



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CEILÂNDIA

CURSO DE FARMÁCIA

ALYNE STHEFANY DE CARVALHO FERREIRA

**PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE *ESCHERICHIA COLI* EM
UROCULTURAS BRASILEIRAS E EUROPEIAS**

BRASÍLIA, 2023

ALYNE STHEFANY DE CARVALHO FERREIRA

**PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE *ESCHERICHIA COLI* EM
UROCULTURAS BRASILEIRAS E EUROPEIAS**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília.

**Orientadora: Prof^a. Dr^a Thaís Alves da
Costa Lamounier**

BRASÍLIA, 2023

ALYNE STHEFANY DE CARVALHO FERREIRA

**PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE *ESCHERICHIA COLI* EM
UROCULTURAS BRASILEIRAS E EUROPEIAS**

BANCA EXAMINADORA:

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Thaís Alves da Costa Lamounier

Universidade de Brasília

Prof. Dr. Rodrigo Haddad

Universidade de Brasília

Prof^a. Dr^a. Bruna Rafaela Bezerra Gomes

Universidade de Brasília

BRASÍLIA, 2023

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Sp

Sthefany de Carvalho Ferreira, Alyne
Perfil de resistência antimicrobiana de Escherichia coli
em uroculturas brasileiras e europeias / Alyne Sthefany de
Carvalho Ferreira; orientador Thaís Alves da Costa
Lamounier. -- Brasília, 2023.
48 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2023.

1. Resistência Bacteriana a Antibióticos. 2. Escherichia
coli. 3. Infecções Urinárias. I. Alves da Costa Lamounier,
Thaís, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me guiar até aqui, me dando saúde e forças para seguir em frente.

Agradeço ao meu esposo Ismael pelo incentivo e por todo apoio.

Agradeço aos meus irmãos Allana e Allan, à minha sogra Maria, ao meu sogro João e à minha cunhada Mariana por todo o suporte durante esta caminhada.

Agradeço à minha amiga Pâmella Araújo pela paciência e por todas as palavras de consolo.

Gratidão às professoras Thaís Lamounier e Izabel Cristina por todo auxílio na realização deste trabalho.

E por fim, agradeço à Universidade de Brasília e aos professores por todo ensino e aprendizado durante a graduação.

RESUMO

Introdução: a crescente resistência antimicrobiana de *Escherichia coli* em Infecções do Trato Urinário (ITUs) é um problema que tem afetado diversas regiões, entre elas, o Brasil e a Europa. A eficácia da antibioticoterapia tem sido reduzida em virtude de seu uso indiscriminado, o que pode favorecer a seleção de cepas resistentes dessa bactéria. **Objetivo:** analisar e comparar o perfil de resistência aos antibacterianos de *Escherichia coli* em uroculturas no Brasil e na Europa a partir de trabalhos científicos. **Material e Método:** revisão sistemática do perfil de resistência aos antibacterianos por meio de pesquisa bibliográfica e análise estatística descritiva e inferencial dos dados de uroculturas presentes em artigos brasileiros e europeus, visando um estudo comparativo entre os perfis. **Resultado:** há uma diferença estatística significativa de $p < 0,05$ para todos os perfis de resistência de *Escherichia coli* aos antimicrobianos em amostras de uroculturas das duas localidades. **Discussão:** as taxas de resistência variam conforme a região geográfica e as características do paciente. O uso indiscriminado e o tratamento empírico das ITUs com antibióticos, sem considerar os dados locais de resistência antimicrobiana, são algumas das causas dessa variação. **Conclusão:** os perfis de resistência analisados de maneira abrangente, seja por país ou por continente, não representam a abordagem ideal para a seleção empírica de antibacterianos no tratamento de ITUs. A falta de divulgação de dados públicos de taxas de resistência antimicrobiana por características individuais e por regiões geográficas do Brasil pode dificultar o uso racional de antibióticos no tratamento empírico de ITUs pelos profissionais prescritores brasileiros.

Palavras-chave: Resistência Bacteriana a Antibióticos; *Escherichia coli*; Infecções Urinárias.

ABSTRACT

Introduction: The escalating antimicrobial resistance of Escherichia coli in Urinary Tract Infections (UTIs) is a problem that has affected various regions, including Brazil and Europe. The efficacy of antibiotic therapy has been diminished due to its indiscriminate use, which can favor the selection of resistant strains of this bacterium.

Objective: To analyze and compare the antibacterial resistance profile of Escherichia coli used in the treatment of UTIs in Brazil and Europe based on scientific studies from both locations.

Material and Method: A systematic review of the antibacterial resistance profile through bibliographic research and statistical analysis of data available in Brazilian and European articles for a comparative study between the profiles.

Result: There is a statistically significant difference of $p < 0.05$ for all profiles of Escherichia coli resistance to antimicrobials in urine culture samples from the two locations.

Discussion: Resistance rates vary according to geographical region and patient characteristics. The indiscriminate use of antibiotics and empirical treatment of UTIs without considering local antimicrobial resistance data.

Conclusion: The resistance profiles analyzed comprehensively, either by country or continent, do not represent the ideal approach for the empirical selection of antibacterials in the treatment of UTIs. The lack of disclosure of public data on antimicrobial resistance rates by individual characteristics and geographical regions of Brazil may hinder the rational use of antibiotics in the treatment of UTIs by prescribing professionals in Brazil.

Keywords: Bacterial Drug Resistance; Escherichia coli; Urinary Tract Infections.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Perfil de resistência regional de *Escherichia coli* ao ciprofloxacino na Inglaterra em 2023..... 16
- Figura 2** - Comparativo dos perfis de resistência de *Escherichia coli* aos antimicrobianos entre o Brasil e a Europa.....31

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 - Classificação das ITUs da EAU	14
Quadro 1 - Perfis de resistência por classes e princípios ativos antibacterianos... ..	27

LISTA DE SIGLAS

AEMPS – Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CDC – Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde

EAU – *European Association of Urology*

ESBL – Betalactamases de Espectro Estendido

Febrasgo – Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

FDA – Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos

GAL – Gerenciador de Ambiente Laboratorial

ICMJE – *International Committee of Medical Journal Editors*

JBPML – Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial

Lacens – Laboratórios Centrais de Saúde Pública

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

RNDS – Rede Nacional de Dados em Saúde

SBI – Sociedade Brasileira de Infectologia

SBPC/ML – Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial

SBU – Sociedade Brasileira de Urologia

SciELO – *Scientific Electronic Library Online*

SUS – Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
2.1	Perfil de resistência em achados no Brasil	17
2.1.1	Achados comunitários.....	17
2.1.2	Achados nosocomiais	18
2.1.3	Achados comunitários e nosocomiais	19
2.2	Perfil de resistência em achados na Europa.....	19
2.2.1	Achados comunitários.....	19
2.2.2	Achados nosocomiais	20
2.2.3	Achados comunitários e nosocomiais	21
3	JUSTIFICATIVA.....	22
4	OBJETIVOS.....	23
4.1	Objetivo geral	23
4.2	Objetivos específicos.....	23
5	ARTIGO NO FORMATO DA REVISTA “JORNAL BRASILEIRO DE PATOLOGIA E MEDICINA LABORATORIAL”	23
	PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE <i>ESCHERICHIA COLI</i> EM UROCULTURAS BRASILEIRAS E EUROPEIAS	23
	<i>ANTIMICROBIAL RESISTANCE PROFILE OF ESCHERICHIA COLI IN BRAZILIAN AND EUROPEAN UROCULTURES</i>	23
	RESUMO	23
	<i>ABSTRACT</i>	24
	INTRODUÇÃO	25
	OBJETIVO	26
	MATERIAL E MÉTODO	26

	RESULTADO	27
	DISCUSSÃO	32
	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS.....	38
6	REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

A Infecção do Trato Urinário (ITU) é uma doença muito comum, a qual pode afetar qualquer parte do trato urinário, seja uretra, bexiga, ureteres ou rins (Ridel *et al.*, 2022). O agente etiológico mais frequente das ITUs é a *Escherichia coli* (Allocati *et al.*, 2013).

Estima-se que a ITU afeta cerca de 150 milhões de pessoas por ano em todo o mundo com morbidade significativa em bebês e idosos do sexo masculino, além de mulheres de todas as idades, sendo o sexo feminino a população mais afetada (Flores-Mireles *et al.*, 2015; Sihra *et al.*, 2018).

No Brasil, cerca de 35% até 45% das infecções relacionadas à assistência à saúde em adultos são devidas às ITUs (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017). Na Europa, estima-se que 24% das infecções associadas aos cuidados de saúde (em inglês, *Healthcare associated infections*) são causadas por ITUs (Tandogdu *et al.*, 2016).

A família *Enterobacteriaceae* abrange um grupo heterogêneo de bacilos gram-negativos que residem no trato intestinal de seres humanos (Ridel *et al.*, 2022). Contudo, algumas enterobactérias, como a *Escherichia coli*, podem provocar uma colonização do trato urinário, o que pode resultar em uma infecção nesse local (Ridel *et al.*, 2022). De todos os microrganismos causadores de ITUs, a *Escherichia coli* é responsável por cerca de 80% dos casos (Allocati *et al.*, 2013).

Segundo Tiago *et al.* (2020), a *Escherichia coli* é a enterobactéria mais frequente encontrada em ITUs provenientes do ambiente hospitalar. Isto se deve ao fato dessa bactéria gram-negativa ser virulenta, ou seja, possuir fatores de virulência como adesinas, toxinas ou invasinas e polissacarídeos extracelulares que favorecem a fixação e a lesão das células hospedeiras que constituem o trato geniturinário (Tiago *et al.*, 2020).

Entretanto, o diagnóstico tardio de ITUs, a prescrição indiscriminada ou o tratamento empírico contribuem para a resistência aos antimicrobianos, que é uma grande ameaça à saúde mundial (Chaves *et al.*, 2018). Novos mecanismos de resistência estão surgindo e se espalhando pelo mundo, ameaçando a capacidade de

tratamento médico, o que resulta em doença prolongada, incapacidade e morte (Chaves *et al.*, 2018).

O tratamento adequado de ITUs deve ser auxiliado pela identificação do agente etiológico. Após isso, deve-se realizar antibiograma para possibilitar ao médico a seleção correta do antibiótico, o que permite a avaliação do perfil de resistência aos antimicrobianos do microrganismo isolado (Chaves *et al.*, 2018). Logo, as etapas de identificação etiológica e de antibiograma favorecem o uso racional de antimicrobianos e, conseqüentemente, a redução da resistência bacteriana (Chaves *et al.*, 2018).

