolados de UPEC nos distintos grupos filogenéticos de <i>E. coli</i>	42
177	Tabela 12. Média de genes codificadores de virulência e genes mediadores de resistência por	
178	número de isolados pertencentes a cada grupo filogenético.....	43

SUMÁRIO

179		
180	1. REVISÃO DE LITERATURA.....	12
181	1.1 Infecção do trato urinário.....	12
182	1.2 <i>Escherichia coli</i>	12
183	1.3 Classificação das <i>Escherichia coli</i>	12
184	1.3.1 <i>Escherichia coli</i> patogênica extraintestinal.....	13
185	1.3.1.1 <i>Escherichia coli</i> uropatogênica.....	13
186	1.4 Elementos genéticos móveis.....	14
187	1.4.1 Ilhas de patogenicidade.....	15
188	1.5 Patogenicidade de <i>Escherichia coli</i> uropatogênica.....	16
189	1.5.1 Fatores de virulência.....	16
190	1.5.2 Resistência a β -lactamases de espectro estendido.....	19
191	2. OBJETIVO.....	21
192	3. MATERIAL E MÉTODOS.....	22
193	3.1 Obtenção dos isolados de <i>Escherichia coli</i> uropatogênica.....	22
194	3.2 Análises genômicas.....	22
195	3.2.1 Sequenciamento Illumina.....	22
196	3.2.2 Análises genotípicas.....	22
197	3.3 Análises fenotípicas.....	23
198	3.3.1 Teste de sensibilidade a fármacos antimicrobianos.....	23
199	3.3.2. Teste de susceptibilidade para determinar concentração inibitória mínima de	
200	ciprofloxacina.....	24
201	3.3.3 Ensaio de formação de biofilme.....	25
202	4. RESULTADOS.....	26
203	4.1 Análises genômicas.....	26
204	4.1.1 Grupos filogenéticos, <i>sequence type</i> e sorotipos.....	26
205	4.1.2 Genes de virulência.....	28
206	4.1.3 Genes de resistência.....	36
207	4.2 Análises fenotípicas.....	43
208	4.2.1 Sensibilidade a fármacos antimicrobianos.....	43
209	4.2.2 Concentração inibitória mínima do antimicrobiano ciprofloxacina.....	46
210	4.2.3 Produção de biofilme.....	48
211	5. DISCUSSÃO.....	48
212	6. CONCLUSÃO PARCIAL.....	51
213	REFERÊNCIAS.....	52

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Infecção do trato urinário

As infecções de trato urinário são muito comuns, principalmente em mulheres, afetando mais de 10% desse grupo por ano. Mais de 50% da população feminina terá ao menos um episódio de infecção sintomática ao longo da vida (Foxman *et al.*, 2000b), havendo maior probabilidade de um novo quadro de infecção dentro de 6 meses após um primeiro episódio de infecção urinária por *E. coli* do que quando o primeiro caso foi causado por outro agente etiológico (Foxman *et al.*, 2000a) e dentre 2 a 5% de mulheres saudáveis desenvolvem ITU recorrente (Nicolle, 2011). Além disso, ITUs durante a gravidez também são muito comuns e podem acarretar problemas de saúde tanto para feto e como para gestante (Patterson & Andriole, 1987), sendo a *E. coli* o principal agente etiológico encontrado nessas infecções (Unlu *et al.*, 2014).

1.2 *Escherichia coli*

A bactéria *Escherichia coli* é um bacilo Gram-negativo pertencente à microbiota intestinal de humanos e outros animais de sangue quente. Sua presença no organismo humano pode representar uma relação mutualística, na qual a bactéria sintetiza nutrientes e auxilia na quebra enzimática de material ingerido pelo hospedeiro, podendo absorver nutrientes provenientes desse material (Trabulsi, 2024). Outra possibilidade é uma relação de parasitismo, na qual a bactéria é responsável pelo quadro de infecção, tal capacidade está relacionada às interações da bactéria com a microbiota residente (Martins *et al.*, 2022) e aos fatores de virulência produzidos (Croxen *et al.*, 2013).

