

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO**

GISELLE CARVALHO SANTOS DA SILVA

**ANÁLISE DA CODIFICAÇÃO GENÉTICA DA RESISTÊNCIA DE TELURITO
DE POTÁSSIO EM ENTEROBACTÉRIAS ISOLADAS DO AMBIENTE
HOSPITALAR**

RIO DE JANEIRO

2025

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO

GISELLE CARVALHO SANTOS DA SILVA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade do Grande Rio
“Prof. José de Souza Herdy”, como requisito
parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Orientador: José Augusto Adler Pereira.
Coorientador(a): Emanoela de Fátima
Araújo Silva Santos.

RIO DE JANEIRO
2025

GISELLE CARVALHO SANTOS DA SILVA

**ANÁLISE DA CODIFICAÇÃO GENÉTICA DE ENTEROBACTÉRIAS
ISOLADAS DO AMBIENTE HOSPITALAR**

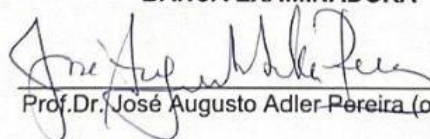
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade do Grande Rio
"Prof. José de Souza Herdy", como requisito
parcial para a obtenção do título de Bacharel
em Biomedicina.

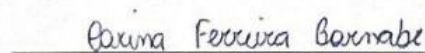
Orientador: José Augusto Adler Pereira
Coorientador(a): Emanoela de Fátima Araújo
Silva Santos

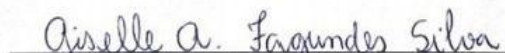
Aprovada em:

Barra da Tijuca, 13 de novembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. José Augusto Adler Pereira (orientador)


Prof. Carina Ferreira Barnabé


Prof. Dra. Giselle Aparecida Fagundes Silva

AGRADECIMENTOS

A minha imensa gratidão a Deus pela sua graça em toda minha trajetória. Trajetória essa que se iniciou muito antes de uma matrícula. Um sonho muito distante (entrar na faculdade) que hoje próximo a concluir a graduação, já realizo sonhos bem maiores e reconheço a sua mão e cuidado sobre a minha vida.

À minha família, que sempre acreditou em mim e me sustentou com essa fé e amor, sem medir esforços para fazer com que eu chegasse até aqui. Obrigada mãe Idenir Silva por todas as orações e marmitinhas, vó Ignez Carvalho por além de todas as orações, seus recursos que unidos ao do meu pai Jorge Luiz estruturaram essa caminhada, vó Sandra Tanes por todo seu gigantesco zelo por mim e roupas passadas, família Andrade pelo infundo amparo e por serem um dos meus maiores incentivadores e meu namorado Kauan Monteiro por toda paciência e ajuda até os últimos minutos.

Aos meus amigos, o grupo dos quais lutamos juntos pelo sonho de entrar na graduação e, também, os quais construí ao percorrer dela, por todo apoio emocional, troca de conhecimentos e encorajamento que fizeram dessa caminhada mais leve, em especial as minhas amigas Ingrid Baltazar, Julia Bahia e Lívia Kling. E a minha amiga-irmã de infância Helena Martins que independente de tudo se fez e se faz presente há mais de duas décadas.

À minha equipe de laboratório que provou que realmente ninguém faz ciência sozinho e que quem tem amigos faz ciência, com todo suporte em cada etapa do experimento, contribuindo para que a realização desse trabalho fosse possível. Obrigada Gabriela Anherth e Herbert Marques por toda parceria e Emanoela de Fátima pelos aprendizados concedidos.

Aos meus professores e orientadores por todos os ensinamentos com excelência que foram fundamentais para o meu crescimento acadêmico profissional e pessoal. Obrigada mestre José Augusto pela incrível oportunidade, dedicação imensurável e orientação cuidadosa sempre me mostrando que sou mais capaz do que consigo imaginar e em especial as professoras Carolinne Ramos, Carina Barnabé e Giselle Fagundes por comporem a minha formação até aqui.

Todos vocês e mais alguns de cada instituição, laboratório, cursos e iniciação científica que passei foram essenciais para a realização dessa jornada. Esse trabalho não é apenas meu e sim fruto de todas essas pessoas que estiveram ao meu lado.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 METODOLOGIA	12
3 RESULTADOS	16
4 DISCUSSÃO	19
5 CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	24

ANÁLISE DA CODIFICAÇÃO GENÉTICA DA RESISTÊNCIA AO TELURITO DE POTÁSSIO EM ENTEROBACTÉRIAS DO AMBIENTE HOSPITALAR

Giselle Carvalho Santos da Silva¹

Emanoela de Fátima Araújo Silva Santos²

Prof.Dr. José Augusto Adler Pereira³

RESUMO

Este trabalho analisa a presença de genes associados à resistência ao telurito de potássio em *Enterobacterales* isoladas do ambiente hospitalar, com foco na detecção de determinantes genéticos vinculados à tolerância ao telurito e sua possível relação com perfis de multirresistência a antimicrobianos (a maioria das cepas foram resistente a cefalosporina de terceira geração e, também à gentamicina; marcadores bem importantes na virada do século XX. O estudo parte da questão-problema: *Enterobacterales* presentes em ambiente hospitalar carregam genes do cluster *ter* e determinantes relacionados capazes de favorecer resistência ao telurito e, possivelmente, conferir vantagem adaptativa? Para responder a essa questão, foram avaliadas cepas previamente isoladas, submetidas à extração de DNA à amplificação por PCR com *primers* específicos para os genes do cluster *ter* e genes *tehAB*, além da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) frente ao telurito de potássio. Os resultados indicaram possível variabilidade (fenotípica e genotípica) dos genes *terB*, *terE* e *terZ*. Obtivemos indicações de amplificação destes em algumas cepas, enquanto outras apresentaram produtos de amplificação para apenas *tehA* e *tehB* ou não exibiram amplificação gênica, com tolerância variável ao telurito (CIM entre ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ e 128 $\mu\text{g/mL}$). A ocorrência de amplicons divergentes dos padrões descritos para *E.coli* O157:H7 (enterohemorrágica) sugere homologia gênica e plasticidade estrutural dentro do cluster *ter*. Conclui-se que as cepas de *Enterobacterales* hospitalares estudadas que apresentam diversidade genética relacionada à resistência ao telurito, reforçando a relevância do monitoramento molecular e da compreensão de mecanismos de resistência associados ao telurito (metais) e ao estresse oxidativo para a vigilância microbiológica em ambientes clínicos.

Palavras-chave: Telurito. Resistência bacteriana. *Enterobacterales*. PCR. Ambiente hospitalar.

¹Graduando (a) do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

²Bióloga pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ.

³Médico, Doutor em Ciências (Microbiologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ.

