

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
INSTITUTO BIOMÉDICO
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA
HABILITAÇÃO: ANÁLISES CLÍNICAS

PEDRO BORDALLO DE FIGUEIREDO RAPOSO

**PERFIS DE SENSIBILIDADE ENTRE AMOSTRAS DE *Escherichia coli*
ISOLADAS A PARTIR DE UROCULTURAS DE MULHERES ATENDIDAS
AMBULATORIALMENTE, NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO**

Orientadora: Profa. Claudia Rezende Vieira de Mendonca Souza

Coorientador: Thiago Pavoni Gomes Chagas

Niterói

2022

PEDRO BORDALLO DE FIGUEIREDO RAPOSO

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao Curso de Biomedicina da
Universidade Federal Fluminense, como
requisito necessário para obtenção do grau de
Bacharel em Biomedicina na área de Análises
Clínicas.

Orientadora: Profa. Cláudia Rezende Vieira de Mendonca Souza

Coorientador: Prof. Thiago Pavoni Gomes Chagas

Niterói, RJ
2022

Ficha catalográfica automática - SDC/BIB
Gerada com informações fornecidas pelo autor

R219p Raposo, Pedro Bordallo de Figueiredo
PERFIS DE SENSIBILIDADE ENTRE AMOSTRAS DE Escherichia coli
ISOLADAS A PARTIR DE UROCULTURAS DE MULHERES ATENDIDAS
AMBULATORIALMENTE, NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO /
Pedro Bordallo de Figueiredo Raposo. - 2022.
46 f.: il.

Orientador: Cláudia Rezende Vieira de Mendonça Souza.
Coorientador: Thiago Pavoni Gomes Chagas.
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação)-Universidade
Federal Fluminense, Instituto Biomédico, Niterói, 2022.

1. Escherichia coli. 2. Infecções do Trato Urinário. 3.
Susceptibilidade aos antimicrobianos. 4. Produção
intelectual. I. Souza, Cláudia Rezende Vieira de Mendonça,
orientadora. II. Chagas, Thiago Pavoni Gomes, coorientador.
III. Universidade Federal Fluminense. Instituto Biomédico.
IV. Título.

CDD - XXX

Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus por me conceder a dádiva da vida, saúde, um ambiente familiar acolhedor; além de força para que eu pudesse perseverar nos momentos difíceis da minha vida.

Agradeço também a minha própria família, especialmente meu pai, por sempre me motivar e incentivar a procura por conhecimento, seja ele acadêmico, político ou cotidiano.

À minha mãe, sou grato por me ensinar a valorizar meu bem-estar mental e sempre se prontificar a me ajudar.

Gostaria de agradecer também ao meu irmão também por sua amizade que dura por todos estes anos que o conheço.

Outras amizades, como a de meu amigo Paulo Tavares e a de diversos outros amigos, alguns de quem me separei durante o percurso da minha vida, mas que serão sempre lembrados com apreço durante o retrospecto da minha trajetória.

Dedico este trabalho também para meu amor Helen Karen, que além de ser minha maior amiga, é minha companheira inseparável; sua ajuda foi imprescindível durante para a escrita desse texto.

Também gostaria de agradecer à professora Cláudia Rezende por me abrir as portas para a realização do meu trabalho de conclusão de curso.

Aos profissionais do Hospital Universitário Antônio Pedro, a todos os meus professores que me instruíram intelectualmente e aos demais funcionários da UFF, sejam eles diretamente empregados ou terceirizados, por proporcionar a imprescindível manutenção da instituição de ensino UFF.

Resumo

Escherichia coli é uma espécie bacteriana pertencente à família *Enterobacteriaceae*, que se apresenta como bacilo Gram-negativo fermentador de glicose. Essa espécie bacteriana é a principal causa atribuível às infecções do trato urinário (ITUs), sejam elas comunitárias ou hospitalares. As ITUs podem ainda ser classificadas como não complicadas ou complicadas e as principais manifestações clínicas são a cistite e a pielonefrite. Essas infecções figuram entre as mais frequentes, especialmente entre mulheres. Em geral, o tratamento de ITUs de origem comunitária não complicadas em mulheres é realizado de forma empírica. Entretanto, a resistência aos antimicrobianos tem aumentado ao longo das últimas décadas, especialmente entre bactérias Gram-negativas, incluindo *E. coli*, podendo levar ao fracasso de terapias, particularmente, as empíricas. O presente trabalho teve como objetivo geral verificar os perfis de sensibilidade de amostras de *E. coli* isoladas a partir de uroculturas positivas (com crescimento de cultura pura $\geq 10^5$ UFC/mL) e obtidas de mulheres atendidas ambulatorialmente, no Hospital Universitário Antônio Pedro, durante o período de agosto a outubro de 2022. Os perfis de suscetibilidade aos principais antimicrobianos recomendados para o tratamento de ITUs não complicadas em mulheres, foram verificados através do método de difusão em ágar. Foram realizados testes de sinergismo do duplo disco para detecção de amostras produtoras de beta-lactamases de espectro ampliado (ESBLs). No total, 117 microrganismos foram isolados e destes, 50 (42,7%) foram identificados como *E. coli*. Desses, 23 (46%) foram obtidos de uroculturas de pacientes ambulatoriais do sexo feminino e 17 foram analisados. De acordo com os testes de sensibilidade, nenhuma das 17 amostras de *E. coli* testadas foi resistente a fosfomicina e a cefuroxima; apenas uma amostra (5,9%) foi resistente a nitrofurantoína, reforçando a importância desses antimicrobianos, como primeira escolha para o tratamento empírico de cistites não complicadas. Por outro lado, foram observadas taxas de resistência maiores que 20%, frente norfloxacina e ciprofloxacina, bem como ao sulfametoxazol-trimetoprim, indicando que esses antimicrobianos não devem ser utilizados no tratamento empírico dessas infecções, em mulheres assistidas no hospital do estudo. Nenhuma amostra produtora de ESBL foi detectada, porém observou-se que 70,6% das amostras apresentaram resistência a pelo menos um dos antimicrobianos testados e uma amostra (5,9%) foi multirresistente. Considerando que o tratamento de ITUs não complicadas tende a ser realizado de forma empírica, o levantamento de dados microbiológicos locais e a monitoração das taxas de resistência aos antimicrobianos utilizados no tratamento dessas infecções são de extrema importância.

Palavras chaves: *Escherichia coli*. Infecções do Trato Urinário. Suscetibilidade aos Antimicrobianos.

ABSTRACT

Escherichia coli is a bacterial species belonging to the *Enterobacteriaceae* family, which presents itself as a Gram-negative glucose-fermenting bacillus. This bacterial is the main cause attributable to urinary tract infections (UTIs), whether community or hospital. UTIs can also be classified as uncomplicated or complicated and the main clinical manifestations are cystitis and pyelonephritis. These infections are among the most frequent, especially among women. In general, treatment of uncomplicated community-acquired UTIs in women is done empirically. However, resistance to antimicrobials has increased over the last few decades, especially among Gram-negative bacteria, including *E. coli*, which can lead to the failure of therapies, particularly empirical ones. The present study had the general objective of verifying the sensitivity profiles of 17 *E. coli* strains isolated from positive urine cultures (with pure culture growth $\geq 10^5$ CFU/mL) and obtained from women attended at the outpatient clinic, at the Hospital Universitário Antônio Pedro, during the period from August to October of 2022. In total, 117 microorganisms were isolated and of these, 50 (42.7%) were identified as *E. coli*. Of which, 23 (46%) were obtained from urine cultures of female outpatients and 17 were analyzed. The susceptibility profiles to the main antimicrobials recommended for the treatment of uncomplicated UTIs in women were verified using the agar diffusion method. Double-disc synergism tests were performed to detect samples producing extended spectrum beta-lactamases (ESBLs). According to sensitivity tests, none of the tested *E. coli* strains were resistant to fosfomicin and cefuroxime; only one strain (5.9%) was resistant to nitrofurantoin, reinforcing the importance of these antimicrobials as the first choice for the empirical treatment of uncomplicated cystitis. On the other hand, resistance rates greater than 20% were observed against norfloxacin and ciprofloxacin, as well as to trimethoprim-sulfamethoxazole, indicating that these antimicrobials should not be used in the empirical treatment of these infections, in women assisted at the study hospital. No ESBL-producing strains were detected, but it was observed that 70.6% of the strains showed resistance to at least one of the antimicrobials tested and one strain (5.9%) was multiresistant. Considering that the treatment of uncomplicated UTIs tends to be carried out empirically, the collection of local microbiological data and the monitoring of resistance rates to the antimicrobials used in the treatment of these infections are extremely important.

Keywords: *Escherichia coli*. Urinary Tract Infections. Antimicrobial Susceptibility.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Perfis de susceptibilidade a antimicrobianos utilizados para tratamento de cistite não complicada, de 17 amostras de *Escherichia coli*, isoladas de uroculturas positivas de mulheres com atendimento ambulatorial, no Hospital Universitário Antônio Pedro. **p.19**

Tabela 2. Perfis de susceptibilidade a beta-lactâmicos, de 17 amostras de *Escherichia coli*, isoladas de uroculturas positivas de mulheres com atendimento ambulatorial, no Hospital Universitário Antônio Pedro. **p.20**

Tabela 3. Perfis de resistência aos antimicrobianos de amostras de *Escherichia coli* isoladas de uroculturas de mulheres com atendimento ambulatorial, no Hospital Universitário Antônio Pedro, durante os meses de agosto a outubro de 2022. **p.21**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Percentuais de isolamento de microrganismos a partir de uroculturas positivas, de acordo com a etiologia **p.16**

Figura 2. Percentuais de Isolamento de bacilos Gram-negativos isolados de uroculturas positivas de pacientes assistidos em um hospital universitário. **p.17**

Figura 3. Distribuição dos números totais de uroculturas positivas com isolamento de *Enterobacteriales*, apenas de *Escherichia coli* e de outras espécies não-*E.coli*, de pacientes assistidos em um hospital universitário. **p.17**

Figura 4. Distribuição dos números totais de uroculturas positivas com isolamento de *Escherichia coli* de pacientes assistidos em um hospital universitário, de acordo com o sexo, e o *status* de pacientes mulheres. **p.18**

Figura 5. Ilustração de um teste negativo de disco-aproximação, para detecção de amostra produtoras de beta-lactamases de espectro ampliado (ausência de zona “fantasma” ou distorção de halos das cefalosporinas e/ou aztreonam na proximidade do disco de amoxicilina/ácido-clavulânico). **p.19**