7. REFERÊNCIAS

- ADAMUS-BIAŁEK, W. et al. The genetic background of antibiotic resistance among clinical uropathogenic *Escherichia coli* strains. **Molecular Biology Reports**, v. 45, n. 5, p. 1055–1065, 2018.
- AFOLAYAN, A. O. et al. An ST131 clade and a phylogroup A clade bearing an O101-like O-antigen cluster predominate among bloodstream *Escherichia coli* isolates from South-West Nigeria hospitals. **Microb Genom.** Dec. 2022.
- ANTIMICROBIAL RESISTANCE COLLABORATORS. Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in 2019: A Systematic Analysis. **The Lancet**, v. 399, n. 10325, p. 629–655, 19 jan. 2022.
- BAGEL, S. et al. Impact of *gyrA* and *parC* mutations on quinolone resistance, doubling time, and supercoiling degree of *Escherichia coli*. **Antimicrob Agents Chemother.** Apr. 1999.
- BAUDRY, P. J. et al. Mechanisms of resistance and mobility among multidrug-resistant CTX-M–producing *Escherichia coli* from Canadian intensive care units: the 1st report of QepA in North America. v. 63, n. 3, p. 319–326, 1 mar. 2009.
- BAUER, A. W. et al. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 45, n. 4, p. 493–496, 1 abr. 1966.
- BEGHAIN, J. et al. ClermonTyping: an easy-to-use and accurate in silico method for *Escherichia* genus strain phylotyping. **Microbial Genomics**, v. 4, n. 7, 1 jul. 2018.
- BÉLANGER, L. et al. *Escherichia coli* from animal reservoirs as a potential source of human extraintestinal pathogenic *E. coli*. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, v. 62, n. 1, p. 1–10, jun. 2011.
- BENGTSSON, S. et al. Sequence types and plasmid carriage of uropathogenic *Escherichia coli* devoid of phenotypically detectable resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 1, p. 69–73, 6 out. 2011.
- BHAT, A. M. et al. The Occurrence of CTX-M3 Type Extended Spectrum Beta Lactamases among *Escherichia coli* Causing Urinary Tract Infections in a Tertiary Care Hospital in Puducherry. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. v. 6 (7), p. 1203–1206, 1 sep. 2012.
- BINGEN, E. et al. Phylogenetic Analysis of *Escherichia coli* Strains Causing Neonatal Meningitis Suggests Horizontal Gene Transfer from a Predominant Pool of Highly

- 878 Virulent B2 Group Strains. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 177, n. 3, p.
879 642–650, mar. 1998.
- 880 BOGEMA, D. R. et al. Whole-genome analysis of extraintestinal *Escherichia coli*
881 sequence type 73 from a single hospital over a 2-year period identified different
882 circulating clonal groups. **Microbial Genomics**, v. 6, n. 1, 1 jan. 2020.
- 883 BONNET, R. Growing Group of Extended-Spectrum β -Lactamases: the CTX-M
884 Enzymes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, n. 1, p. 1–14, jan.
885 2004.
- 886 BOQUET, P. The cytotoxic necrotizing factor 1 (CNF1) from *Escherichia coli*. **Toxicon**,
887 v. 39, n. 11, p. 1673–1680, nov. 2001.
- 888 BORTOLAIA, V. et al. ResFinder 4.0 for predictions of phenotypes from genotypes.
889 **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 12, p. 3491–3500, 11 ago.
890 2020.
- 891 BRZUSZKIEWICZ, E. et al. How to become a uropathogen: Comparative genomic
892 analysis of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains. **Proceedings of the**
893 **National Academy of Sciences**, v. 103, n. 34, p. 12879–12884, 15 ago. 2006.
- 894 CAMACHO, C. et al. BLAST+: architecture and applications. **BMC Bioinformatics**, v.
895 10, n. 1, p. 421, 2009.
- 896 CAMPOS, A. C. C. et al. Comprehensive Molecular Characterization of *Escherichia coli*
897 Isolates from Urine Samples of Hospitalized Patients in Rio de Janeiro, Brazil.
898 **Frontiers in Microbiology**, v. 9, 16 fev. 2018.
- 899 CANTÓN, R.; COQUE, T. M. The CTX-M β -lactamase pandemic. **Current Opinion in**
900 **Microbiology**, v. 9, n. 5, p. 466–475, out. 2006.
- 901 CHAH, K. F. et al. Antimicrobial resistance, integrons and plasmid replicon typing in
902 multiresistant clinical *Escherichia coli* strains from Enugu State, Nigeria. **Journal**
903 **of Basic Microbiology**, v. 50, n. S1, p. S18–S24, 21 out. 2010.
- 904 CHEN, S. et al. fastp: an ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor. **Bioinformatics**, v.
905 34, n. 17, p. i884–i890, 1 set. 2018.
- 906 CLAUSEN, P. T. L. C.; AARESTRUP, F. M.; LUND, O. Rapid and precise alignment
907 of raw reads against redundant databases with KMA. **BMC Bioinformatics**, v. 19,
908 n. 1, 29 ago. 2018.
- 909 CLERMONT, O.; BONACORSI, S.; BINGEN, E. Rapid and Simple Determination of
910 the *Escherichia coli* Phylogenetic Group. **Applied and Environmental**
911 **Microbiology**, v. 66, n. 10, p. 4555–4558, 1 out. 2000.