ABSTRACT

This study analyzes the presence of genes associated with potassium tellurite resistance in *Enterobacterales* isolated from a hospital environment, focusing on the detection of genetic determinants linked to tellurite tolerance and their possible relationship with multidrug resistance profiles. Most isolates showed resistance to third-generation cephalosporins and gentamicin, important antimicrobial markers at the turn of the 20th century. The research question was: Do hospital-associated *Enterobacterales* harbor genes from the *ter* cluster and related determinants capable of conferring resistance to tellurite and possibly providing adaptive advantages? To answer this, previously isolated strains were subjected to DNA extraction and PCR amplification using specific primers for *ter* cluster genes and *tehAB*, in addition to determining the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) against potassium tellurite. The results indicated possible phenotypic and genotypic variability in *terB*, *terE*, and *terZ* genes. Amplification of these genes was observed in some strains, while others exhibited amplification only for *tehA* and *tehB* or showed no gene amplification, with variable tellurite tolerance (MIC between ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ and 128 $\mu\text{g/mL}$). The occurrence of amplification products divergent from those described for enterohemorrhagic *E. coli* O157:H7 suggests gene homology and structural plasticity within the *ter* cluster. It is concluded that the hospital *Enterobacterales* strains studied exhibit genetic diversity related to tellurite resistance, reinforcing the importance of molecular monitoring and the understanding of resistance mechanisms associated with tellurite (metals) and oxidative stress for microbiological surveillance in clinical environments.

Keywords: Tellurite. Bacterial resistance. *Enterobacterales*. PCR. Hospital environment.

1 INTRODUÇÃO

O telurito de potássio (K_2TeO_3) é um sal do metaloide, cujos compostos dividem-se em três grupos: telúrio inorgânico, telúrio contendo estruturas complexas e organoteluritos (VÁVROVÁ, S *et al.*, 2021). Apesar desse elemento da tabela periódica não ter sua composição contemplada por matéria animal, vegetal ou mineral; e nem ter sido descoberta sua função nos sistemas biológicos, ele é encontrado em seres humanos, principalmente nos ossos, em níveis que excede treze de dezesseis oligoelementos essenciais para humanos (SCHROEDER, *et al.*, 1967).

O enigma deste calcogênio tem como uma das questões a ocorrência de resistência ao telurito, apesar deste apresentar baixas concentrações na crosta terrestre e alta em ambientes de extrema vida, tendo uma persistência na filogenia da evolução com possíveis vantagens como proteção em condições de estresse oxidativo (PÉREZ *et al.*, 2007; CHASTEEN *et al.*, 2009; PASSET; BRISSE, 2015; FONSECA, 2021).

O telúrio (Te) atua como oxidante (eletrofílico), atraindo elétrons e causando lesões celulares, especialmente quando em altas concentrações (por exemplo, 20 $\mu\text{g/mL}$) ser letal para bactérias sensíveis. A sua ação tóxica não é somente direta, mas depende dos compostos oxidantes derivados da sua redução, que geram radicais que agravam o estresse oxidativo. A redução do telúrio a telúrio elementar (de Te^{+4} para Te^0 metálico) é um processo de redução com ganho de elétrons, que pressupõe processos de oxidação de outras moléculas celulares. A integridade da membrana de bactérias e suas proteínas são alvos primários da oxidação, um dos alvos importantes da agressão dos compostos oxidantes e do telúrio (PATERSON, D. L. *et al.*, 2005; VALKOVÁ, DANKA, *et al.*, 2007).

A aerobiose implica viver em um ambiente com oxigênio, que apesar de necessário, produz compostos oxidantes perigosos como superóxido, peróxido e radicais hidroxila. Esses compostos atacam componentes celulares essenciais: membranas, proteínas, enzimas e principalmente o DNA, causando danos que podem levar a mutações. Os compostos contendo grupos sulfidríla ($-SH$), que possuem hidrogênio redutor, podem doar elétrons para neutralizar radicais livres, e que representam um mecanismo protetor contra o estresse oxidativo. A reação de Fenton, que ocorre na presença de íons ferro e peróxido de hidrogênio, gera radicais hidroxila altamente reativos, que causam um estresse oxidativo severo às células. A

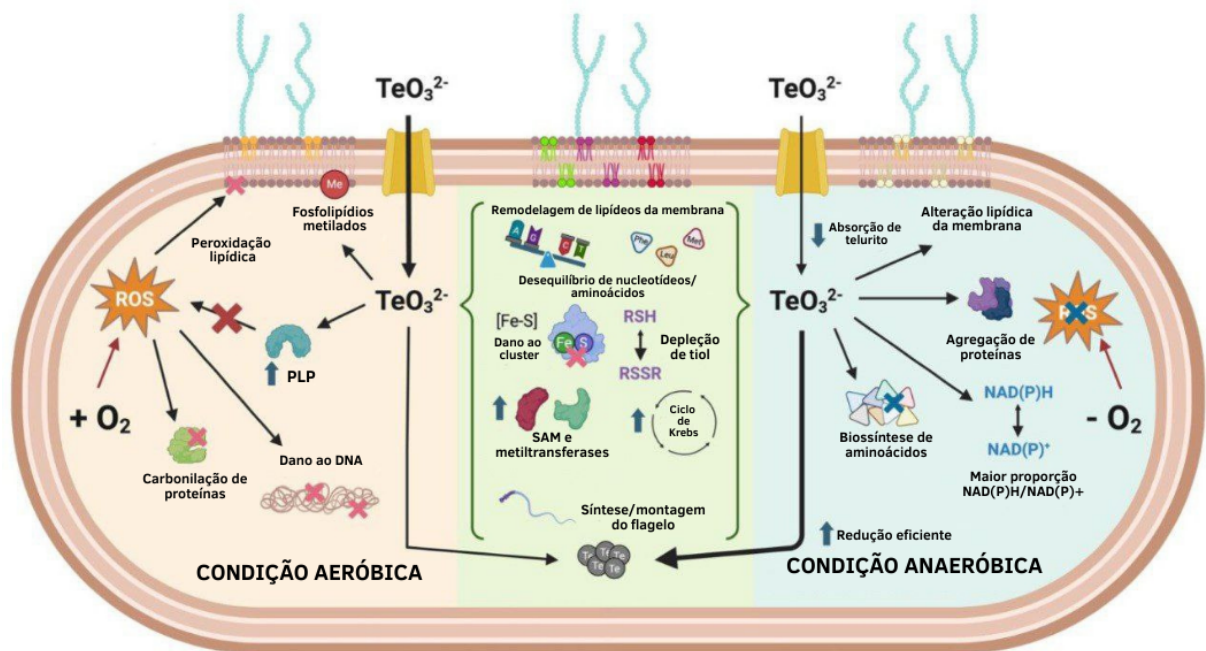
presença de ferro é crítica, por poder catalisar reações que aumentam a toxicidade do peróxido de hidrogênio e ampliar os danos via radicais livres (MISHRA, S.; IMLAY, J., 2012).

A carbonilação de proteínas é um efeito oxidante que pode ser promovida por espécies reativas de oxigênio e levar átomos a formarem carbonila, cetonas ou aldeídos. As cepas como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* não são resistentes, ao exibir mecanismos que evitam a depleção dos compostos redutores como a glutatona, e reagem com estratégias que limitam a carbonilação. A resistência envolve a manutenção ou indução de enzimas antioxidantes que retardam a ação dos radicais livres derivados da atuação do telurito, até que enzimas que restauram o equilíbrio redox sejam produzidas como as catalases e peroxidases (FUENTES *et al.*, 2007; VALKOVÁ *et al.*, 2007; CHASTEEN *et al.*, 2009; MISHRA; IMLAY, 2012).

