

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

JEFERSON PAZ DOS SANTOS

**LEVANTAMENTO DE DADOS SOBRE GENES DE RESISTÊNCIA AOS
ANTIMICROBIANOS DA BACTÉRIA *Escherichia coli***

Juazeiro do Norte - Ceará
2021

JEFERSON PAZ DOS SANTOS

**LEVANTAMENTO DE DADOS SOBRE GENES DE RESISTÊNCIA
AOS ANTIMICROBIANOS DA BACTÉRIA *Escherichia coli***

Trabalho de conclusão de curso -
Artigo Científico, apresentado à
Coordenação do curso de Graduação
em Biomedicina do Centro
Universitário Leão Sampaio, em
cumprimento às exigências para a
obtenção do grau de bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Ma. Maria Karollyna
do Nascimento Silva Leandro.

JEFERSON PAZ DOS SANTOS

**LEVANTAMENTO DE DADOS SOBRE GENES DE RESISTÊNCIA
AOS ANTIMICROBIANOS DA BACTÉRIA *Escherichia coli***

Trabalho de conclusão de curso -
Artigo Científico, apresentado à
Coordenação do curso de Graduação
em Biomedicina do Centro
Universitário Leão Sampaio, em
cumprimento às exigências para a
obtenção do grau de bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Me. Maria Karollyna
do Nascimento Silva Leandro.

Data de aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof(a): Maria Karollyna do Nascimento Silva Leandro
Orientador

Prof(a): Tassia Thaís Al Yafawi
Examinador 1

Profª Ma. Rakel Olinda Macedo da Silva
Examinador 2

Aos meus familiares e amigos dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela força e por todas as conquistas alcançadas até aqui.

Agradeço aos meus familiares, principalmente minha Mãe Cícera, meu Pai Genário e meus irmãos Gemerson, Gizele, Gustavo e Gabriely por todo amor, carinho e compreensão.

Aos meus amigos Ellen Naira, Elienay Leandro, Luana Tiffany, Guilherme Otoni e Luiz Miranda por todo o suporte e amizade nessa jornada, com quem pude contar e compartilhar tantas dificuldades, desafios e preocupações.

A minha orientadora, Maria Karollyna pela oportunidade de aprendizado, paciência, disponibilidade, dedicação e ensinamentos passados.

À minha coordenadora de curso, Prof. Ana Ruth Grangeiro por toda ajuda, dedicação e aprendizado ao longo dos quatro anos de graduação.

A toda a equipe do Laboratório Escola de Análises Clínicas, em especial o Professor Walber Castro e a Professora Fabrina Moura pela convivência, respeito, ensinamentos e conselhos compartilhados.

LEVANTAMENTO DE DADOS SOBRE GENES DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DA BACTÉRIA *Escherichia coli*

Jeferson Paz dos Santos¹; Maria Karollyna do Nascimento Silva Leandro^{2, 1}

RESUMO

O presente trabalho teve por objetivo realizar um levantamento de dados das publicações científicas sobre os genes de resistência aos antimicrobianos desenvolvidos por cepas de *Escherichia coli*. O estudo é caracterizado como revisão de literatura realizado através das bases de dados National Library Of Medicine (PubMed) e no Scientific Electronic Library Online (SciELO), compreendendo estudos publicados entre 2010 e 2020, e usando os seguintes descritores: “*Escherichia coli*” “antibiotic resistance genes”. Foram encontrados 11.949 artigos aplicando os critérios, sendo selecionados 23 para compor o desenvolvimento do estudo. Cepas de *E. coli* contendo genes com mecanismos de inativação do princípio terapêutico dos antibióticos está aumentando em larga escala, em virtude da utilização indiscriminada de antimicrobianos no âmbito veterinário e humano, entre eles foram encontrados em maior prevalência o gene *mcr1*, *blaCTX – M* e *qnr* na qual foram isolados em países como o Brasil, Arábia Saudita, Estados Unidos, Irã, Reino Unido, Alemanha e China. Atestou-se que são necessárias medidas preventivas de políticas sanitárias de saúde para que se tenha um monitoramento do uso adequado de antibióticos na saúde animal e humana.