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATM	Aztreonam
AMC	Amoxicilina-Ácido Clavulânico
BAS	Bacteriuria Assintomática
BGN	Bacilos Gram-negativos
BrCast	<i>Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
CAZ	Ceftazidima
CIP	Ciprofloxacina
CFO	Cefoxitina
COVID-19	<i>“Coronavirus Disease 2019”</i>
CRO	Ceftriaxona
CRX	Cefuroxima
ESBLs,	<i>“Extended-Spectrum Beta-Lactamases”</i>
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
ExPEC	<i>Escherichia coli</i> extra intestinal
FOS	Fosfomicina
HUAP	Hospital Universitário Antônio Pedro
ITUs	Infecções do Trato Urinário
ITUr	Infecção do Trato Urinário Recorrente
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
MDR	<i>“Multidrug-resistance”</i>
NIT	Nitrofurantóina
SBPC/ML	Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial
SUS	Sistema Único de Saúde
UPEC	<i>E. coli</i> uropatogênica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	22
2.1. Objetivo Geral	22
2.2. Objetivos Específicos	22
3. MATERIAL E MÉTODOS	23
3.1. Caracterização do Local do Estudo	23
3.2. Amostras Bacterianas	23
3.3. Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos	12
3.3.1. Método de Disco-Difusão	23
3.3.2. Investigação de produção de ESBL.....	24
3.4. Análise dos Dados	25
3.5. Considerações Éticas	25
4. RESULTADOS	26
5. DISCUSSÃO	32
6. CONCLUSÃO	39
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

1- Introdução

Infecções do trato urinário (ITUs) figuram entre as infecções mais frequentes que acometem a população em geral, juntamente com as infecções respiratórias, tanto no ambiente hospitalar como na comunidade. (Flores-Mireles *et al.*, 2015) As ITUs podem ser classificadas como ITUs do trato inferior ou baixas, quando apenas afetam a uretra ou a bexiga (cistite) ou ITUs do trato superior ou altas, quando afetam os rins (pielonefrites) ou ureteres (Kaur & Kaur, 2020; Flores-Mireles *et al.*, 2015).

Outro critério de classificação dessas infecções diz respeito à gravidade, sendo as ITUs complicadas, aquelas infecções que ocorrem quando existem alterações anatômicas ou funcionais no organismo do paciente, quadro clínico que se estende a mais de 14 dias, diabetes, condição de imunossupressão, pielonefrite anterior e gravidez concomitante à infecção. (Salvatore & Salvatore, 2011; de Rossi, 2020). As ITUs não complicadas são caracterizadas quando há a ausência desses fatores (Kolman, 2019; Flores-Mireles *et al.*, 2015; Salvatore *et al.*, 2011).

As ITUs afetam especialmente pacientes do sexo feminino, devido ao tamanho menor da uretra feminina, além da sua maior proximidade da abertura vaginal e do reto, permitindo que as bactérias que colonizam esses sítios possam migrar para o trato urinário inferior com maior facilidade (Kaur & Kaur, 2020; Geerlings, 2016; Foxman, 2014). Não obstante, outros fatores como atividade sexual, diabetes, presença de corpos estranhos como cateteres, obesidade, presença de danos anatômicos e complicações funcionais, variabilidade genética e fatores imunológicos também contribuem para uma maior susceptibilidade de incidência dessas infecções (Kolman, 2019; Dielubanza *et al.*, 2014; Salvatore & Salvatore, 2011; Geerlings, 2016).

Com relação aos sintomas, disúria, aumento da urgência para urinar e aumento da frequência urinária são os mais comuns em indivíduos com cistites; além desses, dor supra púbica, hematúria e desequilíbrio hemodinâmico também podem estar presentes em quadros de pielonefrites (Dielubanza, 2014; Geerlings, 2016). Quando a cistite é complicada, sintomas associados com a invasão de tecidos como febre, dor nas laterais e delírio costumam aparecer, o que dificulta sua distinção com urosepse, prostatite e pielonefrite (Dielubanza *et al.*, 2014; Geerlings; 2016). Enquanto isso, febre, calafrios, dor nas laterais, sensibilidade no ângulo costo-vertebral e náusea, que pode ser acompanhada de vômito, estão mais atrelados com pielonefrite aguda (Kolman, Foxman, 2014). Geralmente a presença de mais de um desses sintomas aumenta drasticamente a probabilidade de se concluir que o paciente esteja acometido com uma ITU, enquanto a

presença de corrimento vaginal em mulheres diminui a precisão da anamnese (Kolman, Foxman, 2014).

É notório também que, frequentemente, essas infecções são consideradas como recorrentes (ITUr). A recorrência é definida como a incidência de pelo menos três ITUs em um ano; ou de pelo menos dois casos nos últimos 6 meses; sendo importante diferenciar a ITUr de um quadro de reinfecção. As ITUr são definidas quando o quadro é causado pelo mesmo microrganismo, dentro do período de duas semanas de tratamento eficiente; e a reinfecção é caracterizada quando os sintomas ressurgem após essas duas semanas ou quando após um exame urocultura negativo, o próximo se apresenta como positivo e a espécie do microrganismo isolado é diferente do previamente detectado (Salvatore *et al.*, 2011; Karam *et al.*, 2019; de Rossi *et al.*, 2020).

Fatores que promovem a colonização de microrganismos invasores, ou que podem desestabilizar o equilíbrio da microbiota de um tecido suscetível a interferência de fatores externos, bem como alterações no processo digestivo, desequilíbrios hormonais e aspectos da atividade sexual são importantes causas de ITUr (Guglietta, 2017; Aggarwal & Lotfollahzadeh, 2022; Josephs-Spaulding *et al.*, 2021).

Faz-se necessário salientar que é frequente a observação de ITUs em membros da mesma família, e diferentes estudos demonstram a possibilidade desse fato se dar por fatores genéticos atrelados a receptores e ligantes do sistema imune inato (Kaur & Kaur, 2020).

Ainda, existem quadros assintomáticos, denominados de Bacteriúria Assintomática (BAS), definidos através de duas uroculturas consecutivas com contagens $\geq 10^5$ UFC/mL do mesmo microrganismo, em mulheres e apenas uma urocultura com contagem $\geq 10^5$ UFC/mL, em pacientes masculinos, ambos sem sintomas (SBPC/ML, 2017).

A BAS é uma condição comum e benigna, havendo em geral, baixa probabilidade de progressão para danos renais, mesmo quando ocorre há longos prazos, que afeta principalmente pacientes cateterizados e mulheres, em maior proporção no subgrupo daquelas que já passaram pela menopausa. Por conta disso, essa condição não costuma ser tratada, mas sabe-se que, além de promover o risco de hipertensão por um processo patogênico ainda desconhecido, também está associada a um risco de evolução para pielonefrite em gestantes. Sendo assim, nesse grupo, é necessário um monitoramento contínuo, do início da gravidez até o terceiro trimestre de gravidez, assim como o tratamento em mulheres grávidas com BAS, visto que a pielonefrite é causa de morbidade, podendo levar ao baixo peso e nascimento prematuro dos neonatos, bem

como aumento da mortalidade (de Rossi et al., 2020).

A maioria das ITUs são decorrentes da infecção por *Enterobacterales*, especialmente as da família *Enterobacteriaceae*, sendo a espécie *Escherichia coli* responsável pela grande maioria dos casos, seguida por outros bacilos Gram-negativos, tais como *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., entre outros (Kolman, 2019; Kaur & Kaur, 2020; Foxman, 2014).

A ordem *Enterobacterales* é composta por bactérias Gram-negativas com formato de bastonete e, assim como outras bactérias Gram-negativas, apresentam um envelope celular cuja camada externa apresenta abundância dos lipopolissacarídeos (LPS). Além disso, é no envelope celular das bactérias Gram-negativas que estão presentes alguns fatores de virulência, como o antígeno O e o próprio LPS, e elementos que garantem a estabilidade do microrganismo (Silhavy et al., 2010).

Enterobacteriaceae constituem uma família de *Enterobacterales* e se apresentam como bactérias Gram-negativas não formadoras de esporos, em formato de bastonete. As enterobactérias se caracterizam por serem fermentadoras de glicose; oxidase negativas e redutoras de nitrito a nitrato, com raras exceções; e catalase positivas, podendo apresentar motilidade, por flagelos peritríquios, ou serem imóveis (Anvisa, 2010; Jenkins et al., 2017).

Escherichia coli é uma bactéria ubíqua, que faz parte da microbiota do intestino humano e de outros animais, sendo presentes em meio hídrico, sejam eles naturais ou em água encanada. São frequentemente utilizadas como métrica para poluição causada por dejetos humanos (Rodrigues et al., 2016; Aijuka et al., 2018) ou de animais, como porco, aves e gado ou até mesmo animais domésticos, que podem servir como reservatórios, tanto para as cepas que frequentemente estão associadas a sintomas diarreicos, como também para cepas de *E. coli* causadoras de infecções urinárias (Ramos et al., 2020; Barnejee et al., 2022; Salvatore & Salvatore, 2011).

As diferentes cepas de *E. coli* podem ser classificadas de acordo com potencial patogênico que apresentam. Aquelas que ocasionam complicações intestinais pertencem a diferentes patotipos diarreiogênicos, podendo ser classificadas como: *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC), *Escherichia coli* enteropatogênica (EPEC), *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC), *Escherichia coli* enteroagregativa (EAEC), *Escherichia coli* enteroagregativa produtora de toxina Shiga (STEAC) e *Escherichia coli* difusamente aderente (DAEC) (Poolman, 2017; Liu, 2014).

As cepas que estão mais associadas a quadros patogênicos para além do trato intestinal são caracterizadas de forma geral, como *Escherichia coli* extra intestinais

patogênicas (ExPEC) por alguns autores, englobando amostras de *E. coli* associadas a meningite neonatal (NMEC), *Escherichia coli* aderente invasiva (AIEC), bem como *E. coli* uropatogênica (UPEC) (Poolman, 2017).