As células, em geral, possuem enzimas como catalases e peroxidases que degradam o peróxido de hidrogênio, o converte em água e oxigênio e previne danos maiores para combater o estresse oxidativo. O mecanismo de defesa antioxidante pode envolver glutatona reduzida que interage com radicais livres para "abafar" a fome de elétrons desses radicais, prevenindo danos celulares. Para isso, o NADPH atua como coenzima reduzindo e regenerando a glutatona, uma molécula antioxidante, o que a permite participar diretamente na neutralização de radicais livres (FUENTES *et al.*, 2007; PÉREZ *et al.*, 2007; CHASTEEN *et al.*, 2009).

As células ainda utilizam moléculas "chaperonas" que protegem proteínas e outros compostos que contenham ferro para evitar que o ferro seja liberado e promova a catálise de reações destrutivas. As enzimas catalases e peroxidases compõem o conjunto enzimático o qual é a chave na defesa celular que elimina o peróxido de hidrogênio produzindo água e oxigênio, limitando assim a geração de radicais hidroxila prejudiciais. E o regulon OxyR controla a expressão dessas enzimas durante o estresse oxidativo em *E.coli* e *Salmonella* entérica, agindo para proteger as células, prontamente, contra danos causados por peróxidos. Enzimas moduladas pelo regulon OxyR não apenas degradam o peróxido, mas também protegem a célula contra a reação do peróxido com ferro, de modo a prevenir a liberação de ferro livre e a consequente reação de Fenton que amplifica o dano oxidativo (TAYLOR *et al.*, 2002; FUENTES *et al.*, 2007; CHASTEEN *et al.*, 2009; MISHRA; IMLAY, 2012).

Figura 1 – Mecanismos propostos de toxicidade do telurito (TeO_3^{2-}) em bactérias sob condições aeróbicas e anaeróbicas



Legenda: Representação esquemática da entrada de TeO_3^{2-} na célula bacteriana e dos principais alvos intracelulares. À esquerda (condição aeróbica), o telurito promove formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), peroxidação de fosfolípidios de membrana, carbonilação e dano a proteínas, alteração de PLP e dano ao DNA. No painel central, destacam-se processos intracelulares como depleção de tióis, alteração da razão $\text{NAD(P)H}/\text{NAD(P)}^+$, dano em enzimas contendo centros $[\text{Fe-S}]$ e desequilíbrios metabólicos, indicando que o TeO_3^{2-} atua como aceitador de elétrons sendo reduzido a telúrio elementar (Te^0), às custas da oxidação de componentes celulares, e se acumula como grânulos/nanopartículas pretas dentro da célula. À direita (condição anaeróbica), observam-se absorção de telurito, alterações lipídicas de membrana, agregação de proteínas e alterações na biossíntese de aminoácidos; nessa condição, a maior disponibilidade de equivalentes redutores (NAD(P)H e tióis intracelulares) está associada a uma redução mais eficiente do telurito a Te^0 e a maior tolerância bacteriana ao oxiânion. **Fonte:** Adaptado de LURASCHI *et al.* (2025) — Int. J. Mol. Sci., 26(15):7287.

Os bacilos Gram-negativos pertencentes às *Enterobacterales* são microorganismos amplamente distribuídos na natureza, são encontrados no solo, na água, em vegetais e, como indica o nome, na microbiota intestinal de humanos e animais. Por conseguinte, podem ser incriminadas em vários tipos de doenças infecciosas e sendo isolados a partir de muitas amostras recebidas no laboratório de bacteriologia clínica (KONEMAN *et al.*, 2008). Essas bactérias entéricas Gram-negativas podem possuir, quando multirresistentes a antimicrobianos,

plasmídeos de alto peso molecular. Esses plasmídeos, entretanto, carregam genes codificando beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), carbapenemases e fatores de virulência (p.ex., resistência ao telurito de potássio). Esses plasmídeos podem ser encontrados em cepas isoladas de amostras hospitalares, sendo, comumente, transferíveis por conjugação bacteriana (KONEMAN *et al.*, 2008). A interação de genes nos plasmídeos e cromossomos pode ser facilitada por elementos genéticos móveis como as sequências de inserção (IS). Essa relação entre plasmídeos, IS e genes de resistência a antibióticos pode se denominar como um pilar da disseminação da resistência antimicrobiana (RAM) em bactérias, promovendo a aceleração da evolução bacteriana e ampliação de espectros de resistências (TAYLOR *et al.*, 2002; VALKOVÁ *et al.*, 2007; PASSET; BRISSE, 2015; ALVIM; COUTO; GAZZINELLI, 2019; BIANCA, 2021; FONSECA *et al.*, 2022).

A pandemia de covid-19 contribuiu, globalmente, com a aceleração do desenvolvimento da resistência, assim como alterou a dispersão e a prevalência da distribuição de microrganismos multirresistentes (MDRs). Sobretudo, devido ao aumento exponencial das internações hospitalares e ao uso abusivo de antimicrobianos, conforme divulgado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2024).

No Brasil, a RAM é um problema de saúde pública relevante, com aumento da prevalência de MDR em Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (Iras) (SAMPAIO; GALES, 2016; EUROPE PMC, 2016; WEINER-LASTINGER *et al.*, 2021). Foi detectado pela primeira vez no Brasil em um surto *Acinetobacter baumannii*, resistente a carbapenêmicos, produtor de OXA-23, no ano de 1999 (LIBERA MARIA DALLA-COSTA *et al.*, 2003), dentro do qual a disseminação de ESBLs em *E.coli* e *Klebsiella pneumoniae* tornou cefalosporinas de 3º geração ineficazes pelo seu poder de hidrolisar a maioria das penicilinas e cefalosporinas. Assim, o fato dos carbapenêmicos terem uma estrutura química única de anel carbapenêmico os torna menos suscetíveis à hidrólise por ESBLs, o que gerou um uso necessário e excessivo de carbapenêmicos o qual selecionou cepas produtoras de carbapenemases e acelerou o surgimento de grupos resistentes a carbapenêmicos (PATERSON, D. L. *et al.*, 2005).

Dentre as bactérias de importância epidemiológica que apresentam um crescimento desenfreado em seu perfil, destacam-se os microorganismos multirresistentes, como por exemplo, *E.coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Nessas bactérias MDRs, é de grande interesse avaliar nos plasmídeos R, genes que

codifique para a virulência bacteriana, inclusive, genes do cluster *ter* (PASSET; BRISSE, 2015).

A questão dos genes de resistência ao telurito de potássio é que estes se constituem em reconhecidos determinantes de virulência bacteriana, detectados, dentre outros microorganismos, *Klebsiella pneumoniae* e *E.coli*, que são importantes bactérias MDRs, agentes de infecções, particularmente hospitalares. Comumente, a resistência a carbapenêmicos e outros agentes antimicrobianos, relevantes na terapêutica clínica, está codificada em genes carregados por plasmídeos transferíveis por conjugação bacteriana. Apesar de se dispor na literatura de várias pesquisas sobre a resistência bacteriana ao telurito de potássio, no sentido de genes específicos codificantes e de mecanismos de defesa antioxidante correspondentes, enfrenta-se uma grave carência de informação sobre a disseminação desses genes, em questão, nos ambientes em geral, e no ambiente hospitalar, em particular. É muito relevante avaliar a presença desses genes do cluster *ter* em ambientes hospitalares (TAYLOR *et al.*, 2002; FUENTES *et al.*, 2007; VALKOVÁ *et al.*, 2007; CHASTEEN *et al.*, 2009; PASSET; BRISSE, 2015).