Palavras chaves: *Escherichia coli*. Genes de resistência. MCR-1.

SURVEY OF DATA ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE GENES OF *Escherichia coli*

ABSTRACT

¹Discente do curso de biomedicina, jefersonpaz125@gmail.com; Centro Universitário Leão Sampaio.

²Docente do curso de biomedicina, karollynasilva.@leaosampaio.edu.br; Centro Universitário Leão Sampaio.

The present work aimed to carry out a survey of data from scientific publications on antimicrobial resistance genes developed by *Escherichia coli* strains. The study is characterized as a literature review conducted through the National Library Of Medicine (PubMed) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases, comprising studies published between 2010 and 2020, and using the following descriptors: “*Escherichia coli*” “antibiotic resistance genes”. 11,949 articles were found applying the criteria, 23 were selected to compose the discussion and results of the study. *E. coli* strains containing genes with mechanisms of inactivation of the therapeutic principle of antibiotics are increasing on a large scale, due to the indiscriminate use of antimicrobials in the veterinary and human scope, among them the *mcr1* gene, *bla*CTX – M and were found in greater prevalence. *qnr*. It was confirmed that preventive measures of health and health policies are necessary in order to monitor the adequate use of antibiotics in animal and human health.

Keywords: *Escherichia coli*. Resistance genes. MCR-1.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com O'Neill (2016), estima-se que uma a cada três pessoas até o ano de 2050 morrerá de infecção bacteriana dado a escassez de antibioticoterapia eficazes, uma vez que o uso generalizado de antibióticos para fins médicos e no setor agrícola alinhado a nenhum plano de ação pontual, contribui para o agravamento da crise sanitária emergente que é a resistência a múltiplas drogas antimicrobiana.

Quadros de infecções por bactérias Gram negativas são frequentes em especial cepas patogênicas de *Escherichia coli*. Estudos publicados em revistas de grande importância científica, foram relatados em vários países reservatórios de genes de resistência a antibióticos facilmente compartilháveis em insulados de *Escherichia coli*, em destaque aos beta-

lactâmicos, quinolonas e colistina, três clinicamente relevantes (HITCH, et al., 2018).

Em *E. coli*, a resistência à classe dos betalactâmico é atribuída a síntese da enzima ESBL que hidrolisa o princípio ativo que destrói a parede celular bacteriana (FOLKHÄLSOMYNDIGHETEN, 2012). Em contrapartida com a classe das quinolonas onde há alterações intencionais nas enzimas DNA girase e topoisomerase IV, moléculas cruciais no processo de replicação bacteriana (SALAH et al., 2019).