Diante desse problema, a antibioticoterapia é recomendada para o enfrentamento das ITUs. Entretanto, a eficácia deste tratamento tem sido reduzida em virtude de sua utilização de forma empírica e indiscriminada, o que pode favorecer a seleção de cepas de *Escherichia coli* resistentes (Costa; Junior, 2017; Foxman, 2014).

Por isso, este artigo irá se concentrar neste patógeno no contexto das ITUs e em seu perfil de resistência aos antibacterianos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A ITU pode ser adquirida dentro ou fora do ambiente hospitalar. Ela é chamada de nosocomial, quando a infecção “é adquirida após o recebimento do paciente no hospital, onde o microrganismo se manifesta durante o período que o paciente está internado ou após o recebimento da alta, desde que associado a esta”, já a ITU adquirida fora do ambiente hospitalar, é denominada de comunitária (Freire *et al.*, 2020, p. 86).

Diversos estudos, em nível mundial, demonstram o aumento da resistência da *Escherichia coli* aos antibióticos tanto em ambiente nosocomial quanto comunitário, o que favorece o aumento das taxas de morbidade e mortalidade das ITUs. Desta forma, é muito importante o monitoramento dessa resistência na rotina clínica, para que o tratamento empírico ainda possa ser eficaz na eliminação desse agente patogênico (Chaves *et al.*, 2018).

Além disso, existem diferentes sistemas de classificação de ITUs, que basicamente usam o conceito de não complicada e complicada com uma série de modificações. As classificações mais amplamente utilizadas são aquelas

desenvolvidas pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA), bem como pela *European Association of Urology* (EAU) (Bonkat *et al.*, 2023).

A Tabela 1 apresenta a diferença entre as ITUs não complicadas e as não complicadas das Diretrizes de Infecções Urológicas da EAU de 2023.

Tabela 1 - Classificação das ITUs da EAU

Classificação de ITU	
ITUs não complicadas	Infecções urinárias agudas, esporádicas ou recorrentes inferiores (cistite não complicada) e/ou superiores (pielonefrite não complicada), limitadas a mulheres não grávidas sem anormalidades anatômicas e funcionais relevantes conhecidas no trato urinário ou comorbidades.
ITUs complicadas	Todas as ITUs que não são definidas como não complicadas. Significa, em um sentido mais restrito, ITUs em um paciente com maior probabilidade de ter um curso complicado, ou seja, todos os homens, mulheres grávidas, pacientes com anormalidades anatômicas ou funcionais relevantes no trato urinário, cateteres urinários permanentes, doenças renais e/ou com outras doenças imunossupressoras concomitantes, como diabetes.

Fonte: Bonkat *et al.*, 2023.

O método de tratamento das ITUs não complicadas mais utilizado é o empírico e a antibioticoterapia é iniciada antes mesmo dos resultados de urocultura, que podem identificar o agente causador, e de os resultados do perfil de resistência, que podem demonstrar o antibacteriano mais adequado (Coura *et al.*, 2021).

A realização de perfil de resistência, após a urocultura, é importante para subsidiar o médico com informações que orientem a terapêutica. Além disso, devem

ser fornecidos dados epidemiológicos referentes aos microrganismos associados à ITU na localidade, pois estes variam conforme a região geográfica (Coura *et al.*, 2021).

A antibioticoterapia deve levar em consideração a eficácia terapêutica, a excreção urinária, a menor toxicidade, o menor custo e o esquema posológico (Chaves *et al.*, 2018). O diagnóstico tardio de infecções, a prescrição indiscriminada ou o tratamento empírico contribuem para a resistência aos antimicrobianos, que é uma grande ameaça à saúde mundial (Chaves *et al.*, 2018).

Um dos protocolos terapêuticos adotados para o enfrentamento das ITUs é o uso alternativo de trimetoprima, betalactâmicos ou nitrofurantoína para as infecções não complicadas, ou de fluoroquinolonas tanto para as complicadas quanto para as não complicadas (Coura *et al.*, 2021).

O uso indiscriminado de antimicrobianos contribui para o surgimento da resistência microbiana, o que ocasiona a seleção de bactérias resistentes aos antibacterianos disponíveis. No Brasil, o surgimento de novas cepas multirresistentes em ambiente nosocomial se tornou um problema de saúde pública (Leite *et al.*, 2020).

De acordo com os argumentos de Grados, Thuissard e Alós (2018), o tratamento das ITUs não complicadas ocorre, geralmente, de forma empírica e sem a realização de urocultura e antibiograma. Estes testes são solicitados somente na ocorrência de ITUs complicadas ou recorrentes e, por isso, as taxas de resistência oriundas de laboratórios podem ser superestimadas, pois sofrem de viés diante da falta de solicitação de exames nas ITUs não complicadas (Grados; Thuissard; Alós, 2018).

Dados globais, que somam taxas de resistências de vários locais, são menos úteis do que os dados clínicos e demográficos de certa localidade mais restrita (Grados; Thuissard; Alós, 2018). Os dados devem ser estratificados de acordo com as características dos pacientes (por idade, por sexo e por tipo de ITU) para facilitar a seleção empírica de antibacterianos na atenção primária (Grados; Thuissard; Alós, 2018).

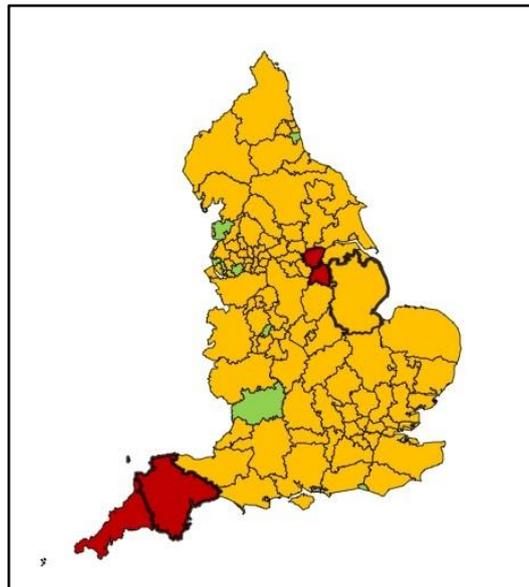
Da mesma forma, Erb *et al.* ⁽¹¹⁾ afirmam que os perfis de resistência antimicrobiana de *Escherichia coli* são influenciados por causas multifatoriais e variam

por localidade, por isso, as principais *guidelines* europeias, dentre as quais a da Sociedade Europeia para Microbiologia e Doenças Infecciosas, recomendam que o tratamento empírico de ITUs seja baseado na vigilância dos perfis de resistência locais aos uropatógenos (11).

Como exemplo de vigilância epidemiológica dos perfis de resistência antimicrobiana locais de *Escherichia coli*, o Gabinete para Melhoria e Disparidades em Saúde do Departamento de Saúde e Assistência Social da Inglaterra (tradução do inglês *Office for Health Improvement & Disparities*) fornece de forma pública os dados de resistência para subsidiar a prescrição médica de acordo com a região geográfica da Inglaterra, ou seja, por cada condado (31).

Observe, na Figura 1, o mapa da Inglaterra organizado conforme o perfil de resistência por condados.

Figura 1 - Perfil de resistência regional de *Escherichia coli* ao ciprofloxacino na Inglaterra em 2023



Fonte: *Office for Health Improvement & Disparities* (31).

Legenda: cor vermelha: resistência acima de 20%; cor amarela: resistência entre 1%-19%; cor verde: resistência inferior a 1%.

E por fim, as principais diretrizes europeias e estadunidenses para ITUs adotam o valor de 20% como corte para a resistência antimicrobiana de *Escherichia coli* a qualquer antibiótico por localidade. Se esse valor for ultrapassado com base nos

dados regionais, deve-se escolher outro antibacteriano (Bonkat *et al.*, 2023; Hooton *et al.*, 2010).

2.1 Perfil de resistência em achados no Brasil

2.1.1 Achados comunitários

Venturieri, Masukawa e Neves (2019) relatam que a *Escherichia coli* é a bactéria mais frequente encontrada em uroculturas provenientes de pacientes da comunidade de todas as faixas etárias e de ambos os sexos. Eles analisaram o perfil de resistência aos antimicrobianos utilizados no tratamento de ITUs de 7.964 uroculturas de origem comunitária, das quais 65,7% foram positivas para a enterobactéria em estudo.

Observou-se resistência aos seguintes antimicrobianos: cefalotina (51,6%), ampicilina (44,7%), trimetoprim + sulfametoxazol (28,5%), ácido nalidíxico (24,7%), norfloxacino (16,1%), ciprofloxacino (16,1%), amoxicilina + ácido clavulânico (13,9%), cefuroxima (11,6%), nitrofurantoína (6,8%), gentamicina (5,9%), ceftriaxona (5,8%), cefepima (4,2%), piperacilina + tazobactam (4,1%), ertapenem (0,3%), meropenem (0,1%) e amicacina (0,1%) (Venturieri; Masukawa; Neves, 2019).

Ainda neste estudo de Venturieri, Masukawa e Neves (2019), observou-se que nos isolados de *Escherichia coli*, 5,9% eram produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL), mecanismo de resistência que pode ser detectado em enterobactérias. Devido a capacidade de hidrolisar o anel betalactâmico, o tratamento com penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos é inviável para pacientes infectados por bactérias que produzem essas enzimas.

Segundo o estudo de Silva *et al.* (2020), foram observadas taxas de resistência acima de 20% em pacientes comunitários contra ampicilina (43%), cefalotina (34%), sulfametoxazol + trimetoprima (30%), ácido nalidíxico (30%), ciprofloxacino (20%) e norfloxacino (20%). Em relação aos demais perfis de resistência, foram encontradas as seguintes taxas: cefuroxima (18%), amoxicilina + ácido clavulânico (12%), ceftriaxona (9%), cefepima (9%), gentamicina (7%), nitrofurantoína (5%) e amicacina (1%) (Silva *et al.*, 2020).

Já em outro estudo, a *Escherichia coli* demonstrou os seguintes perfis de resistência em pacientes comunitários: tetraciclina (65,85%), ciprofloxacino (51,22%), ampicilina (51,22%), sulfametoxazol + trimetoprima (48,78%), cloranfenicol (34,15%), gentamicina (12,20%), cefazolina (9,76%) e amicacina (2,44%). Alguns antibacterianos não apresentaram padrão de resistência: ceftioxima (0%) e polimixina E (0%) (Coura *et al.*, 2021).