Além de *E. coli* e outras enterobactérias, bacilos Gram-negativos não fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp, também são importantes agentes causadores de infecções urinárias, particularmente, aquelas adquiridas no ambiente hospitalar (Paz-Zarza *et al.*, 2019; Wong *et al.*, 2017). Ainda, entre os uropatógenos, alguns cocos Gram-positivos se destacam como mais relevantes, tais como *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptotococcus agalactiae* e *Enterococcus* spp. (Kaur & Kaur, 2020; de Rossi *et al.*, 2020)

O diagnóstico de uma ITU não complicada frequentemente é determinado por anamnese, havendo probabilidade maior que 90% de acerto, quando os sintomas de disúria e de aumento da frequência urinária estiverem presentes, e maior que 50%, quando pelo menos um sintoma está presente, na ausência de corrimento vaginal em mulheres (Geerlings, 2016; Pietrucha-Dilantian & Hooton, 2016; de Rossi *et al.*, 2020). Uma exceção dessa condição é relacionada aos pacientes com sensibilidade sensorial limitada ou capacidade de comunicação ou cognição afetada, que além de dificultarem a anamnese por conta de suas condições, também acabam apresentando sintomas menos específicos, como dor de cabeça, irritabilidade, dor abdominal ou nas costas, fadiga e irritabilidade (Pietrucha-Dilanchian & Hooton, 2016). Cabe ressaltar que a disúria também é um sintoma comum em algumas doenças venéreas, como a uretrite causada por clamídia, gonorreia ou herpes vaginal; ou vaginite oriunda de candidíase ou tricomoníase; o diagnóstico laboratorial diferencial entre essas doenças é necessário. Porém, mesmo em casos de corrimento vaginal, este sintoma é não excludente de ITU, devido à possibilidade de co-infecção (Pietrucha-Dilantian & Hooton, 2016; de Rossi *et al.*, 2020).

Apesar da não recomendação de exames microbiológicos para o diagnóstico da cistite não complicada, em algumas situações, como quadros de pielonefrite, gestantes ou fracasso do tratamento, a requisição de exames laboratoriais complementares é recomendada para o diagnóstico de ITU além da anamnese, sendo a urocultura o exame padrão-ouro (de Rossi, 2020).

A cultura de urina é realizada de forma quantitativa, considerando-se o valor igual ou maior que 10^5 unidades formadoras de colônia (UFC) por mL, como ponto de corte associado com quadro de ITU, em paciente sintomático (Pietrucha-Dilanchian & Hooton, 2016). A coleta da urina, frequentemente, é realizada a partir de micção espontânea, da

primeira micção do dia ou com retenção vesical mínima de 3-4 horas. A realização de antissepsia com água e sabão da genitália externa, com retração do prepúcio em homens e afastamento dos grandes lábios em mulheres, é necessária para diminuir a contaminação da urina com bactérias da microbiota da uretra e da região do períneo. Após a coleta do jato médio da urina, a amostra deverá ser armazenada em ambiente refrigerado de 2 a 8 °C e transportada em até 1h para o laboratório, sendo esse um fator crítico para esse tipo de exame (SBPC/ML, 2017).

Para realização de urocultura, o ágar CLED (Cistina, Lactose Eletrólitos Deficiente) é muito utilizado, bem como meios de cultura cromogênicos e diferenciais como o CHROMagar *Orientation*®, CPS ID2® ou CPS ID3®. A utilização de uma placa de Ágar Sangue em conjunto com uma de MacConkey ou de Agar Eosina Azul de Metileno (EMB), também é uma opção. Em caso de ITUs não-complicadas em pacientes infantis sem controle do esfíncter, a sondagem vesical, punção suprapúbica, ou ainda saco coletor são consideradas alternativas para a coleta de urina. Já para pacientes com UTIs complicadas, a coleta pode ser realizada por cateteres (Anvisa, 2010; Hooton *et al.*, 2010; Jenkins *et al.*, 2017; Ribeiro *et al.*, 2013).

O valor $\geq 10^5$ UFC/mL em uroculturas é considerado de bacteriúria significativa sendo utilizado como indicativo de ITU, no paciente sintomático. Entretanto, Pietrucha-Dilantian e Hooton (2016) ressaltam que valores $\leq 10^5$ UFC/mL podem ser utilizados com alta sensibilidade e especificidade, em caso de bacteriúria de pacientes sintomáticos de ITUs não complicadas. Contagem igual ou superior a 10^2 UFC/mL, em uroculturas de urina obtida a partir de um novo cateter recém-instalado de pacientes cateterizados com ITUs complicadas, são consideradas significativas, bem como em uroculturas de pacientes do sexo feminino sintomáticas, com isolamento de *E. coli* ou de outra enterobactéria (SBPC/ML, 2014).

A urinálise, também conhecida como exame de urina tipo I ou Elementos Anormais do Sedimento (EAS), é um exame auxiliar importante no diagnóstico de ITUs, visto que, por essa análise é possível detectar a redução do nitrato a nitrito, presença de hematuria, de leucócitos (piócitos) ou da esterase leucocitária, entre outros, com uma especificidade de 70% e sensibilidade de 77% (Anvisa, 2010; Salvatore & Salvatore, 2011; Geerlings, 2016; Pietrucha-Dilantian & Hooton, 2016; Kolman, 2019; Kaur & Kaur, 2020; de Rossi, 2020).

A virulência e os fatores de virulência das principais bactérias que causam as ITUs, por sua vez, são fundamentais para a progressão da infecção e da adesão das bactérias nos tecidos do organismo. Algumas *Enterobacteriaceae*, como as amostras de *E. coli* uropatogênicas (UPEC), ao se ligarem diretamente às proteínas uroplaquinas, que compõem as células facetárias superficiais, ou às integrinas $\alpha_3\beta_1$, que também fazem parte do epitélio da bexiga, conseguem mediar o tropismo e até mesmo a incorporação das bactérias ao tecido epitelial, podendo nesse segundo caso, serem responsáveis por limitar a divisão celular (Flores-Mireles *et al.*, 2015). Nesse segundo caso, adesinas presentes nos *pili*, como a molécula FimH presentes nos *pili* tipo 1 das UPEC, desencadeiam a via de chaperona-usher, permitindo que ocorra um rearranjo da actina e consequente processo de internalização reversível, que também ludibria a resposta imune inata do hospedeiro (Flores-Mireles *et al.*, 2015).

Fatores de adesão também são importantes para a formação de biofilme, que forma um arcabouço constituído a partir de DNA extracelular, *pili*, flagelos, exopolissacarídeos entre outros, promovendo o crescimento comunitário multi bacteriano que serve para proteger os microrganismos do sistema imune, de antimicrobianos e de outros elementos, visto que também age como barreira física. Além dos fatores de adesão, proteases e toxinas também têm grande influência sobre a patogênese das ITUs (Flores-Mireles *et al.*, 2015).

Durante a infecção por UPECs, por exemplo, há aumento da carga bacteriana na urina decorrente da exfoliação do epitélio causada pela alta liberação de α -hemolisina que se oligomeriza e ao integrar a membrana plasmática das células, acaba por formar poros e induzir a lise das células dos hospedeiros. *Escherichia coli* também pode liberar o fator I necrosante citotóxico, que ao adentrar a célula do hospedeiro por vesículas endocíticas, afeta o remodelamento de actina nas células do hospedeiro e conseqüentemente induz a incorporação das bactérias para o interior das células do hospedeiro, induzindo a ativação de vias de segundos mensageiros, que promovem respostas antiapoptóticas e de sobrevivência das células enquanto a carga bacteriana estiver baixa (Flores-Mireles *et al.*, 2015).

Adicionalmente, Sen e colaboradores (2021) também demonstraram a capacidade do estrogênio em suprimir a colonização de UPECs por mecanismos imunológicos, ao aumentar a produção de TNF- α e diminuir a síntese de CD55 e IL-10 através da ligação aos receptores ER α e ER β presentes na bexiga. Nessas circunstâncias, o risco é atribuível à alteração do pH da vagina e diminuição da população de lactobacilos, permitindo o maior crescimento da população de *E. coli*, que posteriormente poderá migrar para o trato urinário (Guglietta, 2017). Preservativos masculinos, que podem gerar microlesões, gravidez e uso de diafragma, que está associado com a compressão do útero e conseqüente obstrução do fluxo urinário também se provam como fatores de risco para a origem de ITUs (Foxman, 2014; Guglietta, 2017).

Essas informações são condizentes com a epidemiologia de UPECs, em que as mulheres figuram como o principal grupo afetado por cistites, apresentando metade delas casos de ITUs ao longo de suas vidas, sendo a maioria antes dos 25 anos (Geerling, 2016; Kolman, 2019). Há também alta taxa de recorrência em mulheres, com 25% delas apresentando outra infecção dentro de seis meses (Spurbeck, 2013). Crianças e idosos também são frequentemente afetados por ITUs não complicadas, ainda que em menor proporção, e essas infecções representam uma causa de morbidade para estes grupos (Flores-Mireles, 2015, Geerlings, 2016).

A antibioticoterapia ainda é o principal método de tratamento de ITUs, visto que alternativas terapêuticas ainda se encontram em estágio experimental ou ainda mostram eficácia controversa. Os antibióticos trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina e ampicilina têm sido bastante utilizados, mas as taxas de resistência aos mesmos cresceram ao longo das últimas décadas. (Mortazavi-Tabatabaei *et al.*, 2019; Kot, 2019) Em adição, quinolonas e fluoroquinolonas podem apresentar efeitos adversos debilitantes como tendinite, fraqueza muscular, neuropatia periférica, sintomas neurológicos diversos, rompimentos de aneurisma aórtico, arritmias e desglicemia, ainda que sejam efeitos colaterais raros (de Rossi *et al.*, 2020; Baerheim, 2012).

Recentemente, a Sociedade Brasileira de Doenças Infecciosas, a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, a Sociedade Brasileira de Urologia e a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial elaboraram diretrizes para o tratamento de ITUs não complicadas, em mulheres gestantes e não-gestantes (de Rossi, 2020). As diretrizes recomendam a administração de uma dose única de 3g de fosfomicina trometamol por via oral ou uma dose oral de 100mg de nitrofurantoina, a cada 6h por cinco dias. Como alternativa para o tratamento, essas sociedades ainda recomendam o uso dos beta-lactâmicos cefuroxima ou amoxicilina em uso conjunto com clavulanato, que são considerados de segunda linha no tratamento de mulheres não gestantes (de Rossi, 2020; Baerhaeim; 2012).