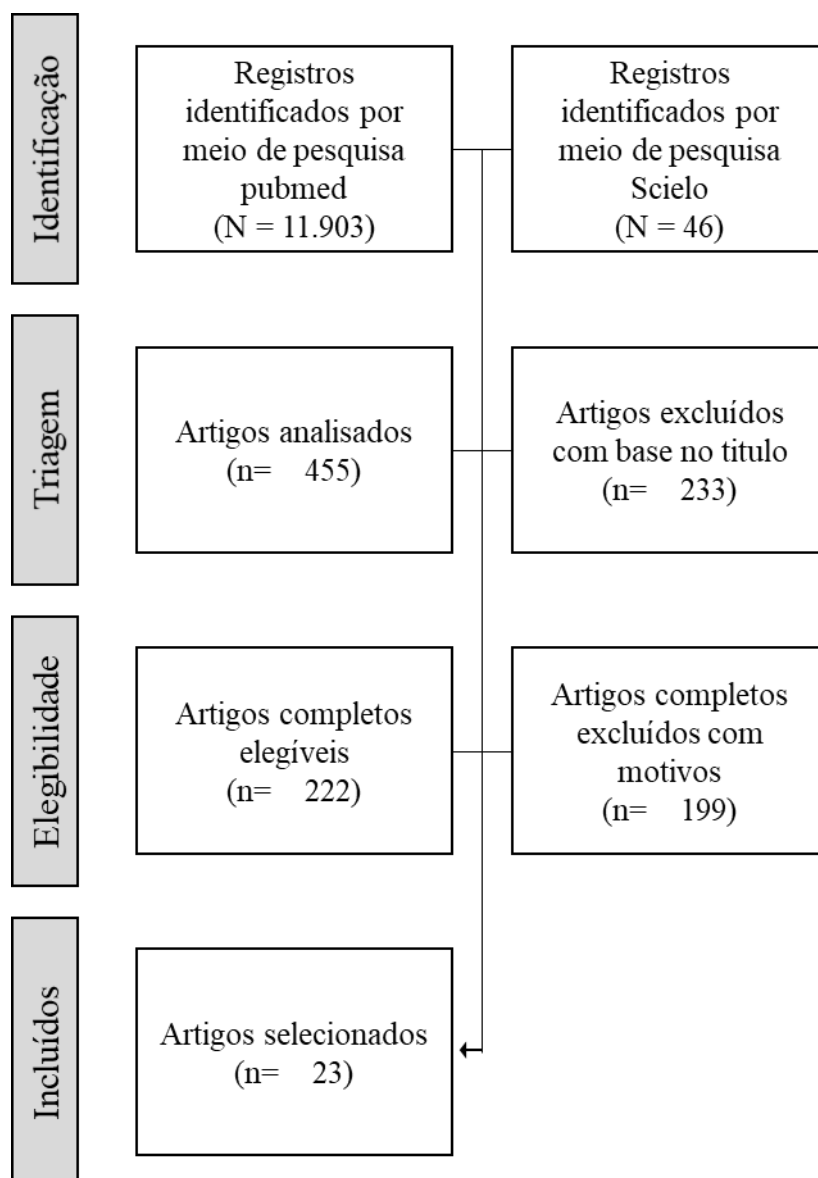
A classe colistina são antibióticos polipeptídicos catiônicos utilizados em última análise e tem por princípio a ligação com a membrana externa da parede bacteriana, neutralizando assim a toxicidade do microorganismo impedindo a sua sobrevivência. O surgimento do gene MCR-1 impede que todo esse processo aconteça, e tem emitido um alerta a nível mundial, uma vez que, foi observado em várias locais cepas de *Eschechia coli* e outras bactérias de importância clínica (AKLILU; RAMAN, 2020).

Em suma, o uso em larga escala de antimicrobianos na área agrícola e a automedicação por grande parcela da população mundial, estão relacionados como ponto de origem de variação da codificação genética de bactéria *Escherichia coli* contra os principais antimicrobianos disponíveis no mercado farmacêutico, o que torna um grave problema de saúde pública. Logo, é primordial realizar um levantamento de dados das publicações científicas sobre os genes de resistência aos antimicrobianos desenvolvidos por cepas de *Escherichia coli*.

2 MATERIAL E MÉTODO

2.1 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi por meio de consulta a publicações de autores de referência na área e posterior leitura dos títulos, resumos e resultados.



Fonte: elaboração própria.

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram utilizados artigos publicados entre 2010 e 2021 nas bases de dados eletrônicas Pubmed e Scientific Eletronic Library Online (Scielo) utilizando os seguintes descritores: *Escherichia coli* e genes de resistência aos antibióticos em inglês, português e espanhol. Serão incluídos todos os artigos experimentais encontrados sob a combinação desses descritores e que contenham a abordagem da

“Prevalência de genes de resistência em isolados de *Escherichia coli*”.

2.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas as revisões de literatura de qualquer tipo, bem como aqueles artigos que não possam ser acessados por meio eletrônico, além de não serem considerados dados repetidos ou que não se enquadravam nos objetivos do estudo.