- CLERMONT, O. et al. Two levels of specialization in bacteraemic *Escherichia coli* strains revealed by their comparison with commensal strains. **Epidemiology and Infection**, v. 145, n. 5, p. 872–882, 28 dez. 2016.
- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 34. ed. Estados Unidos da América: [s.n], 2024.
- CRAVIOTO, A. et al. An adhesive factor found in strains of *Escherichia coli* belonging to the traditional infantile enteropathogenic serotypes. **Current Microbiology**, v. 3, n. 2, p. 95–99, mar. 1979.
- CROXEN, M. A. et al. Recent Advances in Understanding Enteric Pathogenic *Escherichia coli*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 26, n. 4, p. 822–880, 1 out. 2013.
- CUBA, G. T. et al. Pharmacodynamic profiling of commonly prescribed antimicrobial drugs against *Escherichia coli* isolates from urinary tract. **Braz J Infect Dis**. 13 apr. 2014.
- DAY, M. J. et al. Population structure of *Escherichia coli* causing bacteraemia in the UK and Ireland between 2001 and 2010. **The journal of antimicrobial chemotherapy/Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 71, n. 8, p. 2139–2142, 5 maio 2016.
- DE OLIVEIRA-GARCIA, D. et al. Fimbriae and adherence of *Stenotrophomonas maltophilia* to epithelial cells and to abiotic surfaces. **Cellular Microbiology**, v. 5, n. 9, p. 625–636, 1 set. 2003.
- DENAMUR, E. et al. The population genetics of pathogenic *Escherichia coli*. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 1, 21 ago. 2020.
- DESVAUX, M. et al. Pathogenicity Factors of Genomic Islands in Intestinal and Extraintestinal *Escherichia coli*. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 25 set. 2020.
- DÍAZ, J. M. et al. The Vacuolating Autotransporter Toxin (Vat) of *Escherichia coli* Causes Cell Cytoskeleton Changes and Produces Non-lysosomal Vacuole Formation in Bladder Epithelial Cells. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 26 jun. 2020.
- EWELS, P. et al. MultiQC: summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report. **Bioinformatics**, v. 32, n. 19, p. 3047–3048, 16 jun. 2016.
- FLAMENT-SIMON, S. C. et al. Association Between Kinetics of Early Biofilm Formation and Clonal Lineage in *Escherichia coli*. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 31 maio 2019.