2.1.2 Achados nosocomiais

Tiago *et al.* (2020) analisaram 28 amostras de uroculturas de pacientes internados, as quais os seguintes antibacterianos apresentaram resistência de *Escherichia coli*: ampicilina (100%), sulfametoxazol + trimetoprima (96,4%), ciprofloxacino (46,4%), ácido nalidíxico (46,4%) e amoxicilina + clavulanato (35,7%).

Os demais antibacterianos testados apresentaram a seguinte resistência: ceftotaxima (32,1%), ceftriaxona (32,1%), cefalotina (32,1%), gentamicina (28,6%) e nitrofurantoína (28,6%). Já alguns antibacterianos não apresentaram padrão de resistência: amicacina (0%), imipenem (0%), polimixina B (0%), ofloxacino (0%), levofloxacino (0%) e tobramicina (0%) (Tiago *et al.*, 2020).

No estudo de Leite *et al.* (2020), que analisou 37 amostras de urina provenientes de pacientes de UTI adulto, a *Escherichia coli* apresentou resistência aos seguintes antibacterianos: ciprofloxacino (43,24%), norfloxacino (40,54%), ampicilina (35,13%), nitrofurantoína (32,43%), ceftriaxona/ceftazidima/cefalotina/cefepima (29,72%), sulfametoxazol + trimetoprima (18,91%) e gentamicina (5,40%).

Ainda nesse último estudo, foram identificadas nove cepas de *Escherichia coli* (24,32%) produtoras de ESBL. Estas cepas apresentaram um perfil de resistência de 100% para as cefalosporinas e ampicilina (Leite *et al.*, 2020).

A propagação dos mecanismos de resistência e a falta de opções de tratamento tende a dificultar o tratamento contra as infecções, o que exige uma sensibilização dos profissionais de saúde e uma vigilância epidemiológica por parte do setor interno de controle de infecção hospitalar com a finalidade de reduzir esta problemática (Leite *et al.*, 2020).

2.1.3 Achados comunitários e nosocomiais

No estudo de Chaves *et al.* (2018), que analisou 24 amostras de uroculturas de origem nosocomial e comunitário de forma global, a *Escherichia coli* apresentou resistência aos seguintes antibacterianos: sulfametoxazol + trimetoprima (86,36%), ampicilina (76,47%), amoxicilina (70%), cefotaxima (26,78%), ciprofloxacino (23,8%), norfloxacino (22,72%), aztreonam (21,73%), ceftriaxona (20,83%), gentamicina (12,5%), ceftazidima (4,16%) e cefoxitina (4,76%). Alguns antibacterianos não apresentaram padrão de resistência: meropenem (0%), imipenem (0%), amicacina (0%), e tobramicina (0%) (Chaves *et al.*, 2018).

2.2 Perfil de resistência em achados na Europa

2.2.1 Achados comunitários

Os dados de Grados, Thuissard e Alós (2018), em ambiente comunitário, demonstraram que os antibacterianos ciproflaxacina, ampicilina, sulfametoxazol + trimetoprima e amoxicilina + ácido clavulânico apresentavam resistência de *Escherichia coli* associada à ITUs complicadas. Segundo os autores, a principal causa que pode explicar esses dados é o tratamento empírico anterior que proporcionou a seleção de cepas resistentes.

Já a fosfomicina e a nitrofurantoína não apresentaram resistência significativa, o que revela que estes princípios ativos deveriam ser uma opção ao tratamento empírico de casos de ITUs não complicadas (Grados; Thuissard; Alós, 2018).

No estudo de Losada *et al.* (2019), foram encontradas altas taxas de resistência em pacientes com infecção comunitária à ciproflaxacina (26,6%), sulfametoxazol + trimetoprima (24,2%) e amoxicilina + ácido clavulânico (18,9%) e, por isso, não são recomendados para o uso em tratamento empírico. Por outro lado, a fosfomicina (3,3%), nitrofurantoína (2%) e imipenem (0,6%) apresentaram baixa resistência (Losada *et al.*, 2019).

Segundo Losada *et al.* (2019), a resistência antibacteriana de *Escherichia coli* é mais frequente em homens idosos, apesar das ITUs serem mais frequentes em

mulheres. Além disso, esta resistência também aumenta com a idade dos pacientes (Losada *et al.*, 2019).

Apesar da baixa resistência à nitrofurantoína, a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS) não recomenda seu uso por mais de sete dias, de forma intermitente ou no tratamento de ITU em homens ou idosos. Também, é contraindicada para infecções do trato urinário superior, bacteremia ou sepse secundária a ela, pois foram relatadas reações adversas graves, especialmente pulmonares ou hepáticas, em tratamentos profiláticos prolongados ou intermitentes acima de sete dias com nitrofurantoína (Losada *et al.*, 2019).

O estudo de Rafalskiy *et al.* (2019) apresentou perfis de resistência de *Escherichia coli* em uroculturas de pacientes de origem comunitária aos seguintes antibacterianos: ampicilina (50%), sulfametoxazol + trimetoprima (30,3%), levofloxacina (28,8%), aztreonam (26,2%), ciprofloxacino (25,9%), norfloxacino (25,6%), cefuroxima (21%), cefotaxima (17,2%), cefixima (16,6%), amoxicilina + clavulanato (12,1%), gentamicina (10,6%), netilmicina (6,8%), nitrofurantoína (4,5%), fosfomicina (1,2%), amicacina (0,9%), piperacilina + tazobactam (0,8%), polimixina E (0,8%), imipenem (0,7%), meropenem (0,4%) e ertapenem (0,1%).

Já Silva *et al.* (2022) demonstraram as seguintes taxas de resistência em amostras de origem ambulatorial: amoxicilina (46,3%), sulfametoxazol + trimetoprima (24,8%), ciprofloxacino (20,5%) e amoxicilina + ácido clavulânico (20,3%). A resistência foi inferior a 20% para cefazolina (14,9%), cefuroxima (10%), cefotaxima (7,2%), nitrofurantoína (7%), amicacina (1,6%) e fosfomicina (1,4%).

2.2.2 Achados nosocomiais

De acordo com Hrbacek, Cermak e Zchoval (2020), foram encontradas os perfis de resistência em amostra de urina de pacientes internados: ampicilina (25,8%), ciprofloxacina (42,1%), sulfametoxazol + trimetoprima (34,6%), ofloxacino (26,3%), cefepima (23,4%), amoxicilina + ácido clavulânico (14,3%), piperacilina + tazobactam (14%), cefotaxima (9,5%), ceftazidima (8,8%), gentamicina (7,1%), nitrofurantoína (4,8%), amicacina (1,3%), polimixina E (0,8%) e ertapenem (0,3%).

Os maiores padrões de resistências de *Escherichia coli* em uroculturas de origem nosocomial foram para levofloxacino (72,08%), ampicilina (66,78%), ceftazidima (60,07%), amoxicilina + ácido clavulânico (56,89%), sulfametoxazol + trimetoprima (49,82%), amicacina (29,68%), nitrofurantoína (16,6%), fosfomicina (7,06%), imipenem e meropenem, ambos com 0,7% (Pecta *et al.*, 2021).

2.2.3 Achados comunitários e nosocomiais

Na análise de Critchley *et al.* (2020) em uroculturas de pacientes nosocomiais e comunitários de forma global, as maiores resistências foram observadas à ampicilina + sulbactam (50,1%), sulfametoxazol + trimetoprima (33,1%), ciprofloxacino (25,5%), levofloxacino (23,1%) amoxicilina + ácido clavulânico (20,1%) e cefuroxima (20%). Em contraste, as menores taxas de resistência foram observadas à cefepima (15,9%), gentamicina (12,1%), amicacina (2,2%) e os carbapenêmicos intravenosos: ertapenem (0,4%), imipenem (0%) e meropenem (0%).

Erb *et al.* (2018) relataram resistência elevada em ambos os pacientes comunitários e hospitalizados para amoxicilina (43,1%), trimetoprima + sulfametoxazol (24,5%) e ciprofloxacina (17,4%), e reduzida para nitrofurantoína (1,5%), fosfomicina (0,9%) e meropenem (0,0%) (Erb *et al.*, 2018).

Em relação ao sexo dos pacientes analisados, o sexo masculino apresentou índice de resistência até duas vezes maior para todos os antibacterianos, com exceção de fosfomicina e meropenem (Erb *et al.*, 2018). Além disso, as taxas de resistência para ciprofloxacino e nitrofurantoína foram maiores para pacientes com idade maior ou igual a 65 anos em comparação com as de outras idades (Erb *et al.*, 2018).

Os isolados de *Escherichia coli* de urina derivada de cateteres internos apresentaram taxas de resistência maiores para amoxicilina, ciprofloxacina e sulfametoxazol + trimetoprima em relação à soma das taxas amostras de urinas de cateter de uso único, de jato médio e de origem desconhecida (Erb *et al.*, 2018).

Segundo o estudo de Erb *et al.* (2018), foram observadas taxas de resistência aos antibióticos orais de 43,2% para amoxicilina, de 24,5% para sulfametoxazol + trimetoprima, de 17,4% para ciprofloxacino e de 15,5% para amoxicilina + ácido

clavulânico. Já os antibióticos nitrofurantoína e fosfomicina apresentaram baixa taxa de resistência (menores que 1,5%).

Os principais fatores de risco associados à resistência para fluoroquinolonas de isolados de *Escherichia coli* em ITUs são: idade avançada, sexo masculino, ITUs nosocomiais e sonda vesical de demora (Erb *et al.*, 2018).

Zanichelli *et al.* (2019) apontam que, na Suíça, o achado mais importante de seu estudo em pacientes internados e comunitários foi a baixa resistência dos isolados de *Escherichia coli* tanto à fosfomicina (1,3%) quanto à nitrofurantoína (0,8%) em amostras de pacientes comunitários e nosocomiais de todas as categorias de idade e de sexo.

3 JUSTIFICATIVA

Uma das justificativas para o estudo deste artigo é o aumento da resistência aos antimicrobianos de *Escherichia coli*, comumente utilizados no tratamento das ITUs, o que se tornou um problema global, não só no Brasil, como, também, na Europa.

Outra justificativa para se comparar os perfis de resistência de *Escherichia coli* entre o Brasil e a Europa é a recente publicação da Portaria nº 64/2018 do Ministério da Saúde, que exige que todos os laboratórios de análises clínicas, sejam públicos ou privados, adotem os parâmetros de testes de resistência aos antimicrobianos do Comitê Europeu para Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana, em sua versão brasileira chamada de BrCAST (Brasil, 2018).