3 DESENVOLVIMENTO

No presente levantamento de dados, analisou-se 23 artigos que atenderam aos critérios de inclusão que foram estabelecidos. Sendo assim, de acordo com as estratégias de busca eletrônica obteve-se um resultado de 18 produções na PubMed e 5 artigos na Scielo. Os períodos que apresentaram maiores números de publicações foram nos anos de 2015 e 2020. Em meios aos artigos selecionados, é possível realizar uma análise sobre genes de resistência aos principais antimicrobianos disponíveis no mercado farmacêutico para tratamento de bactérias Gram-negativas em destaque infecções decorrentes de *Escherichia a coli*..

Tabela 1 – Genes de resistência distribuídos de acordo com a classe antimicrobiana, autor, origem e principais resultados dos artigos selecionado.

Genes de resitência	Pais	Classe de antibiótico resistente	Autor /ano	Principais resultados
mcr-1	Estados Unidos	Colistina	FERNANDES et al., (2016)	O gene mcr-1 foi detectado em 16 cepas comensais de <i>E.</i>
	Brasil		FRIGO et al., (2018)	O gene mcr-1 foi observado em 16

				isolados de <i>E. coli</i> resistentes a colistina (16/38 – 42,10%) e frango comercializada em supermercados da região de Chapecó,
blaTEM	Reino unido	Quinolonas	DAY et a., (2019)	2157 (11%) de 20 243 amostras de fezes humanas continham ESBL- <i>E coli</i> , incluindo 678 (17%) de 3995 em Londres.
blaOXA				
blaSHV				
	Brasil		PIRES et al., (2019)	Cem por cento dos isolados em queijos apresentaram o gene blaTEM e houve amplificação dos genes blaSHM.
blaCTX-M	Alemanha		TABAR; MIRKAL ANTA-RI; AMOLII, (2016)	Vinte e um (26,6%) de <i>E. coli</i> eram ESBL positivos e 73,4% ESBL negativos. A taxa de <i>E.</i>

				<i>coli</i> produtora de ESBL isolada de infecção do trato urinário foi de 26,6% com resistência a múltiplas drogas, resultando em opções de tratamento limitadas.
qnr	Brasil		SOUSA, (2014)	Foram observados os genes, qnrS1 (1,5%), qnrS1 (1,5%), qnrB1 (3,1%), Qnrb19 (12,3%), qnrD1 (1,5%), aac-ib-cr (10,8%), qnrb69-like (1,9%) e oqxA (43,1%) em um total de 65 cepas isolada.
qnrB1				
	Irã	Quinolona	FARAJZA DEHSHEI KH et al., (2019)	100 de 167 amostras do trato urinário humano, continha os genes qnrB1.
	China	Macrolideos	GOMES et al.,	Esteve presente em 53 isolados
qnrS1				

aa-Ib-cr			(2019)	(67,9% dos
mdfA				isolados
mphA				possuindo MRG)
mphB				pertencentes a
				todos os grupos
				analizados. Em 43
				casos, nenhum
				outro MRG foi
				detectado,
				enquanto que nos
				restantes 10
				casos mph (A) foi
				detectada em
				conjunto com
				o ERM gene (A)
				em 4 casos,
				o erm (B) do gene
				em 3 casos e
				o mef (A)
				e ere (A) gene em
				2 e 1 casos,
				respectivamente. .
	Arábia saudita		SHABAN A; AL- ENAZI, (2020)	Das 82 cepas isoladas de ovelhas e cabras, 13 cepas foram confirmadas resistentes aos três grupos de antimicrobianos). E eles abrigavam

				seus determinantes de resistência (CTX-Ms, rmtB, qnrA-, qnrB-, e qnrS).
aac(3)-IIa	Irã	Aminoglicosídeos	SOLEIM ANI et al., (2014)	Os genes aac (3)-IIa e ant(2)-Ia foram detectados (78,87%) e 47,88% dos isolados, respectivamente em um total de 276 amostras.
ant(2'')-Ia				

Fonte: elaboração própria.