- FLORES-MIRELES, A. L. et al. Urinary Tract infections: epidemiology, Mechanisms of Infection and Treatment Options. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 5, p. 269–284, 8 abr. 2015.
- FOXMAN, B. et al. Risk Factors for Second Urinary Tract Infection among College Women. **American Journal of Epidemiology**, v. 151, n. 12, p. 1194–1205, 15 jun. 2000a.
- FOXMAN, B. et al. Urinary Tract Infection. **Annals of Epidemiology**, v. 10, n. 8, p. 509–515, nov. 2000b.
- FOXMAN, B. The epidemiology of urinary tract infection. **Nature Reviews Urology**, v. 7, n. 12, p. 653–660, dez. 2010.
- FROST, L. S. et al. Mobile genetic elements: the agents of open-source evolution. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, n. 9, p. 722–732, set. 2005.
- FUGA, B. et al. WHO Critical Priority *Escherichia coli* as One Health Challenge for a Post-Pandemic Scenario: Genomic Surveillance and Analysis of Current Trends in Brazil. **Microbiology spectrum**, v. 10, n. 2, p. e0125621, 1 abr. 2022.
- GARDNER, S. N.; SLEZAK, T.; HALL, B. G. kSNP3.0: SNP detection and phylogenetic analysis of genomes without genome alignment or reference genome: Table 1. **Bioinformatics**, v. 31, n. 17, p. 2877–2878, 25 abr. 2015.
- GONÇALVES, L. F. et al. Multidrug resistance dissemination by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infection in the Central-Western Region, Brazil. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 6, p. 1–4, set. 2016.
- GU, Z. Complex heatmap visualization. **iMeta**, v. 1, n. 3, 2022.
- GURUNG, S. et al. Detection of OXA-48 Gene in Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Urine Samples. **Infect Drug Resist.** 14 jul. 2020.
- HAHN, E. et al. Exploring the 3D Molecular Architecture of *Escherichia coli* Type 1 Pili. **Journal of Molecular Biology**, v. 323, n. 5, p. 845–857, 8 nov. 2002.
- HEIMER, S. R. et al. Autotransporter Genes *pic* and *tsh* Are Associated with *Escherichia coli* Strains That Cause Acute Pyelonephritis and Are Expressed during Urinary Tract Infection. **Infection and Immunity**, v. 72, n. 1, p. 593–597, jan. 2004.
- HERNANDES, R. T. et al. Dissection of the Role of Pili and Type 2 and 3 Secretion Systems in Adherence and Biofilm Formation of an Atypical Enteropathogenic

- 979 Escherichia coli Strain. **Infection and Immunity**, v. 81, n. 10, p. 3793–3802, 29
980 jul. 2013.
- 981 JOENSEN, K. G. et al. Rapid and Easy In Silico Serotyping of Escherichia coli Isolates
982 by Use of Whole-Genome Sequencing Data. **Journal of Clinical Microbiology**,
983 v. 53, n. 8, p. 2410–2426, 13 maio 2015.
- 984 JONES, C. H. et al. FimH adhesin of type 1 pili is assembled into a fibrillar tip structure
985 in the Enterobacteriaceae. **Proceedings of the National Academy of Sciences of**
986 **the United States of America**, v. 92, n. 6, p. 2081–2085, 14 mar. 1995.
- 987 JOHNSON, J. R. et al. Isolation and molecular characterization of nalidixic acid-resistant
988 extraintestinal pathogenic Escherichia coli from retail chicken products.
989 **Antimicrob Agents Chemother**, v. 47, n. 7, 1 jul. 2003.
- 990 JOHNSON, J. R. et al. Escherichia coli Sequence Type ST131 as the Major Cause of
991 Serious Multidrug-Resistant E. coli Infections in the United States. **Clinical**
992 **Infectious Diseases**, v. 51, n. 3, p. 286–294, ago. 2010.
- 993 KALLONEN, T. et al. Systematic longitudinal survey of invasive Escherichia coli in
994 England demonstrates a stable population structure only transiently disturbed by
995 the emergence of ST131. **Genome Research**, v. 27, n. 8, p. 1437–1449, 1 ago.
996 2017.
- 997 KAPER, J. B.; NATARO, J. P.; MOBLEY, H. L. T. Pathogenic Escherichia coli. **Nature**
998 **Reviews Microbiology**, v. 2, n. 2, p. 123–140, Fev. 2004.
- 999 KINDU, M. et al. Carbapenemase-encoding genes in critical gram-negative bacteria
1000 isolated from ICU patients with infections and/or gastrointestinal carriage, and
1001 environmental samples in the amhara National Regional state, Ethiopia. **PLoS**
1002 **One**. 4 sep. 2025.
- 1003 KLEMM, P.; HANCOCK, V.; SCHEMBRI, M. A. Fimbrial adhesins from extraintestinal
1004 Escherichia coli. **Environmental Microbiology Reports**, v. 2, n. 5, p. 628–640,
1005 23 abr. 2010.
- 1006 KLINE, K. A. et al. Bacterial Adhesins in Host-Microbe Interactions. **Cell Host &**
1007 **Microbe**, v. 5, n. 6, p. 580–592, 18 jun. 2009.
- 1008 KNAPP, K. M.; KEITH, B. Carbapenems. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases**,
1009 v. 12, n. 3, p. 175–185. Jul. 2000.
- 1010 KRESKEN, M. et al. Working Party ‘Antimicrobial Resistance’ of the Paul-Ehrlich-
1011 Society for Chemotherapy. Occurrence of multidrug resistance to oral antibiotics
1012 among Escherichia coli urine isolates from outpatient departments in Germany:

- 1013 extended-spectrum β -lactamases and the role of fosfomycin. **Int J Antimicrob**
 1014 **Agents**. Oct. 2014.
- 1015 KOGA, V. L. et al. Molecular Screening of Virulence Genes in Extraintestinal Pathogenic
 1016 *Escherichia coli* Isolated from Human Blood Culture in Brazil. v. 2014, p. 1–9, 15
 1017 abr. 2014.
- 1018 KRAMER, J.; ÖZKAYA, Ö.; KÜMMERLI, R. Bacterial siderophores in community and
 1019 host interactions. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 3, p. 152–163, 20 nov.
 1020 2019.
- 1021 KROGFELT, K. A.; BERGMANS, H.; KLEMM, P. Direct evidence that the FimH
 1022 protein is the mannose-specific adhesin of *Escherichia coli* type 1 fimbriae.
 1023 **Infection and Immunity**, v. 58, n. 6, p. 1995–1998, 1990.
- 1024 LACHMAYR, K. L. et al. Quantifying nonspecific TEM beta-lactamase (blaTEM) genes
 1025 in a wastewater stream. **Appl Environ Microbiol**. 7 nov. 2008.
- 1026 LANGMEAD, B.; SALZBERG, S. L. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2. **Nature**
 1027 **Methods**, v. 9, n. 4, p. 357–359, 4 mar. 2012.
- 1028 LARKIN, C.; VALAPPIL, S. P.; PALANISAMY, N. Global prevalence of
 1029 nitrofurantoin-resistant uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in humans: a
 1030 systematic review and meta-analysis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**.
 1031 20 aug. 2025.
- 1032 LAVIGNE, J.-P. et al. Resistance and virulence potential of uropathogenic *Escherichia*
 1033 *coli* strains isolated from patients hospitalized in urology departments: a French
 1034 prospective multicenter study. **Journal of Medical Microbiology**, v. 65, n. 6, p.
 1035 530–537, 1 jun. 2016.
- 1036 LE BOUGUÉNEC, C. et al. Characterization of AfaE Adhesins Produced by
 1037 Extraintestinal and Intestinal Human *Escherichia coli* Isolates: PCR Assays for
 1038 Detection of Afa Adhesins That Do or Do Not Recognize Dr Blood Group
 1039 Antigens. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 39, n. 5, p. 1738–1745, 1 maio
 1040 2001.
- 1041 LEMONNIER, M.; LANDRAUD, L.; LEMICHEZ, E. Rho GTPase-activating bacterial
 1042 toxins: from bacterial virulence regulation to eukaryotic cell biology. **FEMS**
 1043 **Microbiology Reviews**, v. 31, n. 5, p. 515–534, set. 2007.
- 1044 MARTINS, F. H. et al. Interactions between Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC)
 1045 and Gut Commensals at the Interface of Human Colonoids. v. 13, n. 3, 31 maio
 1046 2022.