Portanto, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde tem apontado em normas recentes a “necessidade de nortear adequadamente a prescrição do medicamento, bem como as medidas prevenção e controle para impedir a disseminação de doenças infectocontagiosas” (Brasil, 2018).

Por isso, este trabalho se justifica na medida em que a comparação entre o Brasil e a Europa poderá contribuir com as medidas de controle e vigilância epidemiológica do grave problema de saúde pública da crescente resistência antimicrobiana.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil de resistência aos antibacterianos de *Escherichia coli* utilizados no tratamento de ITUs no Brasil e na Europa.

4.2 Objetivos específicos

- Identificar o perfil de resistência de antibacterianos de *Escherichia coli* em estudos científicos brasileiros e europeus;
- Comparar o perfil de resistência de antibacterianos de *Escherichia coli* entre o Brasil e a Europa.

5 ARTIGO NO FORMATO DA REVISTA “JORNAL BRASILEIRO DE PATOLOGIA E MEDICINA LABORATORIAL”

PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE *ESCHERICHIA COLI* EM UROCULTURAS BRASILEIRAS E EUROPEIAS

ANTIMICROBIAL RESISTANCE PROFILE OF *ESCHERICHIA COLI* IN BRAZILIAN AND EUROPEAN UROCULTURES

Alyne S. C. Ferreira; Izabel C. R. Silva; Thaís A. C. Lamounier
Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Distrito Federal, Brasil

RESUMO

Introdução: a crescente resistência antimicrobiana de *Escherichia coli* em Infecções do Trato Urinário (ITUs) é um problema que tem afetado diversas regiões, entre elas, o Brasil e a Europa. A eficácia da antibioticoterapia tem sido reduzida em virtude de seu uso indiscriminado, o que pode favorecer a seleção de cepas resistentes dessa bactéria. **Objetivo:** avaliar e comparar o perfil de resistência aos antibacterianos de *Escherichia coli* em uroculturas no Brasil e na Europa a partir de trabalhos científicos.

Material e Método: revisão sistemática do perfil de resistência aos antibacterianos por meio de pesquisa bibliográfica e análise estatística descritiva e inferencial dos dados de uroculturas presentes em artigos brasileiros e europeus, visando um estudo comparativo entre os perfis. **Resultado:** há uma diferença estatística significativa de $p < 0,05$ para todos os perfis de resistência de *Escherichia coli* aos antimicrobianos em amostras de uroculturas das duas localidades. **Discussão:** as taxas de resistência variam conforme a região geográfica e as características do paciente. O uso indiscriminado e o tratamento empírico das ITUs com antibióticos, sem considerar os dados locais de resistência antimicrobiana, são algumas das causas dessa variação. **Conclusão:** os perfis de resistência analisados de maneira abrangente, seja por país ou por continente, não representam a abordagem ideal para a seleção empírica de antibacterianos no tratamento de ITUs. A falta de divulgação de dados públicos de taxas de resistência antimicrobiana por características individuais e por regiões geográficas do Brasil pode dificultar o uso racional de antibióticos no tratamento empírico de ITUs pelos profissionais prescritores brasileiros.

Palavras-chave: Resistência Bacteriana a Antibióticos; *Escherichia coli*; Infecções Urinárias.

ABSTRACT

Introduction: *The escalating antimicrobial resistance of Escherichia coli in Urinary Tract Infections (UTIs) is a problem that has affected various regions, including Brazil and Europe. The efficacy of antibiotic therapy has been diminished due to its indiscriminate use, which can favor the selection of resistant strains of this bacterium.*

Objective: *To analyze and compare the antibacterial resistance profile of Escherichia coli used in the treatment of UTIs in Brazil and Europe based on scientific studies from both locations. **Material and Method:** A systematic review of the antibacterial resistance profile through bibliographic research and statistical analysis of data available in Brazilian and European articles for a comparative study between the profiles. **Result:** There is a statistically significant difference of $p < 0.05$ for all profiles of Escherichia coli resistance to antimicrobials in urine culture samples from the two locations. **Discussion:** Resistance rates vary according to geographical region and patient characteristics. The indiscriminate use of antibiotics and empirical treatment of UTIs without considering local antimicrobial resistance data. **Conclusion:** The*

resistance profiles analyzed comprehensively, either by country or continent, do not represent the ideal approach for the empirical selection of antibacterials in the treatment of UTIs. The lack of disclosure of public data on antimicrobial resistance rates by individual characteristics and geographical regions of Brazil may hinder the rational use of antibiotics in the treatment of UTIs by prescribing professionals in Brazil.

Keywords: *Bacterial Drug Resistance; Escherichia coli; Urinary Tract Infections.*

INTRODUÇÃO

A Infecção do Trato Urinário (ITU) é uma doença muito comum, a qual pode afetar qualquer parte do trato urinário, seja uretra, bexiga, ureteres ou rins ⁽¹⁾. Estima-se que a ITU afeta cerca de 150 milhões de pessoas por ano em todo o mundo com morbidade significativa em bebês e idosos do sexo masculino, além de mulheres de todas as idades, sendo o sexo feminino a população mais afetada ⁽²⁾.

Nesse sentido, o agente etiológico mais frequente das ITUs é a *Escherichia coli* ⁽³⁾. No Brasil, cerca de 35% até 45% das infecções relacionadas à assistência à saúde em adultos são devidas às ITUs ⁽⁴⁾. Na Europa, estima-se que 24% das infecções associadas aos cuidados de saúde (em inglês, *Healthcare associated infections*) são causadas por ITUs ⁽⁵⁾.

A família *Enterobacteriaceae* abrange um grupo heterogêneo de bacilos gram-negativos que reside no trato intestinal de seres humanos ⁽¹⁾. Contudo, algumas enterobactérias, como a *Escherichia coli*, podem provocar a colonização do trato urinário, o que pode resultar em uma infecção nesse local ⁽¹⁾. De todos os microrganismos causadores de ITUs, a *Escherichia coli* é responsável por cerca de 80% dos casos ⁽³⁾.

Segundo Tiago *et al.* ⁽⁶⁾, a *Escherichia coli* é a enterobactéria mais frequente encontrada em ITUs provenientes do ambiente hospitalar. Isto se deve ao fato dessa bactéria gram-negativa ser virulenta, ou seja, possuir fatores de virulência como adesinas, toxinas ou invasinas e polissacarídeos extracelulares que favorecem a fixação e a lesão das células hospedeiras que constituem o trato geniturinário.

De forma a enfrentar esse problema, o método de tratamento das ITUs não complicadas mais utilizado é o empírico, a qual consiste no início da antibioticoterapia antes mesmo dos resultados de urocultura, que podem identificar o agente causador,

e dos resultados de perfil de resistência, que podem demonstrar o antibacteriano mais adequado (7).

O tratamento adequado da ITU deve ser auxiliado pela identificação do agente etiológico em culturas microbiológicas (8). Após isso, deve-se realizar teste de antibiograma que permita a avaliação do perfil de resistência aos antimicrobianos do microrganismo isolado para possibilitar a seleção correta do antibiótico pelo médico prescritor (8). Logo, as etapas de identificação etiológica e de antibiograma favorecem o uso racional de antimicrobianos e, conseqüentemente, a redução da resistência bacteriana (8).

Diante desse problema, a antibioticoterapia é recomendada para o enfrentamento das ITUs. Entretanto, a eficácia deste tratamento tem sido reduzida em virtude de sua utilização de forma empírica e indiscriminada, o que pode favorecer a seleção de cepas de *Escherichia coli* resistentes (9, 10).

Por isso, este artigo irá se concentrar nesse patógeno no contexto das ITUs e em seu perfil de resistência aos antibacterianos em duas localidades específicas, no Brasil e na Europa.

OBJETIVO

O objetivo geral deste artigo é avaliar o perfil de resistência aos antibacterianos de *Escherichia coli* utilizados no tratamento de ITUs no Brasil e na Europa. Já os objetivos específicos são (i) identificar o perfil de resistência de antibacterianos de *Escherichia coli* em trabalhos científicos brasileiros e europeus e (ii) comparar o perfil de resistência de antibacterianos de *Escherichia coli* entre o Brasil e a Europa.

MATERIAL E MÉTODO

Foi realizada uma revisão sistemática sobre o perfil de resistência aos antibacterianos utilizados nas ITUs por meio de pesquisa bibliográfica. Desse modo, analisaram-se trabalhos científicos obtidos nas bases de dados CAPES, LILACS e *PubMed* publicados nos últimos cinco anos (2018 até 2023) com os seguintes descritores: “perfil de resistência”, “*Escherichia coli*” e “urina”. Quanto à base de dados *PubMed*, por ser de língua inglesa, foram adotados os seguintes descritores: “resistance”, “*Escherichia coli*” e “urinary”.

Após a pesquisa bibliográfica, foram selecionados trabalhos pelos seguintes critérios de inclusão: (i) estudos que considerem o perfil intermediário como resistente; (ii) estudos cujas amostras sejam de urina ou de cateter urinário em pacientes comunitários e nosocomiais de todas as idades; (iii) estudos que forneçam os valores numéricos de resistência em porcentagem; (iv) estudos que informem o número total de amostras analisadas por antibacteriano (valor de N).

Além disso, adotaram-se os seguintes critérios de exclusão: (i) estudos que forneçam o perfil de resistência com somatório de dados de diversas bactérias de forma conjunta; (ii) estudos que restrinjam as coletas de amostras somente para algumas idades (ex. idosos, crianças); (iii) estudos que restrinjam as coletas de amostras somente para pacientes com comorbidades (ex. diabetes).

Logo após a seleção de artigos nos critérios acima, foi realizada a análise estatística descritiva e inferencial dos dados disponibilizados nos artigos brasileiros e europeus para estudo comparativo dos perfis de resistência. Foi calculada a mediana da frequência das observações, e a comparação entre as frequências nos diferentes locais e entre medicamentos foi feita por um teste qui-quadrado. O nível de significância adotado foi 5%. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 29.0 e para gráficos o Excel for Windows 365.

RESULTADO

Foram analisados quinze artigos científicos que apresentavam os perfis de resistência de *Escherichia coli* aos antimicrobianos, sendo seis deles brasileiros e nove europeus. O Quadro 1 distribui e organiza os dados das classes de antibacterianos/princípio ativo em relação ao local, valor amostral, porcentagem e referência.