De acordo com Fernandes et al (2016), um total de 4.620 isolados de *E.coli* foram coletados no Brasil, como parte de diferentes projetos de vigilância sanitária bactérias Gram negativas produtoras de carbapenemases ou betalactamases de espectro estendido. Importantes para a medicina humana e veterinária. Foram relatados isolados de *E. coli* positivos para mcr-1 de animais produtores de alimentos nas regiões sul (Santa Catarina e Paraná) e sudeste (estados de São Paulo e Minas Gerais) do Brasil. Curiosamente, na maioria desses isolados (9 de 16), as cepas de *E. coli* coproduziram ESBLs do tipo CTX-M (Fernandes et al., 2016).

Um estudo realizado na Nigéria na cidade de Kano obteve os seguintes dados, 296 isolados de *E. coli* recuperados de crianças diarreicas menores de cinco anos em Kano, cujo perfil de suscetibilidade contra 7 antimicrobianos havia sido determinado. Fenotipicamente, 12,8% (38/296) Os isolados de *E. coli* apresentaram fenótipo de ESBLs, com blaCTX-M 73,3% e blaTEM 73,3% foram os genes de resistência predominantes nos

ESBLs positivos *E. coli* (cada um detectado em 22/30 isolados, dos quais 14 abrigavam ambos). Este estudo demonstra a presença de ESBLs *E. coli* isolados em crianças clinicamente afetadas em Kano, e demonstra a circulação de blaCTX-M e blaTEM associados a esses fenótipos (SAKA et al., 2020).

Outro estudo realizado em 50 crianças peruanas, evidenciou multidrogas resistentes. Foram observadas altas proporções de resistência à ampicilina (93,5%), NAL (66,1%) e trimetoprim/sulfametoxazol (66,1%). Vinte e sete isolados carregavam genes codificadores da ESBL: 2 blaSHV-12; 13 blaCTX-M-15; 4 blaCTX-M-2; 6 blaCTX-M; e 2 ESBLs não identificados. Além disso, 27 blaTEM-1 e 9 blaOXA-1-like genes foram detectados. Todos os isolados resistentes à quinolone apresentaram mutações de alvo. As bombas efluxos desempenharam um papel na resistência naL constitutiva. A associação entre resistência à quinolone e produção de ESBL foi significativa ($P=0,0011$). O gene mph(A) foi o TMMR mais frequente (16 isolados); os genes msr(A) e erm(B) também foram detectados. Apenas um isolado portador de TMMR apresentando mph(A) e erm(B) concomitantemente permaneceu resistente à azitromicina (PALMA et al., 2017).

Essas modificações ocasionam modificações no alvo produzidas por rRNA metilases codificadas em genes erm ou inativação de macrolídeos, mediada por esterases, como aquelas codificadas por ere ou ere ou por fosforilases, como os codificados nos genes mph e mph . Além disso, genes transferíveis, como msr e mef foram relatados para codificar bombas de efluxo de macrolídeo (GOMES et al., 2017).

Além disso, sugerem que cepas de *E. coli* portadoras de mcr-1 estão presentes na América do Sul desde pelo menos 2012, apoiando os resultados de um estudo anterior sobre a possível aquisição de *E. coli* portadora de mcr-1 por viajantes europeus que visitam este continente (ARCILLA et al., 2016). Esse gene, é responsável por causar resistência a uma gama de

antibióticos utilizados no tratamento de infecções bacterianas. E por consequência, ocorre o surgimento de bactérias totalmente resistentes aos antibióticos existindo a possibilidade de óbito decorrente de infecções bacteriana comum (FERNANDES et al., 2016).