Este estudo teve objetivo analisar a presença de genes reconhecidos como codificantes de resistência ao telurito de potássio (TP) em *Enterobacterales* (*primers* específicos para os genes do cluster *ter* ABCDEFWZ) isoladas a partir de diferentes amostras hospitalares. Para isso, foram investigadas a associação de genes de resistência ao telurito de potássio à antimicrobianos, comparada a presença de genes do cluster *ter* em cepas com crescimento entre 1 e 128 µg/mL e avaliado nas cepas a relação entre diferentes genes do cluster *ter* com a presença de *IS26*.

2 METODOLOGIA

Este estudo adotou um delineamento experimental, empregando abordagens metodológicas quantitativas.

As cepas e os *primers* utilizados foram obtidos em um estudo prévio por Fonseca *et al.* (2022).

Quadro 1- Identificação de cepas, perfil de resistência antimicrobiana, presença de IS26 e sensibilidade ao TP

Ce pa	Amostra	Espécie	Origem	G E N	ESBL	CEF	QUINO L-ONAS	OMRA	IS 26
E15L5C	Alimen-to	<i>E. coli</i>	RD	S	Neg	cfl, cfo	-	amox, rif	-
042PRB	Fezes	<i>E. coli</i>	CTI	R	Pos	cfl, caz	-	amox, rif, clo	+
002PRB	Fezes	<i>K. pneumoniae</i>	CTI	R	Pos	cfl, caz	-	amox, rif, clo, ami	+
13MB	MM	<i>K. pneumoniae</i>	Cozinha	-	NT	-	-	rif, cfl	+
94PRA	Fezes	<i>K. pneumoniae</i>	CM	S	Neg	cfl, caz, ctx	-	amox, rif, ami	+
E1L10	Alimen-to	<i>E. coli</i>	RD	S	Pos	cfl, caz	-	amox, rif	+
E15L8B	Alimen-to	<i>E. coli</i>	RD	S	Pos	cfl, caz	-	amox, rif	+
92PR	Fezes	<i>E. aerogenes</i>	CM	R	Neg	cfl, caz, ctx,	nor	amox, rif, ami, clo, tet, nor	+

Fonte: Adaptado de Fonseca *et al.* (2022, p. 15).

Legenda: GEN: gentamicina, fenótipo de resistência e detecção de gene por PCR; ESBL: beta-lactamase de espectro estendido, fenótipo de resistência e detecção de gene por PCR; CEF: cefalosporina, QUINOLONAS: grupo de antibióticos quinolonas; OMRA: Outros Marcadores de Resistência Antimicrobiana. CM: Clínica Médica; RD: Recipiente de Distribuição de Alimentos; CTI: Centro de Terapia Intensiva; MM: Manipulador de Alimentos. S: sensível; R: resistente; NT: não testado; -: resultado negativo; +: resultado positivo. Abreviações de antibióticos: cfl = cefalotina; cfo = cefotaxima; caz = ceftazidima; ctx = ceftriaxona; amox = amoxicilina; rif = rifampicina; clo = cloranfenicol; ami = amicacina; tet = tetraciclina; nor = norfloxacin.

Coleta e preparação das cepas – cepas de diversas origens foram coletadas em múltiplas unidades do Hospital Universitário Pedro Ernesto e armazenadas a -20°C. Para análise, as cepas foram descongeladas, inoculadas em caldo nutriente para crescimento bacteriano e incubadas a 37°C por 17-24 horas. Após crescimento inicial, as culturas foram semeadas em Ágar Mueller-Hinton para verificação de

pureza e reincubadas nas mesmas condições. Posteriormente, então, foram selecionadas 3-4 colônias isoladas, as quais foram suspensas em 300 µL de água ultrapura.

Extração de DNA – realizada por lise térmica, em um microtubo contendo 300 µl e água mili Q estéril, foi adicionada uma concentração espessa da cepa da qual foi feita uma suspensão que foi submetida à fervura (100°C), em banho-maria, por 10 minutos, e em seguida, colocada no freezer por 10 minutos, a fim de realizar o choque térmico para a extração do DNA. Após, os tubos foram centrifugados a 14000 rpm por 2 minutos na centrífuga Eppendorf® (modelo 5415C), a fim de permitir o depósito dos restos celulares. O sobrenadante obtido na centrifugação, contendo o DNA, denominado extrato, foi utilizado na PCR e, posteriormente, congelado (-20°C).

Quadro 2 - Dados informativos dos *primers* a serem utilizados o ensaio de PCR

Nome do <i>primer</i>	Sequência (5'–3')	Produto previsto (bp)
<i>terA1</i> (forward)	TAT CGT TTC AGC GGT TAT TC	1228
<i>terA2</i> (reverse)	TGG CGG GTC AGT TCG TCA C	—
<i>terB1</i> (forward)	AGG CCG TGA CGA ACT GAC C	286
<i>terB2</i> (reverse)	TCG CAA CGG CAA TAC CAA CAC G	—
<i>terC1</i> (forward)	TCC TGG CGC TGA AAG AT	1240
<i>terC2</i> (reverse)	GAA ACA CTC ATA AAA TAA CCT CTT	—
<i>terD1</i> (forward)	AGT AAA GCA GCT CCG TCA AT	396
<i>terD2</i> (reverse)	CCG AAC AGC ATG GCA GTC T	—
<i>terE1</i> (forward)	TAA AAG GCG GCA ACG TAT CTC TGA	353
<i>terE2</i> (reverse)	CCG TCC CGT TGT CGT TGT TGT AA	—
<i>terF1</i> (forward)	TTA CAA TCC GGA CAA AAC A	244
<i>terF2</i> (reverse)	CAA TGA CAA CGG TGA TCG	—
<i>terW1</i> (forward)	TTC TCT ACC GCT TCA CTT	214
<i>terW2</i> (reverse)	TCA AAT ACA GCA AGG CAG	—

<i>terZ1</i> (forward)	GAC GGT ATC ACT CAG CAA AGA ATC	416
<i>terZ2</i> (reverse)	TAC GGC GCA GCG AAG AAA TAA C	—
<i>ter-island</i> (forward)	GAC AAA CTC TCC GGG ATA ACT CA	356
<i>ter-island</i> (reverse)	TGC GGG TGC TGG TGT GGG ATA A	—
<i>tehA</i> (forward)	GGATTATGGCGCGGATCTC A	—
<i>tehA</i> (reverse)	GCCGAACGAGAAACTCCA GA	—
<i>tehB</i> (forward)	AAACCGGGTAAAACGCTG GA	—
<i>tehB</i> (reverse)	CGGGGATGGTTTTAGCCT CA	—

Fonte: Adaptado de Taylor *et al.* (2002) e relatório técnico Extend Biotecnologia Ltda. (Pedido P-2019-06-14-05).

Amplificação por PCR - as reações de PCR foram realizadas utilizando-se o kit Invitrogen DNA Polymerase, seguindo o protocolo do fabricante. As misturas reacionais com volume final de 25 µL contém: *Primers* direto e reverso (concentrações especificadas), 2 µL de DNA molde, 1,5 mM de MgCl₂, 0,5 mM de mistura de dNTPs (dATP, dTTP, dCTP, dGTP), 5,0 µL de Tampão de PCR [Tris HCL pH 8,4 (20nM) e KCL (50nM)], 0,25 µL de Taq DNA polimerase (U/ µL) e 15,25 µL de água mili Q.