Quadro 1 - Perfis de resistência por classes e princípios ativos antibacterianos

Classe de antibacteriano	Antibacteriano	Brasil			Europa		
		N	%	Ref.	N	%	Ref.
Aminoglicosídeos	Amicacina	24	0	(⁸)	5233	1,8	(¹¹)
		5225	0,1	(¹²)	14024	0,9	(¹³)
		499	1	(¹⁴)	766	2,2	(¹⁵)
		41	2,4	(⁷)	381	1,3	(¹⁶)

Classe de antibacteriano	Antibacteriano	Brasil			Europa			
		N	%	Ref.	N	%	Ref.	
	Gentamicina	-	-	-	283	29,6	(17)	
		-	-	-	7246	1,6	(18)	
		24	12,5	(8)	2140	9,4	(19)	
		5226	5,9	(12)	19514	10,6	(13)	
		28	28,6	(6)	22671	9,3	(20)	
		499	7	(14)	766	12,1	(15)	
		37	5,4	(21)	1149	7,1	(16)	
		41	12,2	(7)	-	-	-	
Beta-lactâmicos	Carbapenêmicos	Ertapenem	5225	0,3	(12)	910	0,1	(13)
			-	-	-	766	0,4	(15)
			-	-	-	377	0,3	(16)
		Imipenem	24	0	(8)	2140	0,1	(19)
			-	-	-	2162	0,7	(13)
			-	-	-	22671	0,06	(20)
	-		-	-	766	0	(15)	
	Meropenem	-	-	-	385	0	(16)	
		-	-	-	283	0,7	(17)	
		24	0	(8)	5246	0	(11)	
		5220	0,1	(12)	2158	0,4	(13)	
			-	-	-	388	0	(16)
			-	-	-	283	0,7	(17)
	Cefalosporinas de 1ª Geração	Cefazolina	41	9,7	(7)	9474	14,9	(18)
Cefalosporinas de 2ª Geração	Cefuroxima	4905	11,6	(12)	15516	21	(13)	
		499	18	(14)	766	20	(15)	
		-	-	-	1143	12,5	(16)	
		-	-	-	10814	10	(18)	
Cefalosporinas de 3ª Geração	Cefotaxima	24	26,7	(8)	2140	6,6	(19)	
		28	32,1	(6)	20289	17,2	(13)	
		-	-	-	22671	6,8	(20)	
		-	-	-	1135	9,5	(16)	
		-	-	-	10796	7,2	(18)	
	Ceftazidima	24	4,16	(8)	766	15,7	(15)	

Classe de antibacteriano		Antibacteriano	Brasil			Europa		
			N	%	Ref.	N	%	Ref.
			37	29,7	(²¹)	1131	8,8	(¹⁶)
			-	-	-	283	60,0	(¹⁷)
		Ceftriaxona	24	20,8	(⁸)	5246	5,8	(¹¹)
			4907	5,8	(¹²)	766	16,6	(¹⁵)
			28	32,1	(⁶)	-	-	-
			499	9	(¹⁴)	-	-	-
			37	29,7	(²¹)	-	-	-
	Cefalosporinas de 4ª Geração	Cefepima	5225	4,2	(¹²)	5244	4,4	(¹¹)
			499	9	(¹⁴)	22671	5,8	(²⁰)
			37	29,7	(²¹)	766	15,9	(¹⁵)
			-	-	-	367	23,4	(¹⁶)
	Mono-bactâmicos	Aztreonam	23	21,7	(⁸)	1055	26,2	(¹³)
	Penicilinas	Amoxicilina	20	70	(⁸)	5235	43,2	(¹¹)
			-	-	-	10816	46,3	(¹⁸)
		Amoxicilina + Ácido Clavulânico	5213	13,9	(¹²)	5241	15,5	(¹¹)
			28	35,7	(⁶)	2140	16,6	(¹⁹)
			499	12	(¹⁴)	20299	12,1	(¹³)
			-	-	-	22671	18,9	(²⁰)
			-	-	-	766	20,1	(¹⁵)
			-	-	-	1138	14,3	(¹⁶)
			-	-	-	283	56,8	(¹⁷)
			-	-	-	10807	20,3	(¹⁸)
		Ampicilina	17	76,4	(⁸)	2140	55,5	(¹⁹)
			5225	44,7	(¹²)	18450	50	(¹³)
			28	100	(⁶)	1149	55,8	(¹⁶)
			499	43	(¹⁴)	283	66,7	(¹⁷)
37			35,1	(²¹)	-	-	-	
41	51,2		(⁷)	-	-	-		
Piperacilina + Tazobactam	5169	4,1	(¹²)	5171	3,9	(¹¹)		
	-	-	-	639	0,8	(¹³)		
	-	-	-	766	7,4	(¹⁵)		
	-	-	-	358	14	(¹⁶)		
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	5213	6,8	(¹²)	5231	1,5	(¹¹)	
		28	28,6	(⁶)	2140	1	(¹⁹)	
		499	5	(¹⁴)	20303	4,5	(¹³)	
		37	32,4	(²¹)	36091	0,8	(²²)	

Classe de antibacteriano	Antibacteriano	Brasil			Europa		
		N	%	Ref.	N	%	Ref.
		-	-	-	22671	2	(²⁰)
		-	-	-	973	4,8	(¹⁶)
		-	-	-	283	16,6	(¹⁷)
		-	-	-	10804	7	(¹⁸)
Polimixinas	Polimixina E	41	0	(⁷)	610	0,5	(¹³)
		-	-	-	123	0,8	(¹⁶)
Quinolonas	Ciprofloxacino	21	23,8	(⁸)	5233	17,4	(¹¹)
		5226	16,1	(¹²)	2140	23,9	(¹⁹)
		28	46,4	(⁶)	19530	25,9	(¹³)
		499	20	(¹⁴)	22671	26,6	(²⁰)
		37	43,2	(²¹)	766	25,5	(¹⁵)
		41	51,2	(⁷)	382	42,1	(¹⁶)
		-	-	-	10489	20,5	(¹⁸)
	Levofloxacino	28	0	(⁶)	1967	28,8	(¹³)
		-	-	-	766	23,1	(¹⁵)
		-	-	-	283	72,0	(¹⁷)
	Norfloxacino	22	22,7	(⁸)	19264	25,6	(¹³)
		4895	16,1	(¹²)	-	-	-
		499	20	(¹⁴)	-	-	-
		37	40,5	(²¹)	-	-	-
Ofloxacino	28	0	(⁶)	1015	26,3	(¹⁶)	
Sulfonamidas	Sulfametoxazol + Trimetoprima	22	86,3	(⁸)	5245	24,5	(¹¹)
		5207	28,5	(¹²)	2140	29,3	(¹⁹)
		28	96,4	(⁶)	18275	30,3	(¹³)
		499	30	(¹⁴)	34423	21,3	(²²)
		37	18,9	(²¹)	22671	24,2	(²⁰)
		41	48,7	(⁷)	766	33,1	(¹⁵)
		-	-	-	1150	34,6	(¹⁶)
		-	-	-	283	49,8	(¹⁷)
		-	-	-	10811	24,8	(¹⁸)

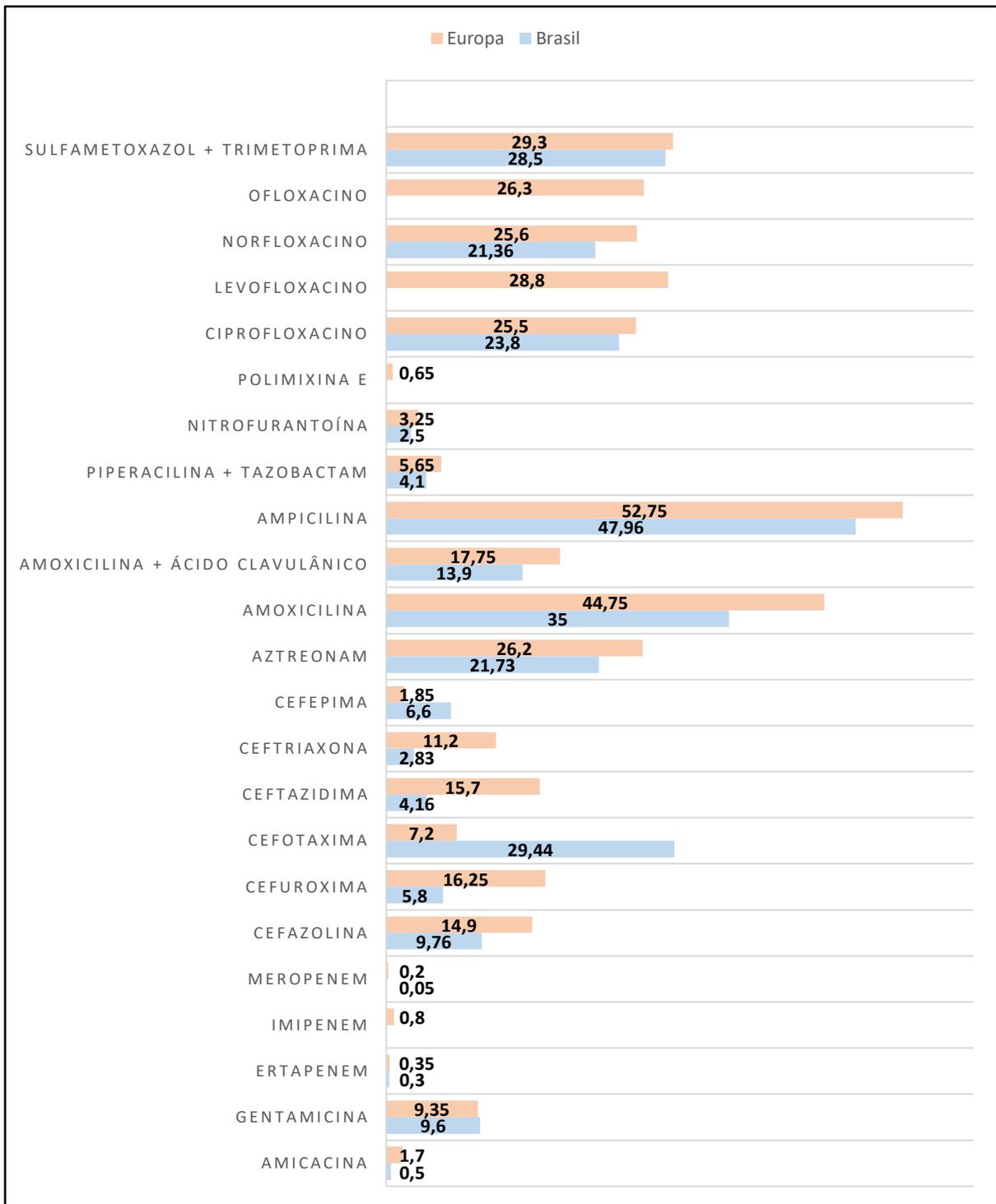
Fonte: Elaborado pelas autoras com as devidas referências em cada linha.