A fosfomicina adentra o interior das células bacterianas através dos transportadores L- alpha-glicerol-3-fosfato e glicose-6-fosfato, que têm suas expressões gênicas moduladas por monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). Ao adentrar a célula, a fosfomicina inibe a biossíntese dos peptidoglicanos, que constituem a parede celular, ao inibir a atividade da enzima UDP-N-acetilglucosamina-enolpiruvil transferase (MurA), que transporta a porção enolpiruvil do fosfoenopiruvato para o grupo 3'-hidroxila da UDP-N-acetilglicosamina (Falagas *et al.*, 2018). Consequentemente, os mecanismos de resistência à fosfomicina afetam algum elemento desse processo, seja a modificação de alguns desses transportadores de membrana, interferência na produção de AMPc, produção de enzimas modificadoras do antibiótico, codificada por determinantes genéticos como o *fosA*, *fosB* ou *fosX*, ou mutações no gene *murA* (Castañeda-García *et al.*, 2013).

Quanto à nitrofurantoína, seu mecanismo de ação não é completamente conhecido, mas se sabe que esse antimicrobiano age sobre o metabolismo de carboidratos, em determinadas etapas do ciclo de Krebs, e na síntese de parede celular, sendo a mutação nos genes *nsfA* e *nsfB* os principais mecanismos de resistência à nitrofurantoína. (Munoz-Davila, 2014; Kot; 2019). Esse antimicrobiano oral, utilizado na prática médica desde a década de 50, só deve ser utilizado para tratamento de ITUs inferiores não complicadas. Ressalta-se também que o uso desse antimicrobiano não é recomendado em pacientes com depuração de creatinina inferior a 60mL/minuto (Lee et al., 2018).

Cabe ressaltar que, até o momento, as taxas de resistência frente à fosfomicina e à nitrofurantoína são baixas. No Brasil, a taxa de resistência à nitrofurantoína é de cerca de 7%. Apesar da sua eficácia e baixas taxas de resistência observadas no Brasil, é aconselhável que a prescrição de nitrofurantoína para gestantes seja feita com cautela, visto sua controvérsia acadêmica quanto à possibilidade de causar enoftalmia, complicações cardiovasculares e fendas no palato, mesmo no primeiro trimestre de gravidez (Munoz-Davila, 2014).

Em relação à fosfomicina, são documentadas taxas abaixo de 10%, ainda que esteja sendo observado um aumento gradual global de amostras resistentes a esse antimicrobiano (Kot, 2019; Mortazavi-Tabatabaei *et al.*, 2019; Bunduki *et al.*, 2021; Rodríguez-Avial *et al.*, 2013; Castañeda-García *et al.*, 2013).

Em relação aos beta-lactâmicos, que atuam inibindo a síntese da parede celular, o mecanismo de resistência mais comum em *Enterobacteriaceae* é a produção de beta-lactamases. Entre essas enzimas, as beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs, do inglês “*Extended-Spectrum Beta-Lactamases*”) figuram entre as mais relevantes, junto com as carbapenemases. Essas enzimas são codificadas por genes plasmidiais, proporcionando sua maior disseminação. Visto que os plasmídeos podem conter vários genes de resistência, cepas ESBLs e/ou produtoras de carbapenemases, frequentemente são multirresistentes, podendo apresentar resistência concomitante aos aminoglicosídeos, sulfonamidas e quinolonas, além de beta-lactâmicos (Flores-Mireles *et al.*, 2015).

Atualmente, as ESBLs (ex; CTX-M, SHV, TEM) se disseminaram em todo o mundo e são prevalentes entre os membros das *Enterobacteriaceae*, particularmente entre amostras de *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae*, conferindo resistência a cefalosporinas de terceira e quarta geração e outros beta-lactâmicos, com exceção dos carbapenêmicos e das associações com inibidores de beta-lactamases (Rodríguez-Avial *et al.*, 2013; Pishtiwan & Khadija, 2019).

No passado, ESBLs do tipo TEM e SHV eram as famílias predominantes de ESBLs. Hoje, as enzimas do tipo CTX-M são as ESBL mais comumente encontradas, com a variante CTX-M-15 dominando em todo o mundo, seguida em prevalência pela variante CTX-M-14. (Castanheira et al., 2021) Cabe ressaltar que amostras de *E. coli* produtoras de ESBL têm sido isoladas a partir de urina de mulheres com ITUs de origem comunitária (Rodríguez-Avial *et al.*, 2013).

As carbapenemases (ex; KPC, NDM, OXA-48), são muito disseminadas entre enterobactérias, especialmente entre *K. pneumoniae* e trazem grande preocupação, uma vez que conferem resistência à maioria dos beta-lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos, drogas de escolha para o tratamento de infecções graves por bacilos Gram-negativos. Além dessas beta-lactamases, as cefalosporinases do tipo AmpC, que podem ser cromossômicas ou plasmidiais, também têm contribuído para o aumento de resistência aos beta-lactâmicos entre bacilos Gram-negativos (Flores-Mireles *et al.*, 2015).

Apesar de serem o principal agente responsável por ITUs complicadas e não complicadas, UPECs não correspondem à causa mais comum de infecção recorrente ou de infecções urinárias hospitalares, que frequentemente são causadas por bactérias resistentes ou multirresistentes (MDR).

No contexto das infecções urinárias, a seleção de bactérias MDR ocorre, sobretudo, durante o uso prolongado de cateter, tempo de antibioticoterapia e tempo de hospitalização, especialmente em pacientes com idade mais avançada e com comorbidades. O uso de cateteres também é um agravante porque, além de muitas vezes ser indicado de forma equivocada, pode resultar na detecção de bacteriúria associada a cateter, que é tratada com antibióticos com certa constância, ainda que não necessariamente culmine na evolução para cistite ou pielonefrite (de Rossi *et al.*, 2020; Flores-Mireles *et al.*, 2015; Karam *et al.*, 2019; Geerlings, 2016; Hooton *et al.*, 2010).

Já foi documentada a ocorrência de *E. coli* MDR em efluentes de um hospital,

refletindo o fato de que os hospitais não funcionam como sistemas fechados (Kraupner *et al.*, 2021). A seleção de bactérias MDR, inclusive de UPECs, também pode ocorrer a partir de microbiota intestinal de animais de corte, visto o intenso uso de antimicrobianos na agropecuária, tanto no controle de infecções como promotores de crescimento (Horton *et al.*, 2016; Manges, 2016).

Considerando que as UPECs constituem a principal causa das ITUs, que uma parcela expressiva das ITUs acomete um amplo demográfico do sexo feminino, e que o tratamento de cistite não complicada é geralmente empírico, e ainda, que os perfis de sensibilidade variam entre diferentes regiões geográficas, diferentes contextos e ao longo do tempo, a necessidade de levantamento dos perfis de sensibilidade, particularmente aos antimicrobianos considerados de primeira escolha para o tratamento dessas ITUs, bem como o monitoramento das taxas de resistência, entre amostras de *E. coli*, é de extrema importância (Guglietta, 2017; Kaur & Kaur, 2020).

O impacto dessas infecções tem reflexos econômicos e na saúde pública, visto que há alta reincidência de infecção e que o aumento das hospitalizações durante a pandemia da Covid-19 resultou em um aumento de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAs), cujos tratamentos podem ter contribuído ainda mais para a seleção de cepas de microrganismos resistentes, incluído *E. coli* multirresistentes (Guglietta, 2017; Anvisa, 2021; Foxman, 2014).

O antibiótico de escolha para o tratamento empírico deve sempre se adequar aos perfis de suscetibilidade observados na localidade, possibilitando o tratamento mais adequado, já que o surgimento de cepas multirresistentes e os mecanismos de transmissão horizontal dos genes de resistência têm a capacidade de limitar a eficácia do tratamento dessas infecções (Josephs-Spaulding *et al.*, 2021; Rodríguez-Avial *et al.*, 2013).

Nesse contexto, se justifica a realização desse trabalho, que visa verificar os perfis de sensibilidade de amostras de *E. coli* obtidas de pacientes do sexo feminino atendidas ambulatorialmente no Hospital Universitário Antônio Pedro, que atende um grande contingente de pacientes, que habitam a região metropolitana II do estado do Rio de Janeiro.

2- Objetivos

2.1. Objetivo Geral

- Avaliar os perfis de sensibilidade a antimicrobianos das amostras de *Escherichia coli* isoladas a partir de uroculturas positivas, de pacientes do sexo feminino assistidos ambulatorialmente no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), localizado em Niterói, RJ, durante o período de 12/08/22 a 11/10/22.

2.2. Objetivos Específicos

- Determinar a frequência de uroculturas positivas (com crescimento $\geq 10^5$ UFC/mL), estratificando-as de acordo com a etiologia;
- Quantificar os casos de uroculturas com crescimento de *E. coli* $\geq 10^5$ UFC/mL, de acordo com o tipo de atendimento (ambulatorial ou internação) e sexo do paciente;
- Verificar os perfis de sensibilidade aos antimicrobianos, particularmente frente à nitrofurantoína, fosfomicina, cefuroxima, norfloxacin, ciprofloxacina e sulfametoxazol-trimetoprim, das amostras de *E. coli* isoladas de uroculturas positivas de mulheres atendidas ambulatorialmente;
- Investigar a presença de amostras produtoras de ESBL;
- Investigar a ocorrência de multirresistência, entre as amostras de *E. coli* analisadas.

3- Material & Métodos

3.1- Caracterização do Local de Estudo

O HUAP é considerado, na hierarquia do SUS (Sistema Único de Saúde), um hospital de nível terciário e quaternário, isto é, uma unidade de saúde de alta complexidade de atendimento. Atende a população da Região Metropolitana II que engloba as cidades Niterói, Itaboraí, Maricá, Rio Bonito, São Gonçalo, Silva Jardim e Tanguá. Sua área de abrangência atinge uma população estimada em mais de dois milhões de habitantes e, pela proximidade com a cidade do Rio de Janeiro, atende também parte da população desse município.