- 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. **Clin Microbiol Infect.** 18 mar. 2012.
- MORENO, E. et al. Comparative study of *Escherichia coli* virulence determinants in strains causing urinary tract bacteremia versus strains causing pyelonephritis and other sources of bacteremia. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 53, n. 2, p. 93–99, out. 2005.
- NATARO, J. P.; KAPER, J. B. Diarrheagenic *Escherichia coli*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 1, p. 142–201, 1 jan. 1998.
- NICOLAS-CHANOINE, M.-H. et al. Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 61, n. 2, p. 273–281, 19 dez. 2007.
- NICOLAS-CHANOINE, M. H., BERTRAND, X., MADEC, J. Y. *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. **Clin Microbiol Rev.** 27 jul. 2014.
- NICOLLE, L. E. Update in Adult Urinary Tract Infection. **Current Infectious Disease Reports**, v. 13, n. 6, p. 552–560, 6 set. 2011.
- NIU, X. et al. Patterns of Drug Resistance and Bacterial Pathogen Distribution in Patients with Urinary Tract Infections in the Jiaying Region from 2020 to 2022. **Infect Drug Resist.** 6 sep. 2023.
- OELSCHLAEGER, T. A.; DOBRINDT, U.; HACKER, J. Pathogenicity islands of uropathogenic *E. coli* and the evolution of virulence. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 19, n. 6, p. 517–521, jun. 2002.
- OJDANA, D. et al. The Occurrence of blaCTX-M, blaSHV, and blaTEM Genes in Extended-Spectrum β -Lactamase-Positive Strains of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Proteus mirabilis* in Poland. **International Journal of Antibiotics**, v. 2014, p. 1–7, 6 fev. 2014.
- PARHAM, N. J. et al. PicU, a second serine protease autotransporter of uropathogenic *Escherichia coli*. **FEMS Microbiology Letters**, v. 230, n. 1, p. 73–83, 1 jan. 2004.
- PATTERSON, T. F.; ANDRIOLE, V. T. Detection, Significance and Therapy of Bacteriuria in Pregnancy. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 11, n. 3, p. 593–608, set. 1987.
- PRICE, L. B. et al. The Epidemic of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* ST131 Is Driven by a Single Highly Pathogenic Subclone, H 30-Rx. **mBio**, v. 4, n. 6, 31 dez. 2013.

- QUAST, C. et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. **Nucleic Acids Research**, v. 41, n. D1, p. D590–D596, 27 nov. 2012.
- ROER, L. et al. WGS-based surveillance of third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* from bloodstream infections in Denmark. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 7, p. 1922–1929, 22 mar. 2017.
- RUIZ, J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. **J Antimicrob Chemother.** 14 apr. 2003.
- RUSSO, THOMAS A.; JOHNSON, JAMES R. Proposal for a New Inclusive Designation for Extraintestinal Pathogenic Isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 181, n. 5, p. 1753–1754, maio 2000.
- SANTOS, A. C. M. et al. Assessing the diversity of the virulence potential of *Escherichia coli* isolated from bacteremia in São Paulo, Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 46, n. 11, p. 968–973, 1 out. 2013.
- SARTORI, L. et al. Phylogenomic Analysis of CTX-M-15-Positive *Escherichia coli* from Companion Animal Reveals Intercontinental Dissemination of ST90 Within a One Health Framework. **Microb Drug Resist.** 29 jul. 2023.
- SCHWAN, W. R. Regulation of fim genes in uropathogenic *Escherichia coli*. **World journal of clinical infectious diseases**, v. 1, n. 1, p. 17–25, 30 dez. 2011.
- SERVIN, A. L. Pathogenesis of Human Diffusely Adhering *Escherichia coli* Expressing Afa/Dr Adhesins (Afa/Dr DAEC): Current Insights and Future Challenges. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 4, p. 823–869, out. 2014.
- SHAHBAZI, S. et al. Distribution of extended-spectrum β -lactam, quinolone and carbapenem resistance genes, and genetic diversity among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Tehran, Iran. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 14, p. 118–125, set. 2018.
- SPURBECK, R. R. et al. *Escherichia coli* isolates that carry vat, fyuA, chuA, and yfcV efficiently colonize the urinary tract. **Infection and Immunity**, v.80, n. 12, p. 4115–4122, dec. 2012.
- STARČIČ ERJAVEC, M.; ŽGUR-BERTOK, D. Virulence potential for extraintestinal infections among commensal *Escherichia coli* isolated from healthy humans—the Trojan horse within our gut. **FEMS Microbiology Letters**, v. 362, n. 5, 6 fev. 2015.