Eletroforese em Gel de Agarose - O gel a 1% foi preparado pela dissolução de 1 g de agarose em 100 mL de tampão tris-borato-EDTA (TBE), com aquecimento em micro-ondas. Após resfriamento a ~60°C, foram adicionados 4 µL do corante SYBR Safe DNA (Invitrogen), seguido de homogeneização. A solução foi vertida em cuba de eletroforese com pentes para a moldagem de poços e deixada para o endurecimento por 30 minutos, protegida da luz.

A corrida eletroforética foi realizada a 100 V por 60 minutos, utilizando ladder de 100 pb - Invitrogen como padrão de pesos moleculares. Os fragmentos de DNA foram visualizados sob luz UV no sistema de documentação UVP DigiDoc-It® (Ultra-Violet Products), com registro das imagens realizado por câmera Canon Powershot G10.

Concentração Inibitória Mínima (CIM) - foi realizada por meio de ensaio em placas contendo meio Mueller-Hinton sólido suplementado com concentrações crescentes do composto. Para isso, foram preparadas placas contendo gradiente de

1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 e 128 µg/mL de telurito de potássio. As cepas de *Enterobacterales* isoladas do ambiente hospitalar foram previamente reativadas e preparadas suspensões em salina fisiológica, padronizadas de acordo com a turbidez equivalente ao padrão 0,5 da escala de McFarland. Em seguida, alíquotas da suspensão bacteriana foram semeadas em formato spot na superfície de cada placa contendo as diferentes concentrações do agente químico. As placas foram incubadas a 35°C por 24 horas. Após o período de incubação, realizou-se avaliação visual do crescimento bacteriano, definindo-se a CIM como a menor concentração de telurito capaz de inibir completamente a formação de colônias visíveis.

3 RESULTADOS

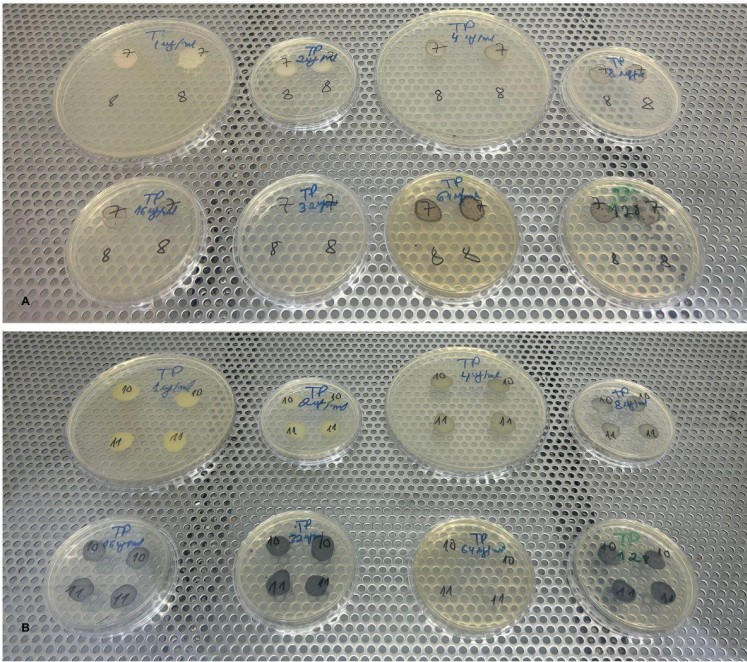
Quadro 3 - Detecção molecular do gene de resistência ao telurito em isolados bacterianos

Cepas	E15L 5C	042PR B	002PR B	13M B	94PR A	E1L1 0	E15L8 B	092PR
Espécies	<i>E.coli</i>	<i>E.coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E.coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E.aerogenes</i>
GEN	S	R	R	S	R	R	R	R
<i>tehA</i>	-	+	+	-	-	+	-	-
<i>tehB</i>	+	-	+	-	-	+	-	-
<i>terA</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>terB</i>	-	-	+/"+"	+/"+"	-	-	-	+/"+"
<i>terC</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>terD</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>terE</i>	-	-	-	-	-	-	-	+/"+"
<i>terF</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>terW</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>terZ</i>	-	-	-	-	-	-	-	+/"+"
<i>ter-Island</i>	-	-	-	-	-	-	-	-

Resistên- cia ao TP(µg/ml)	≤ 1	≤ 1	≥ 128	16	8	≤ 1	8	2
---	-----	-----	-------	----	---	-----	---	---

Legenda: +: gene de resistência detectado por PCR; -: gene de resistência não detectado por PCR; R: resistente e S: sensível e "+": produto na condição térmica de amplificação 1, cef: cefalosporina e caz: ceftazidima.

Figura 2 - Determinação da CIM ao telurito em enterobactérias de ambiente hospitalar.



Legenda: Crescimento bacteriano avaliado em placas de Mueller-Hinton suplementadas com concentrações crescentes de telurito (1–128 µg/mL), observando-se o ponto de inibição total para determinação da CIM. Na imagem A com cepa de *K.pneumoniae* (7) e *E.coli* K12 (8) e na imagem B com cepas de *Staphylococcus Aureus* (10 e 11) usadas como controle. **Fonte:** Própria do autor.

A avaliação da concentração inibitória mínima (CIM) frente ao telurito de potássio evidenciou ampla variação entre as cepas analisadas. As amostras de *Escherichia coli* (E15L5C, 042PRB e E1L10) apresentaram CIM ≤ 1 µg/mL, indicando elevada sensibilidade ao composto. Entre as cepas de *Klebsiella pneumoniae*, observou-se comportamento heterogêneo: a amostra 002PRB

apresentou CIM ≥ 128 $\mu\text{g/mL}$, caracterizando resistência elevada; a 13MB exibiu CIM = 16 $\mu\text{g/mL}$, indicando resistência intermediária; e a 94PRA apresentou CIM = 8 $\mu\text{g/mL}$, compatível com resistência moderada. A cepa 092PR de *Enterobacter aerogenes* demonstrou CIM = 2 $\mu\text{g/mL}$, enquanto a amostra *K. pneumoniae* E15L8B demonstrou igual a 8 $\mu\text{g/mL}$. Esses resultados demonstram um gradiente de susceptibilidade ao telurito, com predominância de cepas resistentes entre os isolados de *Klebsiella* e *Enterobacter*.

Obteve-se apresentação de sensibilidade pela cepa *E.coli* E15L5C, com crescimento mesmo em baixas concentrações. A *E.coli* 042PRB também se apresentou sensível, mesmo com a resistência fenotípica à cefalosporina de terceira geração. E a *E.coli* E1L10 foi fenotipicamente resistente ao telurito em muito baixas concentrações.

A *K.pneumoniae* 002PRB apresentou crescimento apenas nas concentrações mais elevadas (placas escuras nas imagens), com crescimento reduzidos em 4–8 $\mu\text{g/mL}$ e crescimento quase total em 64–128 $\mu\text{g/mL}$. Enquanto a *K.pneumoniae* 94PRA apresentou inibições de até 8 $\mu\text{g/mL}$. Já a *K.pneumoniae* 13MB exibiu uma resistência intermediária com uma inibição até cerca de 16 $\mu\text{g/mL}$ e crescimento a partir desse valor.