3.2- Amostras Bacterianas

Foram analisadas as amostras de *E. coli* isoladas a partir de uroculturas positivas, realizadas durante a rotina do laboratório de Microbiologia, do Serviço de Patologia Clínica do HUAP e que foram coletadas de pacientes do sexo feminino, atendidas em setor ambulatorial, no período entre 12/08/22 e 11/10/22. As amostras de urina foram semeadas de forma quantitativa em um meio de cultura cromogênico CHROMagar™ Orientation (Plastlabor, Rio de Janeiro, RJ). Após a incubação de 24-48h a 36 ± 1 ° C, em atmosfera ambiente, foi realizada a contagem de colônias. Foi considerado um crescimento significativo quando houve uma contagem $\geq 10^5$ de unidades formadoras de colônias (UFCs/mL). Apenas uma amostra por paciente (a primeira isolada) foi analisada. Todo este processo obedece segue o procedimento padrão seguido pelo

A identificação da espécie das amostras isoladas foi realizada pelo sistema automatizado BD Phoenix™, durante a rotina laboratorial. As amostras do estudo foram avaliadas quanto à pureza e estocadas em meio BHI (Brain Heart Infusion) contendo 10% de glicerol, a -20 °C, para as análises posteriores.

3.3- Testes de Suscetibilidade aos Antimicrobianos

3.3.1 *Método de Disco-Difusão*

Os perfis de suscetibilidade das amostras foram verificados através do método

de disco-difusão, de acordo com as recomendações do BrCast/EUCAST (2022). As amostras foram inicialmente semeadas em ágar TSA (do inglês, “*Tryptic Soy Agar*”; Kasvi, São José dos Pinhais, Paraná, Brasil) e, a partir de tal meio, uma alçada das colônias foi transferida para uma solução salina e a suspensão comparada com o padrão de turvação 0,5 da escala de McFarland. Após a semeadura da suspensão bacteriana em ágar Mueller-Hinton (Kasvi), discos de papel (CECON, São Paulo, SP) impregnados com os seguintes antimicrobianos: cefuroxima (30µg), ciprofloxacina (5µg), fosfomicina (200µg), nitrofurantoína (100µg), norfloxacina (10µg) e sulfametoxazol-trimetoprim (23,75-1,25µg) foram utilizados e depositados sobre o meio. As placas, por fim, foram incubadas a $35^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, por 18 ± 2 horas.

A leitura dos resultados e suas interpretações foram realizadas de acordo com os critérios do BrCast (2022). Como controle de qualidade foi utilizada a cepa padrão *Escherichia coli* ATCC 25922.

3.3.2- Investigação de produção de ESBL

Todas as amostras foram submetidas ao método fenotípico de disco-aproximação, através do teste de sinergismo de duplo disco, para a detecção de produção de ESBL. Para tal, discos de cefotaxima (30µg), ceftriaxona (30µg), cefepime (30µg) e aztreonam (30µg) foram dispostos a dois cm de um disco central impregnado com amoxicilina-ácido clavulânico (20-10µg) na placa contendo meio Mueller Hinton (Kasvi, São José dos Pinhais, Paraná, Brasil), inoculado com uma suspensão bacteriana da amostra teste, com turvação equivalente à da escala 0,5 de Mcfarland. Após incubação a $35^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, por 18 ± 2 horas (EUCAST/BrCast, 2018).

A amostra que apresentar a formação de uma zona “fantasma” (distorção do halo de inibição entre o disco central e, pelo menos um dos discos dos beta-lactâmicos utilizados), ou ainda, um aumento do halo de inibição ao redor de pelo menos um dos beta-lactâmicos em direção ao disco central é considerada positiva para produção de ESBL (EUCAST/BrCast, 2018).

Os halos de inibição frente aos discos de cefalosporinas de 3a e 4a gerações e de aztreonam, utilizados nos testes de duplo disco também foram lidos e analisados, independentemente dos resultados obtidos nesses testes. Discos de cefoxitina também foram depositados de forma isolada nas placas utilizadas para os testes de duplo disco. A leitura e interpretação dos halos de inibição de todos os beta-lactâmicos supracitados foram realizados de acordo com os critérios do BrCast (2022).

3.4- Análise dos Dados

Os resultados obtidos nos testes, bem como dados extraídos dos laudos de uroculturas (uroculturas positivas para *E. coli*, sexo do paciente e tipo de atendimento) emitidos pelo Laboratório de Microbiologia do HUAP, no período do estudo, foram organizados, tratados e analisados no programa Microsoft® Excel® 2010.

3.5- Considerações Éticas

O presente projeto compõe um projeto de pesquisa mais amplo, intitulado “Caracterização fenotípica e molecular de bactérias Gram-negativas de importância médica com perfis de multirresistência aos antimicrobianos, isoladas no Hospital Universitário Antônio Pedro”, aceito pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Faculdade de Medicina, da UFF, sob o número CAAE 95984018.6.0000.5243.

4- Resultados

Ao todo, foram emitidos resultados de 608 uroculturas entre o período de 12/08/2022 até 11/10/2022. Deste total, 113 uroculturas (18,6%) foram confirmadas como positivas (com contagem de colônias $\geq 10^5$ UFC/mL), obtidas de 97 pacientes. Entretanto, quatro das 113 uroculturas apresentaram isolamento simultâneo de dois microrganismos distintos, totalizando um total de 117 microrganismos isolados.

Do total de 117 microrganismos isolados de uroculturas positivas, 6 (5,1%) foram de espécies fúngicas; 12 (10,3%) foram identificados como bactérias Gram-positivas e 99 (84,6%) como bactérias Gram-negativas. A figura 1 mostra a distribuição das uroculturas positivas de acordo com o agente etiológico.

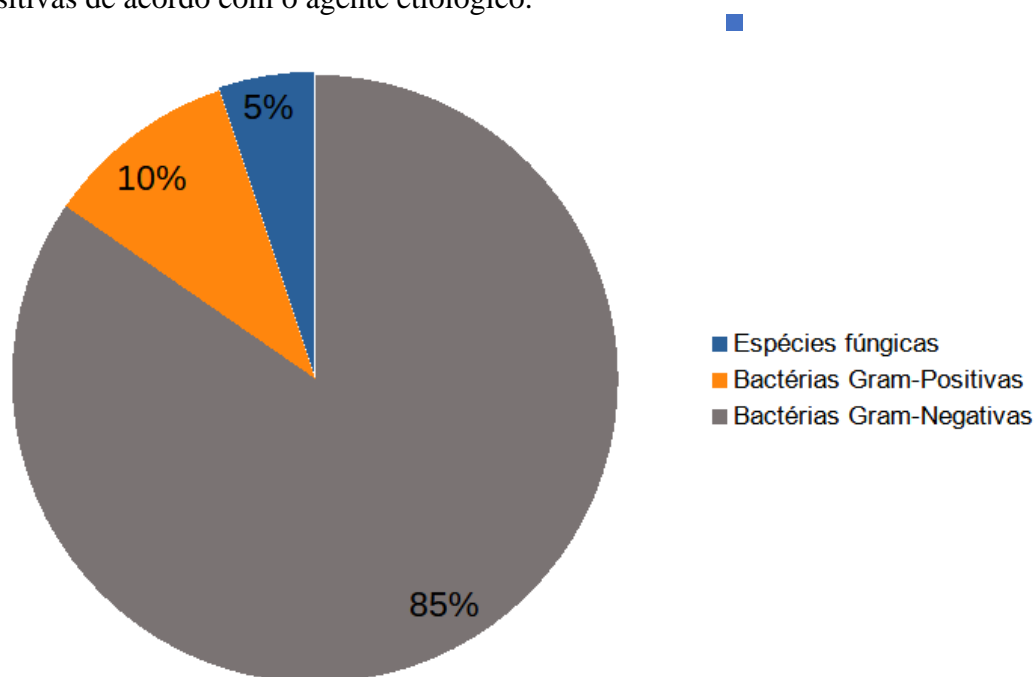


Figura 1. Percentuais de isolamento de microrganismos a partir de uroculturas positivas, de acordo com a etiologia.

Entre as 99 bactérias Gram-negativas, foram isolados 13 (13,1%) bacilos Gram-negativos Não Fermentadores (BGN-NF) e 86 (86,9%) *Enterobacterales* (**Figura 2**)

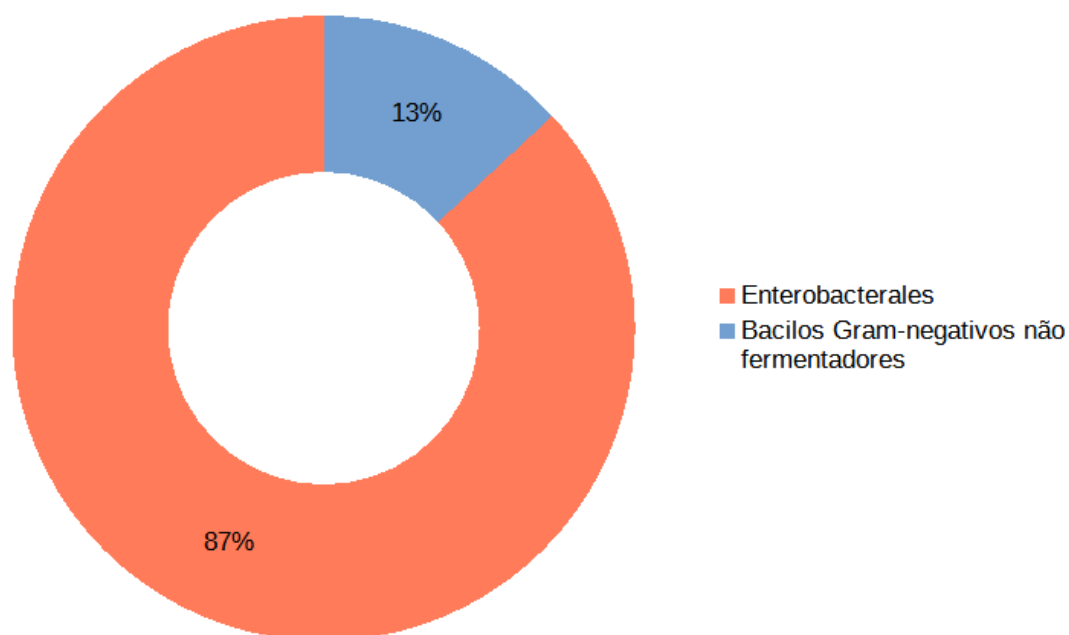


Figura 2. Percentuais de bacilos Gram-negativos isolados de uroculturas positivas de pacientes assistidos em um hospital universitário

Entre as 86 *Enterobacterales* isoladas, 50 (58,1%) foram pertencentes à espécie *E. coli*. Cabe ressaltar que considerando o total de 117 uroculturas positivas, o percentual de isolamento de *E. coli* foi de 42,7%. As demais amostras, identificadas como pertencentes a essa ordem, totalizaram um percentual de 41,9% sendo 26,7% desse percentual relacionado à espécie *K. pneumoniae* (**Figura 3**).