- 1115 STOESSER, N. et al. Evolutionary History of the Global Emergence of the Escherichia
1116 coli Epidemic Clone ST131. **mBio**, v. 7, n. 2, 4 maio 2016.
- 1117 SURGERS, L. et al. Biofilm formation by ESBL-producing strains of Escherichia coli
1118 and Klebsiella pneumoniae. **Int J Med Microbiol**. Jan. 2019.
- 1119 TABASI, M. et al. Genotypic Characterization of Virulence Factors in Escherichia coli
1120 Isolated from Patients with Acute Cystitis, Pyelonephritis and Asymptomatic
1121 Bacteriuria. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, 2016.
- 1122 THAKURIA, B., LAHON, K. The Beta Lactam Antibiotics as an Empirical Therapy in
1123 a Developing Country: An Update on Their Current Status and Recommendations
1124 to Counter the Resistance against Them. **J Clin Diagn Res**. Jun. 2013
- 1125 TANABE, R. H. S. et al. Characterization of Uropathogenic Escherichia coli Reveals
1126 Hybrid Isolates of Uropathogenic and Diarrheagenic (UPEC/DEC) E. coli.
1127 **Microorganisms**, v. 10, n. 3, p. 645, 17 mar. 2022.
- 1128 TERLIZZI, M. E.; GRIBAUDO, G.; MAFFEI, M. E. UroPathogenic Escherichia coli
1129 (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-
1130 antibiotic Antimicrobial Strategies. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. 1566, 15
1131 ago. 2017.
- 1132 TRABULSI, L. R. Microbiologia. 7. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2024.
- 1133 TRIFILLIS, A. L. et al. Binding to and killing of human renal epithelial cells by hemolytic
1134 P-fimbriated E. coli. **Kidney International**, v. 46, n. 4, p. 1083–1091, 1 out. 1994.
- 1135 TUTONE, M. et al. SUSceptibility and Resistance to Fosfomycin and other antimicrobial
1136 agents among pathogens causing lower urinary tract infections: findings of the
1137 SURF study. **Int J Antimicrob Agents**. May. 2022.
- 1138 UNLU, B. et al. Urinary tract infection in pregnant population, which empirical
1139 antimicrobial agent should be specified in each of the three trimesters? **Polish**
1140 **Gynaecology**, v. 85, n. 5, 2014.
- 1141 VIMONT, S. et al. The CTX-M-15-producing Escherichia coli clone O25b: H4-ST131
1142 has high intestine colonization and urinary tract infection abilities. **PLoS One**. 28
1143 sep. 2012.
- 1144 WELCH, R. A. Uropathogenic Escherichia coli-Associated Exotoxins. **Microbiol**
1145 **Spectr**. Jun. 2016.
- 1146 WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health
1147 importance to guide research, development and strategies to prevent and control
1148 antimicrobial resistance. **Genebra: World Health Organization**, 2024.

- 1149 WIRTH, T. et al. Sex and virulence in *Escherichia coli*: an evolutionary perspective.
1150 **Molecular Microbiology**, v. 60, n. 5, p. 1136–1151, jun. 2006.
- 1151 YANG, X. et al. Biofilm formation and susceptibility to biocides of recurring and
1152 transient *Escherichia coli* isolated from meat fabrication equipment. **Food Control**,
1153 v. 90, p. 205–211, ago. 2018.