Todas as cepas – menos uma (*K.pneumoniae* 13MB) – apresentaram resistência a pelo menos uma cefalosporina de terceira geração (ceftazidima, ceftaxima e/ou ceftriaxona).

Inicialmente, todos os *primers* foram analisados em condições térmicas de PCR que permitiram produtos de amplificação para o *tehA* e *tehB* com *E.coli* K12 a qual foi usada como controle. Nessas condições foram obtidos produtos de amplificação do o *tehA* e *tehB* para as cepas de *E.coli* E1L10 e de *K.pneumoniae* 002PRB, para além dessas cepas, o *tehA* teve amplicon detectado em mais uma cepa de *E.coli* (042PRB), e o *tehB* teve amplicon em mais uma cepa de *K.pneumoniae* (002PRB).

Nessas condições iniciais de amplificação, dos nove *primers* do cluster *ter*, apenas um deles apresentou produto de amplificação: o *terB*, com amplicon obtido em duas cepas de *K.pneumoniae* (002PRB e 13MB) e uma *E.aerogenes* (092PR), como mostrado no quadro 3.

As condições descritas por Taylor et.al, 2002 para os *primers* do cluster *ter* (em *E.coli* O157:H7) foram testadas, permitindo amplificação dos *primers* para *terB*, em duas cepas de *K.pneumoniae* (002PRB e 13MB), e o produto de amplificação obtido pelo mesmo *primer* para *terB* não foi obtido para a cepa *E.aerogenes* (92PR). Por outro lado, os *primers* *terE* e *terZ* tiveram amplicons detectados para cepa 092PR, mostrado no quadro 3. Destaca-se o encontro de produtos de amplificação diferentes dos previstos por Taylor et al, 2002 para linhagens de *E. coli* O157:H7.

Dado a detecção de produtos de amplificação, foi possível avaliar quais genes associados à resistência ao telurito estão presentes em cada cepa, correlacionando a presença dos amplicons obtidos pelos *primers* a oito níveis de tolerância ao telurito. Por exemplo, o *tehA* e *tehB*, exclusivos – isso é, sem nenhum produto de amplificação obtido por outro *primer* - sendo encontrados em níveis mais baixos de concentração inibitória mínima (CIM) de telurito, enquanto o *ter* em níveis superiores de CIM.

4 DISCUSSÃO

O achado de produtos de amplificação diferentes daqueles encontrados e previstos por Taylor *et al.*, 2002, para *E. coli* enterohemorrágica O157:H7, sugere homologia de genes que podem indicar a variabilidade genômica descrita para ilhas e operons de telurito (NGUYEN *et al.*, 2021), como ocorreu com o amplicon para o *primer* do *terB*, obtidos em três cepas diferentes (*K.pneumoniae* 002PRB, *K.pneumoniae* 13MB e *E.aerogenes* 092PR) com produtos de amplificação co-migrando no gel de eletroforese.

A detecção de produtos de amplificação obtidos a partir dos *primers* direcionados aos genes do cluster *ter* (*tellurite resistance*), o *terB* (nas *K. pneumoniae* 002PRB e 13MB) e os *terE* e *terZ* (em *E. aerogenes* 092PR), sugere a presença de regiões homólogas conservadas entre *E. coli*, *K. pneumoniae* e *E. aerogenes* — ainda que tenha ocorrido produto de amplificação, para a cepa 092PR, na condição 1 que não foi obtido na condição 2 (TAYLOR *et al.*, 2002; PASSET & BRISSE, 2015). Essa possível homologia é compatível com uma origem evolutiva comum de genes associados à resistência ao TP, preservando funções equivalentes mesmo quando inseridos em contextos genômicos distintos, como plasmídeos conjugativos e ilhas genéticas (TAYLOR *et al.*, 2002; PASSET & BRISSE, 2015).

A indicação da presença pelos *primers* para *terB* e *terE* relaciona-se com a exigência funcional do bloco *terB–C–D–E* para a resistência ao telurito de potássio (TAYLOR *et al.*, 2002). A detecção de *terB* e, em outro isolado, de *terE*, é consistente com a literatura, que descreve o núcleo funcional da resistência ao telurito como compatível com a presença de um operon *ter* completo ou parcialmente preservado (NGUYEN *et al.*, 2021). Essa interpretação é reforçada pelo papel regulatório descrito para *terW* sobre o módulo *terZABCDE* (VALKOVICOKÀ *et al.*, 2011). Tal leitura também é coerente com evidências de diversificação funcional entre os genes do operon (LAKSHMINARAYAN, 2012; PASSET & BRISSE, 2015), o que ajuda a explicar variações na detecção de amplicons entre diferentes alvos e protocolos — como observado, por exemplo, quando na condição 1 o *primer* para *terB* obteve amplicon na cepa *E. aerogenes* (092PR), mas não na condição 2 de amplificação.

A presença de amplicon para *terZ* sugere a detecção de um segmento regulatório do operon, cuja expressão é modulada por *terW*. Ambos os genes têm sido associados à resposta bacteriana a diferentes formas de estresse, incluindo a exposição a metais e oxidantes, podendo também participar de mecanismos de defesa mais amplos, como em situações de infecção por fagos (VALKOVICOVÁ *et al.*, 2011; PASSET & BRISSE, 2015; NGUYEN *et al.*, 2021).

Em *E. coli* produtora de toxina Shiga e em O-islands de O157:H7, a variabilidade de funções dos genes do cluster *ter Z-ABCDE*, já foi documentada com implicações em múltiplas respostas a situações de estresse bacteriano, além do determinado pelo telurito. Assim como, o *terA* e *terF* (produtos de amplificação não obtidos nesse estudo), de fato, dado a literatura por Taylor *et al.* (2002), não são genes necessários para a expressão de resistência ao telurito.

A relação entre resistência ao telurito e resistência ao estresse oxidativo que contribuem, respectivamente, com detoxificação de metais e resistência a ataque oxidativo intrafagocitário, é um eixo explicativo plausível para a seleção desses determinantes em contextos clínicos, dada a toxicidade do telurito e as respostas bacterianas associadas (incluindo vias ligadas à cisteína redutoras que regeneram tiois [-SH] oxidados e mecanismos de enzimas “scavenging” [removedoras] de espécies reativas de oxigênio [EROs], como catalases), (CHASTEEN *et al.*, 2009; MISHRA & IMLAY, 2012).

O aparecimento de bandas que comigram na eletroforese quando se empregam os mesmos *primers*, como obtidos pelos *primers* para *terB* e quando se empregam *primers* diferentes, como obtidos pelos *primers* para *terE* e *terZ* que apresentaram pesos moleculares similares na cepa *E.aerogenes* (092PR), reforça a hipótese que as regiões amplificadas foram mobilizadas conjuntamente em sua trajetória evolutiva e são homólogas em estrutura (KORMUTKOVA et al., 2000; TAYLOR et al., 2002). É plausível que esses produtos de amplificação para o *primer terB* representam regiões do cluster *ter* transferidas horizontalmente entre espécies, via plasmídeos — elementos frequentemente implicados na disseminação simultânea de resistência a antimicrobianos e virulência, em ambientes hospitalares (PASSET & BRISSE, 2015), e, de fato, cepas estudadas contêm plasmídeos de alto e baixo pesos moleculares (FONSECA et al., 2022), podendo corresponder a um mecanismo adaptativo em que genes originalmente ligados à tolerância a metais pesados passaram a integrar a genes determinantes de resistência ao telurito, favorecendo a sobrevivência em ambientes hostis de condições adversas de vida bacteriana como nas unidades de saúde (TAYLOR et al., 2002; PASSET & BRISSE, 2015).