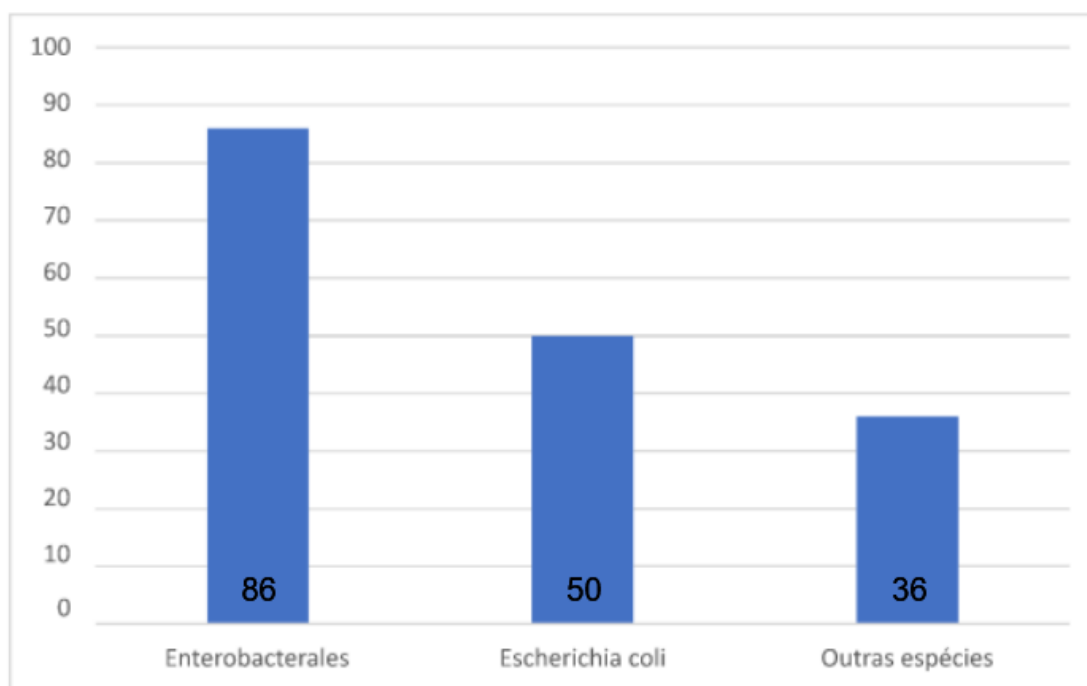


Figura 3. Distribuição dos números totais de uroculturas positivas com isolamento de *Enterobacterales*, apenas de *Escherichia coli* e de outras espécies não-*E.coli*, de pacientes assistidos em um hospital universitário

Do total das 50 amostras de *E. coli*, oito (16%) foram isoladas a partir de uroculturas de pacientes masculinos e 42 (84%), de pacientes do sexo feminino. Destes pacientes do sexo masculino, todas as oito amostras (100%) foram obtidas de uroculturas de indivíduos internados.

Finalmente, entre as 42 uroculturas de mulheres, 17 (40,5%) foram obtidas a partir de urina de mulheres em condição de hospitalização. Verificou-se, assim, um total 25 (59,5%) uroculturas com isolamento de *E. coli*, provenientes de uroculturas de mulheres atendidas ambulatorialmente, no período do estudo. Cabe ressaltar que três desses resultados de uroculturas foram de uma mesma paciente (**Figura 4**).

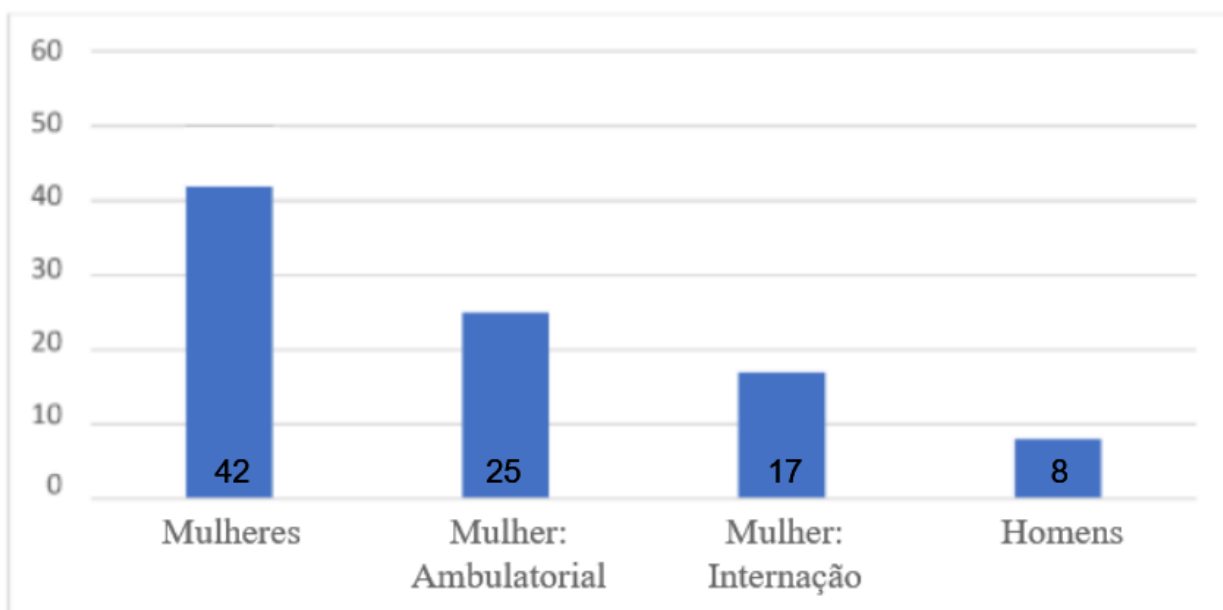


Figura 4. Distribuição dos números totais de uroculturas positivas com isolamento de *Escherichia coli* de pacientes assistidos em um hospital universitário, de acordo com o sexo, e o status de pacientes mulheres

Considerando apenas uma amostra por paciente, o total de uroculturas com isolamento de *E. coli*, obtidas de pacientes femininos atendidos ambulatorialmente foi de 23 uroculturas. Dessas, 17 (73,9%) amostras de *E. coli* permaneceram viáveis para as análises no presente estudo.

Os perfis de sensibilidade das 17 amostras de *E. coli* foram verificados através de testes de disco-difusão.

Todas as 17 amostras foram 100% sensíveis à fosfomicina (FOS) e cefuroxima (CRX). Por outro lado, as maiores taxas de resistência observadas foram frente à norfloxacina (NOR) e sulfametoxazol-trimetoprim (SUT), com 29,4% cada; seguidas da ciprofloxacina (CIP) (23,5%). Resultados categorizados como intermediários (sensíveis com o aumento da exposição), foram verificados apenas para os antimicrobianos CIP (17,7%) e SUT (5,9%). Apenas uma amostra foi resistente à nitrofurantoína (NIT) (5,9%).

Os perfis de susceptibilidade das amostras de *E. coli* frente a esses antimicrobianos analisadas estão mostrados na tabela 1.

Tabela 1. Perfis de susceptibilidade a antimicrobianos utilizados para tratamento de cistite não complicada, de 17 amostras de *Escherichia coli*, isoladas de uroculturas positivas de mulheres com atendimento ambulatorial, no Hospital Universitário Antônio Pedro

Perfis de Suscetibilidade N (%)			
Antimicrobiano	Sensível	Intermediário	Resistente
Ciprofloxacina	10 (58,8%)	3 (17,7%)	4 (23,5%)
Cefuroxima	17 (100%)	0%	0%
Fosfomicina	17 (100%)	0%	0%
Nitrofurantoína	16 (94,1%)	0%	1 (5,9%)
Norfloxacina	12 (70,6%)	0%	5 (29,4%)
Sulfametoxazol-Trimetoprim	11 (64,7%)	1 (5,9%)	5 (29,4%)

Os resultados dos testes de disco-aproximação revelaram que todas as 17 amostras (100%) analisadas foram negativas para produção de ESBL, como ilustrado na figura 5.

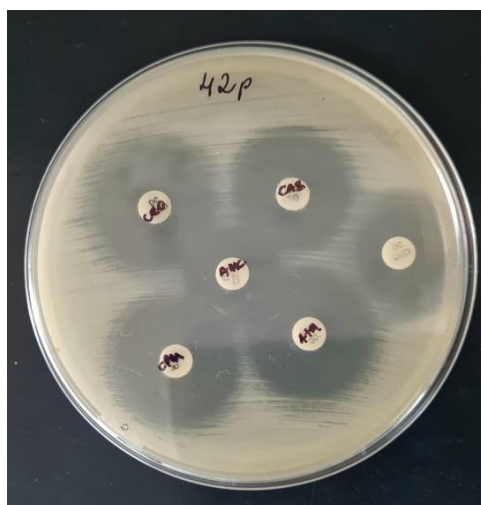


Figura 5. Ilustração de um teste negativo de disco-aproximação, para detecção de amostra produtoras de beta-lactamases de espectro ampliado (ausência de zona “fantasma” ou distorção de halos das cefalosporinas e/ou aztreonam na proximidade do disco de amoxicilina/ácido-clavulânico).

O disco depositado de forma isolada e distante do disco central é de cefoxitina.

Os perfis de sensibilidade observados frente aos beta-lactâmicos amoxicilina-ácido clavulânico (AMC), cefoxitina (CFO), ceftazidima (CAZ), ceftriaxona (CRO) e cefepime (CPM) e ao aztreonam (ATM) estão demonstrados na tabela 2.

Tabela 2. Perfis de susceptibilidade a beta-lactâmicos, de 17 amostras de *Escherichia coli*, isoladas de uroculturas positivas de mulheres com atendimento ambulatorial, no Hospital Universitário Antônio Pedro

Antimicrobiano	Perfis de Suscetibilidade N (%)		
	Sensível	Intermediário	Resistente
Amoxicilina-Ácido Clavulânico	14 (82,3%)	0 (0%)	3 (17,7%)
Cefoxitina	13 (76,5%)	0 (0%)	4 (23,5%)
Ceftazidima	14 (82,4%)	2 (11,7%)	1 (5,9)
Ceftriaxona	12 (70,6%)	3 (17,6%)	2 (11,8%)
Cefepime	10 (58,8%)	5 (29,4%)	2 (11,8%)
Aztreonam	10 (58,8%)	7 (41,2)	0 (0%)

N: número de amostras

Verificaram-se taxas de resistência de 11,76% frente às cefalosporinas CRO e CPM, e de 5,9% para CAZ. Nenhuma das 16 amostras testadas foi resistente ao ATM. Cabe ressaltar que um total de quatro amostras (23,5%) foi resistente à CFO, sendo que dessas amostras, uma (amostra 2) apresentou resistência simultânea à CRO e CPM e a outra (amostra 26) também foi resistente frente à CAZ e CRO.