Legenda: N (número total de amostras); Ref. (Referência).

A análise estatística descritiva realizada entre os dados dos artigos científicos demonstrou que há uma diferença estatística significativa de $p < 0,05$ para todos os perfis de resistência de *Escherichia coli* aos antimicrobianos em amostras de

uroculturas analisadas. A Figura 1 mostra a comparação das taxas de resistência em questão, o que indicou a diferença significativa entre os perfis analisados.

Figura 2 - Comparativo dos perfis de resistência de *Escherichia coli* aos antimicrobianos entre o Brasil e a Europa



Fonte: Elaborado pelas autoras.

Observação: $p < 0,030$.

DISCUSSÃO

Em relação às quinolonas, elas apresentaram perfil de resistência acima de 20%. Por exemplo, o ofloxacino apresentou perfil de resistência de 26,3% na mediana europeia. Nessa localidade, o ofloxacino é indicado para o tratamento de segunda escolha de uretrite causada por *Clamidia trachomatis* (23).

Os demais antimicrobianos do grupo das quinolonas, o norfloxacino, o levofloxacino e o ciprofloxacino, apresentaram perfis de resistência de 25,6%, de 28,8% e de 25,5% na Europa, respectivamente. Quanto ao Brasil, as taxas de resistência para o norfloxacino e para o ciprofloxacino foram 21,36% e 23,8%, respectivamente.

De acordo com Critchley *et al.* (15), as fluoroquinolonas não são mais adequadas ao tratamento empírico de ITUs, pois seu estudo demonstrou a alta resistência da *Escherichia coli* à ciprofloxacino em 25,5% e à levofloxacino em 23,1%.

Em virtude do aumento da resistência à todas as quinolonas, a administração dos fármacos desse grupo em ITUs foi desencorajada pela Agência de Medicina Europeia a partir de 2020 (16). No Brasil, as quinolonas também são contraindicadas para o tratamento de ITUs não complicadas, devido ao desenvolvimento de resistência bacteriana a este princípio ativo (24).

Uma das explicações dessa elevada resistência às quinolonas pode ser devido ao uso frequente delas como antibiótico profilático “prolongado” em cirurgias prostáticas e em outros procedimentos urológicos, principalmente em homens com suspeita de prostatite (11).

Quanto à taxa de resistência à sulfametoxazol + trimetoprima na Europa (29,3%) e no Brasil (28,5%), os dados demonstram que a mediana dos dois perfis analisados é aproximada, o que pode indicar o uso indiscriminado desta substância nas duas localidades. Na Europa, o uso oral e amplo de sulfametoxazol + trimetoprima ainda é utilizado para ITUs, apesar do aumento da resistência nos últimos dez anos (15). Diversos estudos não recomendam o tratamento empírico de ITUs, causadas por *Escherichia coli*, com sulfametoxazol + trimetoprima (15,25).

No que diz respeito às polimixinas, elas apresentaram baixa resistência tanto no Brasil quanto na Europa. Isso pode ser explicado, por que essa classe de antibiótico, juntamente com os carbapenêmicos, é a última linha de tratamento para infecções causadas por *Escherichia coli* resistentes aos antibióticos tradicionais (26). Já Giske (27) afirma que as polimixinas, especialmente a do tipo E, não são utilizadas de forma empírica, mas administradas de forma intravenosa em ambiente hospitalar como última opção para o tratamento de infecções generalizadas.

Os carbapenêmicos analisados foram o meropenem, o imipenem e o ertapenem, os quais apresentaram perfis de resistência relativamente baixos (meropenem: 0,2% na Europa e 0,05% no Brasil; imipenem: 0,8% na Europa e 0% no Brasil; e ertapenem: 0,35% na Europa e 0,3% no Brasil). Essa baixa resistência pode ser explicada pelo uso restrito desses princípios ativos em ambiente hospitalar. Os carbapenêmicos não são absorvidos pelo trato digestivo, por isso são administrados via parenteral (26), sendo que seu uso é restrito para tratamento hospitalar de ITUs complicadas e somente quando há resistência a outros tipos de bactérias (23).

O protocolo brasileiro da Sociedade Brasileira de Infectologia não recomenda o uso de carbapenêmicos em ITUs não complicadas (24). Na Europa, a resistência aos antibióticos orais está levando os médicos a utilizarem cada vez mais a via de administração intravenosa, com destaque aos carbapenêmicos, pois estes apresentam considerável sucesso no tratamento das ITUs complicadas (15).

No que diz respeito aos aminoglicosídeos, os dois antimicrobianos dessa classe apresentaram baixa resistência de *Escherichia coli* (gentamicina: 9,6% no Brasil e 9,35% na Europa; e amicacina: 1,7% na Europa e 0,5% no Brasil). A administração dessas substâncias, assim como os carbapenêmicos, é realizada somente em ambiente hospitalar, sendo recomendado seu uso para ITUs complicadas por via intravenosa (23). A sua aplicação é restrita devido aos seus efeitos adversos de ototoxicidade e de nefrotoxicidade (26), o que pode explicar o perfil de resistência baixo encontrado neste estudo.

Dentre as cefalosporinas analisadas por este artigo, as de primeira geração apresentaram as maiores taxas de resistência, como a cefazolina (14,9% na Europa e 9,7% no Brasil). Todas as demais cefalosporinas de segunda geração e terceira geração apresentaram perfis de resistência inferiores a 20%.

Nesse sentido, a diretriz brasileira mais recente, elaborada por quatro associações médicas em 2020¹, recomenda o uso de cefalosporinas de segunda geração para o tratamento de ITUs não complicadas em mulheres, mas deixa em aberto a possibilidade de administração de cefalosporinas de primeira geração (24), o que pode explicar a alta resistência da geração mais antiga no Brasil.

Já o protocolo da Associação Europeia de Urologia só recomenda o uso de cefalosporinas de segunda e terceira geração para o tratamento de ITUs, o que pode justificar as baixas taxas de resistência desse antimicrobiano de primeira geração no continente europeu (23).

Quanto aos antimicrobianos do grupo das penicilinas, esses foram os princípios ativos que mais apresentaram resistência de *Escherichia coli* (amoxicilina: 44,75% na Europa e 35% no Brasil; ampicilina: 52,75% na Europa e 47,96% no Brasil; e aztreonam: 26,2% na Europa e 21,73% no Brasil). As penicilinas, das quais o primeiro antibiótico foi descoberto pela medicina humana, possuem elevada eficácia bactericida. Entretanto, a propagação da betalactamase, mecanismo de resistência de algumas cepas, tem reduzido sua atividade antibacteriana (26). Isso pode explicar os valores elevados do perfil de resistência das penicilinas de *Escherichia coli*.

Na contramão, as penicilinas associadas a inibidores de betalactamases apresentaram baixas taxas de resistência (piperacilina + tazobactam: 5,65% na Europa e 4,1% no Brasil; e amoxicilina + ácido clavulânico: 17,75% na Europa e 13,9% no Brasil). Um dos fatores que pode explicar isso é a atividade inibitória dessas substâncias contra as betalactamases que, uma vez conjugadas às penicilinas, permitem o sucesso farmacológico desse importante grupo (26).

Já a nitrofurantóina, o único do grupo dos nitrofuranos analisado por este artigo, apresentou baixas taxas de resistência de 3,25% na Europa e de 2,5% no Brasil. Os protocolos mais recentes das associações médicas brasileiras e da Associação

¹ Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML). A SBPC/ML é a entidade responsável por produzir o Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, periódico que o presente artigo científico segue as normas de publicação.

Europeia de Urologia recomendam o uso nitrofurantoína para o tratamento de primeira escolha de ITUs não complicadas, por causa de suas baixas resistências (22, 23, 26).

Diante da crescente prevalência de cepas de *Escherichia coli* resistente às quinolonas e aos betalactâmicos, as diretrizes europeias recomendam a substituição desses antibacterianos pela nitrofurantoína ou fosfomicina no tratamento de ITUs inferior em mulheres (22).

Apesar da baixa resistência à nitrofurantoína, a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS) não recomenda seu uso por mais de sete dias, de forma intermitente ou no tratamento de ITU em homens ou idosos. Também, é contraindicada para infecções do trato urinário superior, bacteremia ou sepse secundária a ela, pois foram relatadas reações adversas graves, especialmente pulmonares ou hepáticas, em tratamentos profiláticos prolongados ou intermitentes acima de sete dias com nitrofurantoína (20).

Segundo Grados, Thuissard e Alós (19), dados globais, que somam taxas de resistências de vários locais, são menos úteis do que os dados clínicos e demográficos de certa localidade mais restrita. Os dados devem ser estratificados de acordo com as características dos pacientes, tais como idade, sexo e tipo de ITU, para facilitar a seleção empírica de antibacterianos na atenção primária (19).

Ainda de acordo com os argumentos de Grados, Thuissard e Alós (19), o tratamento das ITUs não complicadas ocorre, geralmente, de forma empírica e sem a realização de urocultura e antibiograma. Esses testes são solicitados somente na ocorrência de ITUs complicadas ou recorrentes e, por isso, as taxas de resistência oriundas de laboratórios podem ser superestimadas, pois sofrem de viés diante da falta de solicitação de exames nas ITUs não complicadas (19).

Da mesma forma, Erb *et al.* (11) afirmam que os perfis de resistência antimicrobiana de *Escherichia coli* são influenciados por causas multifatoriais e variam por localidade, por isso, as principais *guidelines* europeias, dentre as quais a da Sociedade Europeia para Microbiologia e Doenças Infecciosas, recomendam que o tratamento empírico de ITUs seja baseado na vigilância dos perfis de resistência locais aos uropatógenos (11).

Como exemplo de vigilância epidemiológica dos perfis de resistência antimicrobiana locais de *Escherichia coli*, o Gabinete para Melhoria e Disparidades em Saúde do Departamento de Saúde e Assistência Social da Inglaterra (tradução do inglês *Office for Health Improvement & Disparities*) fornece de forma pública os dados de resistência para subsidiar a prescrição médica de acordo com a região geográfica da Inglaterra, ou seja, por cada condado (28).