No contexto da manutenção de regiões homólogas do cluster *ter*, entre as espécies avaliadas, indica que tais genes contribuem para resistência oxidativa - fator de virulência, exemplificados por persistência em biofilmes (TAYLOR et al., 2002; PASSET & BRISSE, 2015).

No plano comparativo entre espécies/linhagens, os achados neste estudo se harmonizam com evidências de que submódulos (parte menor dentro de um conjunto funcional e/ou genético coerente dentro de um cluster) do operon podem circular em plasmídeos e expressar níveis de resistência ao TP conforme o tipo de operon (cromossômico *versus* plasmidial, IncHI2), como descrito em *E. coli* (tipos 1–3: 64–128 µg/mL; tipo 4: níveis significativamente menores), (NGUYEN et al., 2021).

Em *K. pneumoniae*, a associação entre o cluster *ter* (incluindo *terW*) e hipervirulência, foi reportada, com prevalências e faixas de CIM ao TP mais elevadas em hvKp (*K.pneumoniae* hipervirulenta) do que em *K. pneumoniae* clássica, sustentando a noção de que módulos *ter* podem integrar genes determinantes para hipervirulência bacteriana em ambientes hospitalares e comunitários (PASSET & BRISSE, 2015).

Dessa forma, os resultados com os *primers* testados indicam que genes do cluster *ter* operam como marcadores moleculares de resistência ao telurito (virulência) e a antimicrobianos (todas as cepas – exceto uma cepa – apresentaram resistência a pelo menos uma cefalosporina de terceira geração (ceftazidima, ceftaxima, e/ou ceftriaxona e a resistência a gentamicina foi variável), associadas em cepas hospitalares de enterobactérias (PASSET & BRISSE, 2015). A positividade com produtos de amplificação para *primer* do *terB* (em *K. pneumoniae* 002PRB, 13MB e *E.aerogenes* 092PR) e de *terE* e *terZ* (em *E. aerogenes* 092PR) é compatível com plasticidade genômica e com transferência horizontal, enquanto a ausência de amplificação dos demais genes como *terC* e *terD* pode refletir rearranjos, deleções ou divergência alélica nos sítios de ligação dos *primers*, interferindo no anelamento (KORMUTKOVA *et al.*, 2000) para condições mais adequadas de amplificação. Em termos clínicos, a presença de módulos do cluster *ter* pode contribuir para a persistência de vida bacteriana em ambiente hospitalar, devido à resistência ao estresse oxidativo.

Os valores de CIM observados reforçam a presença de diferentes níveis de resistência entre as espécies analisadas, sugerindo mecanismos genéticos e fisiológicos distintos de tolerância ao telurito. O crescimento apresentado pela cepa *E.coli* E15L5C, em baixas concentrações, juntamente da ausência de amplificação dos genes *terB*, *terE* e *terZ*, reforça a falta de determinantes de resistência, indicando alta susceptibilidade ao telurito e ausência de gene de resistência detectável pelo PCR convencional. A cepa *E.coli* 042PRB apresentou comportamento sensível semelhante, apesar da resistência fenotípica à cefalosporina de terceira geração, e por não apresentar determinantes *ter*, sugere mecanismos de resistência não relacionados ao telurito. E com amplificação de *tehA* e *tehB*, mas sem genes *ter*, o perfil da *E.coli* E1L10 é instigante por se caracterizar como fenotipicamente resistente ao telurito em baixíssimas concentrações. Isso pode indicar presença de sistema *tehAB* parcialmente funcional, conferindo alguma tolerância, porém não o suficiente para ultrapassar 1 µg/mL.

O perfil genético (*terB* positivo) é compatível com resistência alta ao telurito, sugerindo operon funcional ou parcialmente funcional e a cepa *K.pneumoniae* 002PRB ilustra bem o fenótipo clássico de resistência plasmidial mediada pelo cluster *ter*. O crescimento da *K.pneumoniae* 94PRA até 8 µg/mL sem detecção de genes *ter* sugere mecanismo alternativo de tolerância, possivelmente associado à

membrana. E o resultado da *K.pneumoniae* 13MB a coloca no meio dessas com uma resistência intermediária que se explica com a detecção do *terB*, em apenas uma das condições térmicas de amplificação, tem se a indicação de variabilidade de expressão ou região homóloga divergente.

Cepas de *E. coli* com CIM ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ mostraram ausência de resistência efetiva, condizente com a falta de genes *ter* no genótipo, enquanto as amostras de *K. pneumoniae* e *E.aerogenes* exibiram valores superiores (2 – 128 $\mu\text{g/mL}$), compatíveis com resistência plasmidial mediada por determinantes *ter*. O comportamento intermediário das cepas 13MB e 94PRA indica a possibilidade de operons incompletos ou divergentes, refletindo variação funcional entre submódulos do cluster *ter*. Já a ausência de inibição na cepa E15L8B aponta para mecanismos alternativos de tolerância, possivelmente relacionados à impermeabilidade da membrana ou bombas de efluxo. Assim, a variação nas CIMs obtidas ilustra a heterogeneidade dos determinantes de resistência entre enterobactérias ambientais e hospitalares, destacando a importância de integrar dados moleculares e fenotípicos na avaliação da resistência ao telurito.

Em linha com o exposto acima, a literatura proteômica por Aradska *et al.*, 2013, mostra expressão predominante de *ter*-B–C–D–E em cepas de *E.coli* BL21 resistentes a telurito de potássio independentemente da exposição ao oxiânion, o que sugere “prontidão” funcional (atividade constitutiva do cluster *ter*), quando o operon está presente, ainda que não com todos os genes reconhecidos até o momento. A toxicidade intrínseca do TP e seus efeitos celulares, por sua vez, tem base mecanística consolidada e ajudam a explicar a possível vantagem adaptativa de carregar um bloco *ter* funcional em ambientes hostis, como hospitais (CHASTEEN *et al.*, 2009; MISHRA & IMLAY, 2012).

5 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos demonstraram variabilidade genotípica e fenotípica entre as cepas avaliadas, evidenciando que a resistência ao telurito não é uniforme entre os isolados e pode estar associada tanto à presença de genes específicos do cluster *ter* como a, possivelmente, a outros mecanismos bacterianos de adaptação, como modulação de membrana e respostas antioxidantes.

Observou-se detecção dos genes *terB*, *terE* e *terZ* (em substituições que consideramos possíveis formas variantes, homólogas destes) em algumas cepas. A

presença de *tehA* e *tehB* em determinadas amostras, associada a baixa tolerância ao composto, indicou também que sistemas alternativos podem conferir resistência parcial, enquanto cepas sem detecção gênica apresentaram elevada sensibilidade ao agente, sugerindo a presença de genes ainda não caracterizados para os fenótipos observados.