O fato de *E. coli* com MCR-1 mediado por plasmídeo ser encontrado no Brasil também é relevante para centros médicos neste país, onde o surgimento e a disseminação de patógenos multirresistentes, associados a altas taxas de falha no tratamento, têm levado a altas uso de polimixinas, principalmente em unidades de terapia intensiva. Lá, esta classe de agentes antimicrobianos representa a principal opção terapêutica para o tratamento de infecções graves por 'superbactérias', particularmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* produtoras de SPM-1, OXA-23 ou KPC-2 carbapenemases, que são altamente prevalentes na maioria dos hospitais brasileiros (ZHOU et al., 2015).

Atualmente, alimentos como o queijo pode ser uma fonte de bactérias multirresistentes e estas podem disseminar seus genes de resistência a bactérias presentes no alimento e no trato gastrointestinal humano, demonstrando a importância das Boas Práticas de Fabricação e a necessidade de maior fiscalização dos produtos colocados à venda (PIRES et al., 2019).

Escherichia coli que produz β -lactamase de espectro estendido CTX-M (ES β L) é prevalente no Brasil e é comum em hospitais e espaços ambulatoriais. Atualmente, cepas produtoras de CTX-M têm sido encontradas em ambientes urbanos, animais de estimação ou de produção e alimentos de origem animal, inclusive aqueles que afetam o agronegócio, o que indica possíveis formas de disseminação em diferentes ecossistemas através da cadeia alimentar. (FERNANDEZ, 2019).

Além disso, um estudo realizado em 5 países localizados em 4 continentes distintos. O gene *mph(A)* estava comumente presente em 34 isolados (MICs 256 mg/L a >1.024 mg/L). O gene foi detectado

principalmente em isolados resistentes ao cefotaxime (27 isolados), mas também em 4 (21%) dos 19 isolados resistentes apenas à amoxicilina e cotrimoxazole em diferentes países. Para confirmar esta última associação, procuramos o gene *mph(A)* em 100 isolados clínicos de *E. coli* do hospital de Caen resistente à amoxicilina e cotrimoxazol, mas suscetível ao cefotaxime, que é um fenótipo comum presente em 25% dos isolados de *E. coli* deste hospital (NGUYEN et al., 2009).

Além dos efeitos colaterais e da crescente resistência, os aminoglicosos desempenham um papel importante na cura de infecções bacterianas. Modificação de aminoglicosídeos por aminoglicosídeos é o mecanismo de resistência comum, pois essas enzimas não são capazes de se ligar a ribossomos da célula. A resistência contra a Gentamicina, a Kanamicina, a Cizomicina e a Tobramycin é mediada pela enzima ANT(2'')-Ia que é codificada por um gene de *ant(2)-Ia* em *E.coli* e também resistência simultânea à Gentamicina e Tobramycin, mediada pela enzima AAC(3)-IIa que é codificada pelo gene *aac(3)-IIa* (HO et al., 2010).

4 CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, podemos concluir que tem ocorrido avanços na disseminação de cepas de *E.coli* potencialmente resistentes que desenvolvem resistência a várias classes de antibióticos importantes na medicina humana. Além disso, os genes de maior frequência foram o *mcr-1*, *blaTEM*, *blaCTX-M*, *blaSXV* e *blaOXA* que codificam resistência a classe das colistina e betalactamase. Consequentemente, devem ser implementadas práticas de gestão adequadas para evitar sua disseminação evitando assim o comprometimento no tratamento de infecções bacteriana e com efeito, diminuição nos custos de atenção a saúde.

REFERÊNCIAS

AKLILU, E.; RAMAN, K.. MCR-1 Gene Encoded Colistin-Resistant *Escherichia coli* in Raw Chicken Meat and Bean Sprouts in Malaysia. **International Journal of Microbiology**, v. 2020, 2020.

ARCILLA, M. S. et al. Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. **Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 2, pág. 147-149, 2016.

FARAJZADEHSHEIKH, A. et al. Frequency of quinolone resistance genes among extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections. **Tropical medicine and health**, v. 47, n. 1, p. 1-7, 2019.