É importante monitorar a resistência regional de antibióticos para bactérias gram-negativas, principalmente de *Escherichia coli*, isoladas de amostras de urina para possibilitar a seleção informada do antimicrobiano mais apropriado para tratar pacientes comunitários com ITU (29, 30). O antibiótico utilizado para o tratamento de ITUs geralmente é escolhido empiricamente, e essa seleção deve ser baseada no padrão local de suscetibilidade antimicrobiana (23, 31).

As principais diretrizes europeias e estadunidenses para ITUs adotam o valor de 20% como corte para a resistência antimicrobiana de *Escherichia coli* a qualquer antibiótico por localidade. Se esse valor for ultrapassado com base nos dados regionais, deve-se escolher outro antibacteriano (24, 34).

Da mesma forma, Coura *et al.* (7) afirmam que devem ser fornecidos dados epidemiológicos referentes aos microrganismos associados à ITU na localidade, pois estes variam conforme a região geográfica. Alegam, também, que a realização de perfil de resistência, após a urocultura, é importante para subsidiar o profissional médico com informações que orientem a terapêutica (7).

Na contramão, o Brasil não possui um sistema de vigilância de acesso rápido aos perfis de resistência de *Escherichia coli* organizados por tipos de antibióticos para cada região do território nacional, como foi observado na Inglaterra. O Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil possui um sistema informatizado de perfis de resistência antimicrobiana oriundos de laboratórios públicos, o Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) (32). Entretanto, o acesso ao GAL se dá somente por meio de *login* e senha fornecidos pelos gestores públicos estaduais dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacens) (32).

Também, o Brasil criou a Rede Nacional de Dados em Saúde (RNDS), plataforma digital que busca integrar os dados em saúde tanto para laboratórios de

análises clínicas públicos quanto privados ⁽³³⁾. A rede permite o compartilhamento de resultados de exames de detecção de Covid-19 e *Monkeypox* vírus, mas não compartilha os resultados laboratoriais de testes antibiogramas para permitir a escolha empírica de antibióticos pelos profissionais médicos em ITUs ⁽³³⁾.

Somado a isso, as diretrizes privadas brasileiras mais recentes para antibioticoterapia em ITUs, elaboradas em 2020 pela Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), pela Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML), recomendam a seleção empírica baseada em dados de perfis de resistência por localidade do Brasil para cistite descomplicada e para ITU recorrente em mulheres ⁽²⁴⁾, mas não relatam onde encontrar os dados locais para subsidiar os médicos prescritores.

Portanto, falta ao Brasil o fornecimento pronto e rápido de perfis de resistência para cada regiões brasileiras, que abarque dados de laboratórios privados e públicos, para subsidiar o uso racional e empírico dos antibióticos.

CONCLUSÃO

Conclui-se que os perfis de resistência antimicrobiana de *Escherichia coli* em uroculturas brasileiras e europeias são estatisticamente diferentes. Diversos estudos já demonstram que as taxas de resistência variam conforme a região geográfica e que as possíveis causas dessa variação são o uso indiscriminado de antibióticos pela comunidade e o tratamento empírico das ITUs não complicadas sem a consideração dos dados locais de resistência antimicrobiana.

Os perfis de resistência analisados de maneira abrangente, seja por país ou por continente, como realizado pelo presente artigo, não representam a abordagem ideal para a seleção empírica de antibacterianos no tratamento de ITUs. Isso se deve ao fato de que os mecanismos de resistência antimicrobiana de *Escherichia coli* variam de acordo com a localidade e de acordo com as características dos pacientes, tais como idade, sexo e tipo de ITU.

Os principais protocolos e guias europeus sobre o tratamento empírico das ITUs levam em consideração os dados locais de resistência antimicrobiana. Além disso, se os resultados individuais dos testes de urocultura e de susceptibilidade

demonstram que as bactérias são resistentes, ocorre a troca do antibiótico escolhido previamente pela localidade. Na contramão, falta ao Brasil a divulgação de dados públicos de taxas de resistência antimicrobiana por características individuais e por regiões geográficas do país, o que pode dificultar o uso racional de antibióticos no tratamento empírico de ITUs não complicadas pelos profissionais prescritores brasileiros.

Portanto, devem ser feitas políticas públicas de monitoramento e de vigilância da resistência antimicrobiana de *Escherichia coli*, a partir de dados laboratoriais públicos e privados, de forma regionalizada para subsidiar a seleção mais apropriada do princípio ativo no tratamento de ITUs não complicadas no Brasil. A escolha racional de antibióticos no tratamento empírico deve considerar, também, o limite de 20% de resistência loco-regional de *Escherichia coli*. Caso esse valor seja ultrapassado naquela localidade, recomenda-se que o antibiótico não seja utilizado como medicamento de escolha.

REFERÊNCIAS

1. Riedel, S. Morse, S. A. Mietzner, T. A. Miller, S. Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg. 28. ed. Porto Alegre: Grupo A; 2022. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786558040170/>.
2. Flores-Mireles A, Walker J, Caparon M, Hultgren S. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2015 maio;13: 269–284. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3432>.
3. Allocati N, Masulli M, Alexeyev M, Ilio C. Escherichia coli in Europe: An Overview. International Journal of Environmental Research and Public Health [Internet]. 2013 Nov; 10(12): 6235–54. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph10126235>.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Anvisa [Internet]. 2017; 2: 1-122. Disponível em: <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=pCiWUy84%2BR0%3D>.

5. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2016 Fev; 29(1): 73-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0000000000000228>.
6. Tiago KP, Trindade TL, Soares AA, Assunção DO, Branches OJ, Viana RO, Santos LB, Mello ELS, Cruz APS, Costa LFN, Macedo AKGV. Frequência e resistência de uroculturas provenientes de pacientes internados na unidade de terapia intensiva do hospital municipal de Santarém-PA. *Rev bras anal clin* [Internet]. 2020;52(1):64-70. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2020/06/RBAC-vol-52-1-2020-ref-912.pdf>.
7. Coura FM, Savini VM, Xavier RGC, Ramos CP, Silva ROS, Heinemann MB, Moreno AM, Knöbl T, Dorneles EMS, Custódio DAC, Pereira CR, Oliveira PFR, Pulinelli AB. Virulence Genes Profile and Antimicrobial Susceptibility of Community-Acquired Bacterial Urinary Tract Infections in a Brazilian Hospital. *Curr Microbiol* [Internet]. 2021;78:3913–3923. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00284-021-02650-2>.
8. Chaves TA, Carneiro CBR, Peters M, Araújo CNA, Alencar PKM, Ferreira AJL, et al. Microorganismos causadores de infecções do trato urinário em um hospital universitário do nordeste do Brasil. *J. Health NPEPS* [Internet]. 2018;3(1): 51-66. Disponível em: <https://periodicos.unemat.br/index.php/jhnpeps/article/view/2834>.
9. Costa ALP, Junior ACSS. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica* [Internet]. 2017 Ago; 7(2):45-57. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>.
10. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious disease clinics of North America* [Internet]. 2014;28(1):1-13. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>.
11. Erb S, Frei R, Tschudin Sutter S, Egli A, Dangel M, Bonkat G, Widmer AF. Basic patient characteristics predict antimicrobial resistance in *E. coli* from urinary tract specimens: a retrospective cohort analysis of 5246 urine samples. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2018 Nov. ;148(4546):w14660. Disponível em: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/2540>.

12. Venturieri VR, Masukawa II, Neves FS. Suscetibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas de culturas de urina provenientes do hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. *Arq Catarin Med* [Internet]. 2019;48(1):155-72. Disponível em: <https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/458>.
13. Rafalskiy V, Pushkar D, Yakovlev S, Epstein O, Putilovskiy M, Tarasov S, Glazunov A, Korenev S, Moiseeva E, Gorelysheva N. Distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative bacteria that cause community-onset urinary tract infections in the Russian Federation: RESOURCE multicentre surveillance 2017 study. *Journal of global antimicrobial resistance* [Internet]. 2020; 21(1): 188–194. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716519302413>.
14. Silva APS, Sousa VS, Longo LGA, Caldera S, Baltazar ICL, Bonelli RR, ... Moreira, BM. Prevalence of fluoroquinolone-resistant and broad-spectrum cephalosporin-resistant community-acquired urinary tract infections in Rio de Janeiro: impact of *Escherichia coli* genotypes ST69 and ST131. *Infection, Genetics and Evolution* [Internet]. 2020; 85:104452. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820302835>.
15. Critchley IA, Cotroneo N, Pucci MJ, Jain A, Mendes RE. Resistance among urinary tract pathogens collected in Europe during 2018. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* [Internet]. 2020;23: 439-444. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716520302836>.
16. Hrbacek J, Cermak P, Zacheval R. Current Antibiotic Resistance Trends of Uropathogens in Central Europe: Survey from a Tertiary Hospital Urology Department 2011–2019. *Antibiotics* [Internet]. 2020 Set;9(9):630. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9090630>.
17. Petca RC, Negoită S, Mareş C, Petca A, Popescu RI, Chibeleian CB. Heterogeneity of Antibiotics Multidrug-Resistance Profile of Uropathogens in Romanian Population. *Antibiotics* [Internet]. 2021 May 2;10(5):523. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10050523>.
18. Silva A, Costa E, Freitas A, Almeida A. Revisiting the Frequency and Antimicrobial Resistance Patterns of Bacteria Implicated in Community Urinary Tract

Infections. Antibiotics [Internet]. 2022 Jun 3;11(6):768. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11060768>.

19. Grados MC, Thuissard IJ, Alós JI. Stratification by demographic and clinical data of the antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* from urinary tract infections of the community. Atención Primaria [Internet]. 2019;51(8):494-498. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656718303469>.

20. Losada I, Barbeito G, García-Garrote F, Fernández-Pérez B, Malvar A, Hervada X, Barbeito GN. Estudio de sensibilidad de *Escherichia coli* productores de infecciones del tracto urinario comunitarias en Galicia. Período: 2016-2017. Atención Primaria [Internet]. 2020; 52(7):462-468. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656718304748>.

21. Leite MS, Gusmão AC, Gontijo BAV, Garcia PG. Perfil de resistência aos antimicrobianos de *Escherichia coli* isoladas de amostras de urina de pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva. RBAC [Internet]. 2020; 52(3):243-247. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/07/1280781/rbac-vol-52-3-2020-ref-877.pdf>.