Os achados, portanto, corroboram a plasticidade genômica de *Enterobacterales* em ambientes hospitalares e reforçam a importância da vigilância molecular como ferramenta para caracterização da resistência microbiana. Além disso, ressaltam o potencial papel do telurito como marcador de virulência e adaptabilidade bacteriana, considerando sua relação com mecanismos de estresse oxidativo e plasmídeos associados à multirresistência a antimicrobianos. A multirresistência está, frequentemente, associada à resistência a cefalosporinas de 3ª geração, comumente, codificada em genes plasmidiais.

Apesar dos resultados relevantes, o estudo, pelo seu caráter exploratório, apresenta limitações, como a do número reduzido de amostras e da ausência de sequenciamento dos produtos de amplificação para confirmação especificidades das regiões amplificadas. Assim, consideramos importante a futura realização de análises complementares, abrangendo um maior número de isolados, técnicas de sequenciamento e estudos funcionais, a fim de elucidar com maior precisão a dinâmica evolutiva desses genes e sua contribuição para a resistência bacteriana a estresses oxidativos (de forma especial, a resistência à morte intrafagocitária), em ambientes clínicos.

Em síntese, os dados obtidos fortalecem a compreensão sobre a codificação genética da resistência ao telurito em enterobactérias hospitalares e contribuem para o avanço do conhecimento sobre mecanismos moleculares envolvidos na resistência antimicrobiana, reforçando a necessidade de monitoramento constante e estratégias integradas de prevenção e controle de agentes de infecção.

REFERÊNCIAS

ALVIM, A. L. S.; COUTO, B. R. G. M.; GAZZINELLI, A. **Epidemiological profile of healthcare-associated infections caused by carbapenemase-producing**

Enterobacteriaceae. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 53, p. e03474, 2019.

ARADSKA, J. *et al.* **Proteomic differences between tellurite-sensitive and tellurite-resistant *Escherichia coli*.** *PLoS ONE*, v. 8, n. 6, p. e68446, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0068446.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. Volume 55, nº 02, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidem-vol-55-n-2/view>. Acesso em: 30 mar. 2025.

BRASIL. Ministério da Economia. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. *Cadernos ODS – ODS 3 – Assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todas e todos em todas as idades.* Brasília: Ipea, 2019.

BRASILIANSE, D. *et al.* **Diversity of metallo- β -lactamase encoding genes found in distinct species of *Acinetobacter* isolated from the Brazilian Amazon region.** *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 114, p. e190020, 2019.

CHASTEEN, T. G. *et al.* **Tellurite: history, oxidative stress, and molecular mechanisms of resistance.** *FEMS Microbiology Reviews*, v. 33, n. 4, p. 820–832, jul. 2009. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2008.00176.x.

DALLA-COSTA, L. M. *et al.* **Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil.** *Journal of Clinical Microbiology*, v. 41, n. 7, p. 3403–3406, jul. 2003.

FONSECA *et al.* **Análise fenotípica e genotípica dos aspectos da virulência e da resistência ao telurito de potássio de amostras bacterianas isoladas de hemocultura de pacientes pediátricos.** *UERJ*, 2021.

FONSECA *et al.* **Dissemination of antimicrobial resistance and potassium tellurite (PT) in the hospital environment: can the use of media with tellurite and the detection of insertion sequences contribute to resistance prevention and intervention?** *Studies in Health Sciences*, v. 3, n. 4, p. 1662–1690, 8 dez. 2022.

FONSECA *et al.* **Plasmid-mediated resistance in Gram-negatives: the role of IS elements.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 77, n. 5, p. 1201–1215, 2022.

FUENTES, D. E. *et al.* **Cysteine metabolism-related genes and bacterial resistance to potassium tellurite.** *Journal of Bacteriology*, v. 189, n. 24, p. 8953–8960, 15 dez. 2007.

JANDA, W. M.; SHARMA, B. R. **Bailey & Scott: diagnóstico microbiológico.** 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

KIFFER, C. R. V. *et al.* **A 7-year Brazilian national perspective on plasmid-mediated carbapenem resistance in Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* complex and the impact of COVID-19 pandemic on their occurrence.** *Clinical Infectious Diseases*, v. 77, supl. 1, p. S29–S37, 5 jul. 2023.

KONEMAN, E. W. *et al.* **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido.** 5. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001.

KONEMAN, E. W. *et al.* **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KORMUTKOVÁ, R. *et al.* **Homology of three operons encoding tellurite resistance in *Escherichia coli*.** *Folia Microbiologica*, v. 45, p. 521–525, 2000. DOI: 10.1007/BF02814706.

MISHRA, S.; IMLAY, J. **Why do bacteria use so many enzymes to scavenge hydrogen peroxide?** *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 525, n. 2, p. 145–160, 2012.

NGUYEN, L. *et al.* **Diversity of the tellurite resistance gene operon in *Escherichia coli*: analysis of 106 terA-positive strains.** *Frontiers in Microbiology*, v. 12, p. 1–11, 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.643791.

ORTH, D. *et al.* **Variability of tellurite resistance and *ter* gene cluster among Shiga toxin-producing *Escherichia coli*.** *International Journal of Medical Microbiology*, v. 296, n. 8, p. 559–566, 2006. DOI: 10.1016/j.ijmm.2006.07.004.

PASSET, V.; BRISSE, S. **Association of tellurite resistance with hypervirulent clonal groups of *Klebsiella pneumoniae*.** *Journal of Clinical Microbiology*, v. 53, n. 4, p. 1380–1382, abr. 2015.

PÉREZ, J. M. *et al.* **Bacterial toxicity of potassium tellurite: unveiling an ancient enigma.** *PLoS ONE*, v. 2, n. 2, p. e211, 14 fev. 2007.

PONNUSAMY, D.; CLINKENBEARD, K. D. **Role of tellurite resistance operon in filamentous growth of *Yersinia pestis* in macrophages.** *PLoS ONE*, v. 10, n. 11, p. e0141984, 4 nov. 2015.

SAMPAIO, J. L. M.; GALES, A. C. **Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins.** *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 47, p. 31–37, dez. 2016.

TAYLOR, D. E. *et al.* **Genomic variability of O islands encoding tellurite resistance in enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 isolates.** *Journal of Bacteriology*, v. 184, n. 17, p. 4690–4698, 1 set. 2002.

VALKOVÁ, D. *et al.* **The contribution of tellurite resistance genes to the fitness of *Escherichia coli* uropathogenic strains.** *Open Life Sciences*, v. 2, n. 2, p. 182–191, 1 jun. 2007.

VALKOVIČOVÁ, L. *et al.* **The role of the TerW protein determinant in tellurite resistance of uropathogenic *Escherichia coli*.** *Microbial Pathogenesis*, v. 50, p. 305–310, 2011. DOI: 10.1016/j.micpath.2011.02.006.

VÁVROVÁ, S.; STRUHÁRŇANSKÁ, E.; TURŇA, J.; STUHLÍK, S. *Tellurium: a rare element with influence on prokaryotic and eukaryotic biological systems.* **International Journal of Molecular Sciences**, [S.l.], v. 22, n. 11, p. 5924, 2021. DOI: 10.3390/ijms22115924.

WEINER-LASTINGER, L. M. *et al.* **The impact of COVID-19 on healthcare-associated infections in 2020: a summary of data reported to the National Healthcare Safety Network.** *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 43, n. 1, p. 12–25, jan. 2022.