Folkhälsomyndigheten. ESBL-producerande tarmbakterier Kunskapsunderlag med förslag till handläggning för att begränsa spridningen av Enterobacteriaceae med ESBL. 2012. Disponível em: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskyddberedskap/antibiotika-och-antibiotikaresistens/> acesso em 21/05/2021.

FRIGO, A. Perfil fenotípico e genotípico da resistência a colistina em isolados de *Escherichia coli* de carne de frango. **UDESC**. V, 29, p. 1, 2018.

HITCH, G.; FLEMING, N. Antibiotic resistance in travellers' diarrhoeal disease, an external perspective. **Journal of travel medicine**, v. 25, n. Suppl_1, p. S27-S37, 2018.

HO, P. L. et al. Genetic identity of aminoglycoside-resistance genes in *Escherichia coli* isolates from human and animal sources. **Journal of medical microbiology**, v. 59, n. 6, p. 702-707, 2010.

NGUYEN, M. C. P. et al. *Escherichia coli* as reservoir for macrolide resistance genes. **Emerging infectious diseases**, v. 15, n. 10, p. 1648, 2009.

O'NEILL, J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016.

OECD/EUIPO. Trade in Counterfeit Pharmaceutical Products, Illicit Trade, OECD Publishing, Paris. 2020. Disponível em: < https://www.oecd-ilibrary.org/governance/trade-in-counterfeit-pharmaceutical-products_a7c7e054-en;jsessionid=QHRKu9TV-gR1tK0Vkk7qcnM6.ip-10-240-5-122 > Acesso em: 24 maio de 2021.

PALMA, N. et al. Resistance to quinolones, cephalosporins and macrolides in *Escherichia coli* causing bacteraemia in Peruvian children. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 11, p. 28-33, 2017.

PIRES, B. A. D. et al. Resistência antimicrobiana em cepas de *Escherichia coli* isoladas de queijo Minas Frescal no município do Rio de Janeiro–Perfil fenotípico e genotípico. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 7, n. 3, p. 86-91, 2019.

RAWSON, T. M. et al. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 8, p. 409-410, 2020.

SAKA, H. K. et al. Molecular detection of extended spectrum β -lactamase genes in *Escherichia coli* clinical isolates from diarrhoeic children in Kano, Nigeria. **PloS one**, v. 15, n. 12, p. e0243130, 2020.

SALAH, Fortune Djimabi et al. Distribution of quinolone resistance gene (qnr) in ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in Lomé, Togo. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 8, n. 1, p. 1-8, 2019.

SHABANA, I. I.; AL-ENAZI, A. T. Investigation of plasmid-mediated resistance in *E. coli* isolated from healthy and diarrheic sheep and goats. **Saudi journal of biological sciences**, v. 27, n. 3, p. 788-796, 2020.

SOLEIMANI, N. et al. Frequency distribution of genes encoding aminoglycoside modifying enzymes in uropathogenic *E. coli* isolated from Iranian hospital. **BMC research notes**, v. 7, n. 1, p. 1-5, 2014.

SOUSA, Rafaela Rogério Floriano de. **Pesquisa de genes de resistência a quinolonas em bacilos Gram negativos de origem clínica e ambiental**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2014.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

ZHOU, K. et al. Characterization of a CTX-M-15 producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak strain assigned to a novel sequence type (1427). **Frontiers in microbiology**, v. 6, p. 1250, 2015.

LIU, Y. Y. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. **The Lancet infectious diseases**, v. 16, n. 2, p. 161-168, 2016.

YIN, W. et al. Novel plasmid-mediated colistin resistance gene mcr-3 in *Escherichia coli*. **mBio** 8: e00543-17. 2017.

BELAYNEHE, K. M. et al. Emergence of mcr-1 and mcr-3 variants coding for plasmid-mediated colistin resistance in *Escherichia coli* isolates from

food-producing animals in South Korea. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 72, p. 22-24, 2018.

RANGARAJ, G. et al. Perils of quinolone exposure in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 116, n. 4, p. 967-973, 2010.