O maior percentual de resultados categorizados como intermediários (sensível aumentando a exposição) foram verificados em relação ao ATM (41,2%), seguido do percentual frente à CPM (29,4%).

A maioria das amostras (12/17; 70,6%) foi resistente a pelo menos um dos antimicrobianos testados e uma amostra apresentou multirresistência, ou seja, foi resistente a pelo menos um antimicrobiano de três ou quatro classes diferentes. Cinco amostras (29,4%) foram sensíveis a todos os antimicrobianos utilizados nos testes.

Os perfis de resistência das amostras estão demonstrados na tabela 3. Ressalta-se que seis amostras foram sensíveis a todos os antimicrobianos testados.

Tabela 3 - Perfis de resistência aos antimicrobianos de amostras de *Escherichia coli* isoladas de uroculturas de mulheres com atendimento ambulatorial, no Hospital Universitário Antônio Pedro, durante os meses de agosto a outubro de 2022

Perfis de Resistência	Nº de amostras (%)
AMC, CIP, CPM, CRO, NOR, SUT*	1 (5,9%)
CIP, NOR, SUT	1 (5,9%)
NIT, SUT	1 (5,9%)
CAZ, CRO	1 (5,9%)
AMC, SUT	1 (5,9%)
NOR, CIP	2 (11,8%)
AMC	1 (5,9%)
NOR	1 (5,9%)
SUT	1 (5,9%)
CPM	1 (5,9%)
CIP	1 (5,9%)

AMC: Amoxicilina-Ácido Clavulânico; CIP: Ciprofloxacina; CPM: Cefepime; CRO: Ceftriaxona; NIT: Nitrofurantoína; NOR: Norfloxacina; SUT: Sulfametoxazol-Trimetoprima.

*Perfil MDR.

5- Discussão

Como já estabelecido, as ITUs são condições clínicas de abrangência global que afetam tanto pessoas em ambientes hospitalares, quanto na comunidade. Neste segundo caso, devido à sua alta taxa de incidência além do fato desses quadros muitas vezes apresentarem um caráter remissivo espontâneo, sem que haja a evolução para uma complicação, é comum que muitos profissionais de saúde prescreverem empiricamente drogas antimicrobianas de ação abrangente para aliviar o desconforto, o que condiciona uma pressão seletiva para que haja um aumento de bactérias resistentes a esses medicamentos (Baerhheim, 2012; Kot, 2019).

O risco que o processo da pressão seletiva representa é ainda maior, quando se considera que, mesmo com a redução da prescrição de antimicrobianos, pode haver pouca redução da resistência com o passar do tempo, devido à estabilidade dos elementos genéticos móveis (McCowan et al., 2022).

Como corroborado pela literatura, no presente estudo, observou-se que os principais uropatógenos isolados de uroculturas positivas eram BGN e entre esses, as bactérias da família *Enterobacteriaceae* corresponderam à maior parte das causas de ITUs (Lu et al., 2012; Guermazi-Toumi et al., 2018).

De forma mais específica, as UPECs foram o principal agente, enquanto *K. pneumoniae*. foi considerada a segunda maior causa de ITUs, em concordância com os resultados obtidos por Ait-mimoune e colaboradores (2022), que analisaram 270 uroculturas positivas de pacientes ambulatoriais assistidos em um hospital localizado em Argélia e observaram que *E. coli* foi a mais prevalente (44,4%), seguida de *K. pneumoniae* (12,1%). No estudo de Guermazi-Toumi e colaboradores (2018), em que se analisou mais de 2000 uroculturas positivas de pacientes residentes na Tunísia, se verificou que *E. coli* foi a espécie mais frequentemente isolada a partir de urina (67%), seguida de *K. pneumoniae* (12,8%).

Apesar de *E. coli* ter sido o principal agente de ITUs, tanto entre pacientes hospitalizados quanto entre pacientes de atendimento ambulatorial, observou-se que as infecções por bactérias do gênero *Klebsiella* foram predominantes entre pacientes hospitalizados, enquanto a maioria dos casos de UPECs foram relacionados a uroculturas positivas de pacientes atendidos ambulatorialmente. Em um estudo conduzido por Oliveira (2021), com levantamento de dados a partir de laudos de uroculturas positivas de pacientes atendidos no HUAP, durante o ano de

2019, observou-se que na comparação entre a frequência de BGN *E. coli* e de BGN não-*E. coli*, de origem ambulatorial e hospitalar, a frequência dos BGN não-*E. coli* foi significativamente menor nos serviços de atendimento ambulatorial ($p = 0,001$), sendo *K. pneumoniae* a espécie predominante entre os BGN não-*E. coli*. Semelhantemente, Moura e colaboradores (2017) analisaram 100 casos de ITUs, em unidades de internação de um Hospital Geral, na cidade de Passos, MG, e verificaram a predominância de *K. pneumoniae* entre os uropatógenos isolados.

Também foi observada a predominância de uroculturas positivas em pacientes do gênero feminino (84%), em relação aos do gênero masculino. Esse dado apresenta concordância com o estudo de Sun e colaboradores (2020) e Mamani e colaboradores (2015), e ocorre em decorrência dos fatores biológicos, entre outros, mencionados anteriormente.

Já em relação à distribuição de UPECs em pacientes do sexo masculino, observou-se que em sua totalidade as bactérias foram provenientes de pacientes internados, indo contra o que é frequentemente observado na literatura acadêmica; isto é, uma maior prevalência em homens de ITUs causadas por UPECs de origem comunitária ou ainda, uma maior proporção de espécies não-*E.coli*, causando essas infecções em pacientes hospitalizados do sexo masculino (Foxman, 2014; Flores-Mireles; 2015). Essa divergência pode ser atribuída à pequena amostra geral de pacientes do gênero masculino durante o período do presente estudo.

A verificação dos perfis de susceptibilidade a antimicrobianos é importante, a fim de levantar dados que auxiliem a orientar o tratamento empírico, uma vez que casos de ITUs baixas não complicadas em mulheres não gestantes são diagnosticadas com base na história clínica da paciente e presença de sintomas de ITU baixa e com ausência de leucorreia, de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Doenças Infecciosas (SBI), da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) e a Sociedade Brasileira de Patologia e Medicina Laboratorial (SBPC/ML) (de Rossi et al., 2020).

Em 2010, a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) em conjunto com a Sociedade Europeia de Microbiologia e Doenças infecciosas publicaram diretrizes internacionais para o tratamento clínico de cistite aguda não complicada e pielonefrites, recomendando fosfomicina, nitrofurantoina, fluoroquinolonas e sulfametoxazol-trimetoprim, como opções terapêuticas para esses quadros de ITUs. Entretanto, o documento ressalta que, baseado em opinião de especialistas, de acordo com estudos *in*

vitro, clínicos e modelos matemáticos, o limite de 20% para taxas de resistência deve ser respeitado, no contexto do tratamento empírico. Ou seja, acima desse percentual, o fármaco em questão não é mais considerado adequado (Gupta et al. 2011). Além disso, em relação às fluoroquinolonas, se a prevalência de amostras resistentes for maior que 10% o uso clínico empírico não é mais recomendado (Gupta et al. 2011).

A fosfomicina, da classe dos antibióticos fosfônicos, foi descoberta em 1969, sendo considerado uma das drogas mais adequadas para o tratamento de ITUs baixas não complicadas, devido às baixas taxas de resistência e baixa incidência de efeitos adversos (Gupta et al., 2011; Lee et al., 2018).

No presente estudo todas as amostras de *E. coli* analisadas foram sensíveis a fosfomicina. Este resultado está em concordância com o de outros estudos, que mostram taxas de sensibilidade de 100% frente a esse antimicrobiano, reforçando a sua recomendação como um dos antimicrobianos de primeira escolha para o tratamento de cistites não complicada causadas por UPECs (Lee et al., 2018; Wiedemann et al., 2014; da Silva et al., 2017).

A nitrofurantoína, da classe dos fármacos dos nitrofuranos, apresentou uma taxa de resistência baixa (5,9%); ou seja, esse antimicrobiano oral, considerado de primeira escolha para tratamento de cistites não complicadas, é uma opção com alta probabilidade de sucesso terapêutico, sendo uma opção de escolha adequada no contexto do tratamento empírico.

O estudo de Mamani e colaboradores (2014), com amostras de *E. coli* isoladas de uroculturas de pacientes do Irã, mostrou que 94,1% das amostras foram sensíveis à nitrofurantoína. Dados globais compilados no trabalho de revisão de Lee e colaboradores (2018), também revelam taxas de resistência baixas a nitrofurantoína, entre as diferentes regiões geográficas do mundo, variando de 0 a 5%,

Por outro lado, no continente africano, enquanto na Argélia observa-se um percentual baixo (2,5%), na Etiópia já há relato de um percentual um pouco mais alto, de 13,8%. E em Uganda, a taxa de resistência à nitrofurantoína é muito elevada (52,1%), o que até o momento, não é observado com frequência em outros lugares do mundo (Ait-mimoune et al., 2022; Gebremariam, et al., 2019; Odongo et al., 2013).

No Brasil, em um estudo com amostras isoladas de *E. coli* isoladas de uroculturas de mulheres atendidas ambulatorialmente, no estado de São Paulo, relatou-se uma taxa de resistência à nitrofurantoína de 4%, enquanto em outro estudo, realizado no Paraná, verificou-se taxas de resistência entre 5 e 8% (Braoios et al., 2009; Tano et al., 2022). No

estado do Rio Grande do Norte, a taxa de resistência observada foi de 6,6% (Cunha *et al.*, 2016), enquanto no Rio de Janeiro, o percentual encontrado foi de 3% (da Silva, 2017).