22. Zanichelli V, Huttner A, Harbarth S, Kronenberg A, Huttner B. Antimicrobial resistance trends in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* urinary isolates from Switzerland: retrospective analysis of data from a national surveillance network over an 8-year period (2009-2016). Swiss medical weekly [Internet]. 2019; 149:w20110. Disponível em: <https://doi.org/10.4414/smw.2019.20110>.

23. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Bruyère F, Geerlings S, Wagenlehner F, ... Veeratterapillay R. EAU Guidelines Urological infections. European Association of Urology [Internet]. 2023; 1:1-84. Disponível em: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>.

24. Rossi P de, Cimerman S, Truzzi JC, Cunha CA da, Mattar R, Martino MDV, et al. Joint report of SBI (Brazilian Society of Infectious Diseases), FEBRASGO (Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations), SBU (Brazilian Society of Urology) and SBPC/ML (Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine): recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in

- pregnant and non-pregnant women. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar;24(2):110–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.04.002>.
25. Lima ACS. Análise do perfil de resistência de enterobactérias isoladas em urocultura no Hospital Universitário de Brasília. [monografia]. Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília; 2019. Disponível em: <https://bdm.unb.br/handle/10483/24240>.
26. Fernandes AL. Antibióticos do século XX-ascensão e declínio. 2017. [dissertação]. Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve; 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.1/10467>.
27. Giske CG. Contemporary resistance trends and mechanisms for the old antibiotics colistin, temocillin, fosfomycin, mecillinam and nitrofurantoin. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2015; 21(10):899-905. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X15005546>.
28. Office for Health Improvement and Disparities. AMR local indicators - produced by the UKHSA. Public health profiles [Internet]. 2023. Disponível em: <https://fingertips.phe.org.uk/profile/amr-local-indicators/data#page/8/gid/1938132908/pat/221/par/nE54000008/ati/66/are/nE38000068/iid/92413/age/1/sex/4/cat/-1/ctp/-1/yrr/1/cid/4/tbm/1>.
29. Mulvey MA, Klumpp DJ, Stapleton AE. Urinary tract infections: molecular pathogenesis and clinical management. 2nd ed. Washington, DC: SM Press, [Internet]. 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1128/9781555817404>.
30. Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. *Med Clin North Am* [Internet]. 2011;95(1):27–41. Disponível em: [https://www.medical.theclinics.com/article/S0025-7125\(10\)00158-6/fulltext](https://www.medical.theclinics.com/article/S0025-7125(10)00158-6/fulltext).
31. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases* [Internet]. 2010;50(5):625–63. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/50/5/625/324341?login=false>.

32. Manual do usuário do Gerenciador de Ambiente Laboratorial – GAL. Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB), Ministério da Saúde [Internet]. 2018. Disponível em: http://gal.datasus.gov.br/GAL/download/Manual_Operacao_Modulo_Usuario.pdf.
33. Integração de Resultados de Exames Laboratoriais à RNDS. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), Ministério da Saúde [Internet]. 2023. Disponível em: <https://servicos-datasus.saude.gov.br/detalhe/UZQjoYDDFN>.

6 REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. 2. ed. Brasília: Anvisa, 2017. 122 p. Disponível em: <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=pCiWUy84%2BR0%3D>. Acesso em: 3 dez. 2023.

ALLOCATI, N. *et al.* Escherichia coli in Europe: an overview. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, London, v. 10, n. 12, p. 6235-6254, 25 nov. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph10126235>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24287850/>. Acesso em: 3 dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 64, de 11 de dezembro de 2018. Determina aos laboratórios da rede pública e rede privada, de todas as Unidades Federadas, a utilização das normas de interpretação para os testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), tendo como base os documentos da versão brasileira do EUCAST. Brasília (DF): Diário Oficial da União, 2018 Dec 11.

BONKAT, G. *et al.* **EAU Guidelines on Urological Infections**. Netherlands: European Association of Urology, 2023. Disponível em: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>. Acesso em: 3 dez. 2023

CHAVES, T. A. *et al.* Microorganismos causadores de infecções do trato urinário em um hospital universitário do nordeste do Brasil. **Journal Health NPEPS**, Mato Grosso, v. 3, n. 1, p. 51-66. Disponível em:

<https://periodicos.unemat.br/index.php/jhnpeps/article/view/2834>. Acesso em: 3 dez. 2023.

COSTA, A. L. P.; JUNIOR, A. C. S. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, Macapá, v. 7, n. 2, p. 45-57, maio/ago. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>. Disponível em: <https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/view/2555>. Acesso em: 3 dez. 2023.

COURA, F. M. *et al.* Virulence genes profile and antimicrobial susceptibility of community-acquired bacterial urinary tract infections in a Brazilian hospital. **Current Microbiology**, v. 78, p. 3913-3923, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00284-021-02650-2>. Acesso em: 3 dez. 2023.

CRITCHLEY, I. A. *et al.* Resistance among urinary tract pathogens collected in Europe during 2018. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 23, p. 439-444, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716520302836>. Acesso em: 3 dez. 2023.

FLORES-MIRELES, A.L. *et al.* Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature Reviews Microbiology**, London, v. 13, n. 5, p. 269-84, 08 abr. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4457377/>. Acesso em: 3 dez. 2023.

FOXMAN, B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. **Infectious disease clinics of North America**, Boston, v. 28, n. 1, p. 1-13, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891552013000743?via%3Dihub>. Acesso em: 3 dez. 2023.

FREIRE, M. T. J. Identificação e prevalência de bactérias causadoras de infecções urinárias nosocomiais em um hospital universitário do Rio Grande do Norte entre os anos 2015 a 2017. **Educ. Ci. e Saúde**, Cuité – Paraíba, v. 7, n. 2, p. 85-97, jul./dez.,

2020. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/12249>. Acesso em: 3 dez. 2023

GRADOS, M. C.; THUISSARD, I. J.; ALÓS, J. I. Stratification by demographic and clinical data of the antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* from urinary tract infections of the community. **Atención Primaria**, v. 51, n. 8, p. 494-498, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656718303469>. Acesso em: 3 dez. 2023.

HOOTON, T. M. *et al.* Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical infectious diseases**, v. 50, n. 5, p. 625-663, 2010. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/50/5/625/324341?login=false>. Acesso em: 3 dez. 2023.

HRBACEK, J.; CERMAK, P.; ZACHOVAL, R. Current antibiotic resistance trends of uropathogens in Central Europe: Survey from a Tertiary hospital urology department 2011–2019. **Antibiotics**, v. 9, n. 9, p. 630, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/9/630>. Acesso em: 3 dez. 2023.

LOSADA, I. *et al.* Estudio de sensibilidad de *Escherichia coli* productores de infecciones del tracto urinario comunitarias en Galicia. Período: 2016-2017. **Atención Primaria**, v. 52, n. 7, p. 462-468, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656718304748>. Acesso em: 3 dez. 2023.

LEITE, M. *et al.* Perfil de resistência aos antimicrobianos de *Escherichia coli* isoladas de amostras de urina de pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva. **RBAC**, v. 52, n. 3, p. 243-7, 2020. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/perfil-de-resistencia-aos-antimicrobianos-de-escherichia-coli-isoladas-de-amostras-de-urina-de-pacientes-de-uma-unidade-de-terapia-intensiva/>. Acesso: 3 dez. 2023

PECTA, R. C. *et al.* Heterogeneity of antibiotics multidrug-resistance profile of uropathogens in Romanian population. **Antibiotics**, v. 10, n. 5, p. 523, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/5/523>. Acesso em: 3 dez. 2023.

RIEDEL, S.; MORSE, S. A.; MIETZNER, T. A.; MILLER, S. **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg**. 28. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2022. E-book. ISBN 9786558040170. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786558040170/>. Acesso em: 3 dez. 2023.

RAFALSKIY, V. *et al.* Distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative bacteria that cause community-onset urinary tract infections in the Russian Federation: RESOURCE multicentre surveillance 2017 study. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 21, p. 188-194, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716519302413>. Acesso em: 3 dez. 2023.

SIHRA, N.; GOODMAN, A.; ZAKRI, R.; SAHAI, A.; MALDE, S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. **Nature Reviews Urology**, London, v.15, n. 12, p. 750-776, 25 out. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0106-x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361493/>. Acesso em: 3 dez. 2023.

SILVA, A. P. S. *et al.* Prevalence of fluoroquinolone-resistant and broad-spectrum cephalosporin-resistant community-acquired urinary tract infections in Rio de Janeiro: impact of *Escherichia coli* genotypes ST69 and ST131. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 85, p. 104452, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820302835>. Acesso em: 3 dez. 2023.

SILVA, A. *et al.* Revisiting the frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections. **Antibiotics**, v. 11, n. 6, p. 768, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/6/768>. Acesso em: 3 dez. 2023.

ERB, S. *et al.* Basic patient characteristics predict antimicrobial resistance in *E. coli* from urinary tract specimens: a retrospective cohort analysis of 5246 urine samples. **Swiss medical weekly**, v. 148, n. 4546, p. w14660-w14660, 2018. Disponível em: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/2540>. Acesso em 3 dez. 2023.

TANDOGDU, Z.; WAGENLEHNER, F. M. E. Global epidemiology of urinary tract infections. **Current Opinion in Infectious Diseases**, London, v. 29, n. 1, p. 73-79, fev. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000228>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26694621/>. Acesso em: 3 dez. 2023.

TIAGO, K. P. *et al.* Frequência e resistência de uroculturas provenientes de pacientes internados na unidade de terapia intensiva do hospital municipal de Santarém-PA. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 64-70, 2020. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/frequencia-e-resistencia-de-uroculturas-provenientes-de-pacientes-internados-na-unidade-de-terapia-intensiva-do-hospital-municipal-de-santarem-pa/>. Acesso em: 3 dez. 2023.

VENTURIERI, V. R.; MASUKAWA, I. I.; NEVES, F. S. Suscetibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas de culturas de urina provenientes do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 48, n. 1, p. 155-172, 2019. Disponível em: <https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/458>. Acesso em: 3 dez. 2023

ZANICHELLI, V. *et al.* Antimicrobial resistance trends in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* urinary isolates from Switzerland: retrospective analysis of data from a national surveillance network over an 8-year period (2009-2016). **Swiss medical weekly**, v. 149, p. w20110, 2019. Disponível em: <https://boris.unibe.ch/138187/>. Acesso em: 3 dez. 2023.

Brasília- DF, 11 de dezembro de 2023.

Assinatura do estudante

Assinatura do professor orientador/carimbo