A classe das quinolonas foi uma das que apresentou maiores taxas de resistência neste estudo, sendo a taxa referente à ciprofloxacina de 23,5%, enquanto que a verificada frente à norfloxacina foi um pouco mais elevada (29,4%). Esses resultados sugerem que as quinolonas testadas não seriam boas opções para o tratamento empírico de cistites, na população investigada, o que está de acordo com dados da literatura que apontam para taxas crescentes de resistência a quinolonas entre amostras de *E. coli* no Brasil e no mundo (Naber *et al.*, 2008; Hisano *et al.*, 2014; Cunha *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2018).

Os dados referentes aos perfis de suscetibilidade em relação a norfloxacina são escassos, porém alguns estudos no Brasil relatam uma taxa de resistência que varia entre 7 a um pouco mais do que 20%, em amostras de *E. coli* isoladas de uroculturas de mulheres com idade mais avançada (da Silva *et al.*, 2017; Cunha *et al.*, 2016; Tano *et al.*, 2022; Braoios *et al.*, 2009).

No Brasil, há relatos de taxas de resistência para ciprofloxacina de 7%, no Rio de Janeiro; 24,4% no Rio Grande do Norte e variando entre cerca de 6-27% de acordo com a faixa etária das mulheres, no Paraná. (Cunha *et al.*, 2016; Tano *et al.*, 2022; da Silva *et al.*, 2017). Em estudos realizados em Portugal e Espanha, as taxas de resistência para ciprofloxacina foram semelhantes às observadas neste trabalho, de 20,5% e 23,9%, respectivamente (Silva *et al.*, 2022; Artero-López *et al.*, 2021).

Taxas mais elevadas foram observadas por Mamani e colaboradores (2015) e Ghadiri e colaboradores (2014) de 47,4% e 36% respectivamente, entre amostras obtidas de pacientes residentes em países do Oriente Médio. Já em Madagascar, o percentual de resistência relatado foi ainda maior do que aquele encontrado em países do Oriente Médio, de 56,2% (50/89 amostras), enquanto na Etiópia essa taxa de resistência foi bem mais baixa (8,3%). Por outro lado, em um estudo realizado na Argentina, observou-se uma taxa de resistência à ciprofloxacina de 89,4% (Marchisio *et al.*, 2015).

O fármaco sulfametoxazol-trimetoprim da classe das sulfonamidas também apresentou uma das taxas de resistência mais elevadas obtidas neste estudo, de 29,4%. Esse resultado indica que esse antimicrobiano não seria uma boa opção para o tratamento empírico de cistite não complicada, o que está de acordo com a literatura que aponta taxas elevadas de resistência frente a estes antimicrobianos entre amostras de *E. coli* isoladas de uroculturas positivas.

Dados obtidos em estudos realizados na África e Ásia e nacionais, mostram taxas de resistência mais elevadas, em comparação à observada no presente estudo (Braoios *et al.*, 2009; Hassuna *et al.*, 2022; Fatima *et al.*, 2018; Cunha *et al.*, 2016; Wiedemann *et al.*, 2014), com exceção de alguns países da Europa (Tonangdu *et al.*, 2016; Wiedemann *et al.*, 2014).

No estudo ARESC (do inglês “*Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis*”), em 2008 incluindo amostras europeias e brasileiras, verificou-se entre amostras de *E. coli* isoladas de uroculturas, taxas de resistência bem mais elevadas que as observadas no presente estudo, de 82% frente à ciprofloxacina e de 63%, em relação a sulfametoxazol-trimetoprim (Naber *et al.*, 2008). Taxas altas de resistência a esses antimicrobianos (ciprofloxacina: 89%; 55%: sulfametoxazol-trimetoprim) também foram observadas por Hisano e colaboradores (2014), em seu estudo conduzido em São Paulo, com pacientes do sexo feminino com cistites não complicadas.

Em resumo, os resultados obtidos em relação às quinolonas e ao sulfametoxazol-trimetoprim indicam que esses antimicrobianos não devem ser utilizados empiricamente na população assistida no hospital do estudo.

Em relação aos beta-lactâmicos, todas as amostras testadas foram sensíveis à cefuroxima, uma cefalosporina de 2ª geração, que pode ser utilizada como uma opção terapêutica para gestantes. Esses resultados sugerem que essa seria uma boa opção para tratamento empírico de cistites não complicadas em gestantes, na população assistida ambulatorialmente no hospital do estudo.

Em relação à amoxicilina-ácido clavulânico, outro antimicrobiano oral que pode ser utilizado em gestantes, verificou-se um percentual de resistência de 17,7%, estando preocupantemente próximo do ponto de corte de 20%. Uma taxa de resistência semelhante (19%) foi encontrada no estudo conduzido por da-Silva e colaboradores (2017), com amostras também isoladas no estado do Rio de Janeiro.

Entretanto, no estudo feito por Tano e colaboradores (2022) com amostras de *E. coli*, isoladas de uroculturas de mulheres atendidas ambulatorialmente, no Paraná, verificou-se um percentual muito mais elevado (80%). Essa diferença reforça a importância do levantamento de dados epidemiológicos locais, uma vez que os perfis de suscetibilidade aos antimicrobianos podem variar entre áreas geográficas diferentes e com populações distintas.

Ainda, se comparando nosso resultado com os dados levantados por Lee e colaboradores (2018), em seu artigo de revisão com dados globais, a taxa de resistência para amoxicilina-ácido clavulânico observada por nós foi semelhante à da média

internacional; acima de 80%.

Por outro lado, em um estudo conduzido por Ait-Mimoune e colaboradores (2022), realizado na Argélia, se verificou um percentual resistência bem mais elevado, de 58,3% e Fatima e colaboradores (2018) observaram uma alta taxa de resistência (49,5%) entre amostras de *E. coli* isoladas de urinoculturas positivas de pacientes do sexo feminino, no Paquistão. Esses dados ilustram como os perfis de suscetibilidade aos antimicrobianos podem variar entre regiões geográficas diferentes. Essas diferenças podem estar relacionadas com o consumo de antimicrobianos em cada região, entre outros fatores (Lee et al., 2018).

De acordo com os resultados dos testes de disco-aproximação, não foi observada a presença de nenhuma amostra ESBL positiva entre as amostras de *E. coli* analisadas neste estudo. Por outro lado, amostras de *E. coli* com esse fenótipo de resistência têm sido relatadas entre amostras na comunidade. Guerhazi-Tomi e colaboradores (2021), em seu estudo com amostras isoladas de quadros de ITUs baixa não complicadas, verificaram a ocorrência de enterobactérias produtoras de ESBL, porém em um baixo percentual (3,4%).

As taxas de resistência às cefalosporinas de 3^{as} e 4^{as} gerações, ceftazidima (5,9%), ceftriaxona (11,8%) e cefepime (11,8%), bem como ao aztreonam (0%), por sua vez, foram baixas ou nulas, reforçando a não ocorrência de cepas produtoras de ESBLs na população investigada.

Em um estudo conduzido na Polônia, foram verificadas taxas de susceptibilidade frente à ceftazidima e cefepime altas, de 98,2% e 99,1%, nesta ordem, para as amostras de *E. coli* obtidas de pacientes com atendimento ambulatorial (Stefaniuk et al., 2016). Já na África do Sul, as taxas de resistência em relação à ceftazidima e cefepime foram de 11,5%; valores semelhantes aos observados frente a cefepime, no presente estudo (11,8%) (Kubone et al., 2020). Por outro lado, valores bem mais elevados de resistência foram relatados em diferentes estudos para ceftriaxona ($\geq 20\%$) (Mamani et al., 2015; Kabugo et al., 2016; Fatima et al., 2018; Gebremariam et al., 2019).

Não obstante a ausência de amostras ESBL positivas, no presente estudo verificou-se a ocorrência de quatro amostras resistentes à cefoxitina, sendo duas dessas com resistência simultânea a cefalosporinas de 3^a e/ou de 4^a gerações. Uma vez que a cefoxitina é um potente indutor de cefalosporinases cromossômicas e/ou plasmidiais do tipo AmpC, uma possível explicação seria a hiperprodução dessa beta-lactamase. Em geral, essas cefalosporinases são expressas em níveis baixos, entretanto, quando são de origem plasmídial, o que é frequente entre amostras de *E. coli*, a produção dessa enzima é mais elevada e pode ocorrer em uma quantidade suficiente para conferir resistência aos beta-lactâmicos (Meini et al., 2019; Jacobi & Munoz-Price; 2005). Essa hipótese é corroborada pelo fato de que duas amostras resistentes à cefoxitina também foram

resistentes a outras cefalosporinas (ceftriaxona e/ou cefepime e/ou ceftazidima) e uma delas ainda apresentou resistência concomitante ao ácido-clavulânico. Outros testes fenotípicos e/ou genotípicos seriam necessários para maior elucidação desses resultados.

A maioria das amostras (12/17) foi resistente a pelo menos um dos antimicrobianos testados, incluindo uma amostra resistente a nitrofurantoína, e, além disso, uma amostra apresentou MDR, ou seja, resistência a pelo menos um antimicrobiano de três ou mais classes (Magiorakos et al., 2012). Cabe ressaltar que a amostra MDR apresentou resistência às duas quinolonas testadas, bem como resistência simultânea ao sulfametoxazol/trimetoprim e a maioria das outras amostras apresentou resistência às quinolonas e/ou a sulfametoxazol-trimetoprim ou a um beta-lactâmico. Esses resultados reforçam a importância da contínua vigilância e monitoramento dos perfis de suscetibilidade entre amostras de *E. coli*, para melhor orientação do tratamento empírico adequado de cistites não complicadas em mulheres

6- Conclusão

✓ Um total de 117 microrganismos foi obtido no período do estudo, de 113 uroculturas positivas, de 97 pacientes. Desse total, 86 (76,1%) amostras foram de *Enterobacterales* e entre as *Enterobacterales*, 50 amostras foram identificadas como *E. coli*, correspondendo a 58,2%.

✓ Entre as amostras de *E. coli*, oito (16%) foram obtidas de uroculturas de pacientes do sexo masculino e 42 (84%), de pacientes do sexo feminino. Entre as 42 amostras obtidas de mulheres, 17 (40,5%) foram de pacientes que estavam hospitalizadas e 25 (59,5%), de pacientes assistidas ambulatorialmente.

✓ A distribuição de uropatógenos isolados a partir dos resultados das uroculturas positivas mostrou que o principal agente etiológico isolado, em pacientes do sexo feminino, atendidas ambulatorialmente no Hospital Universitário Antônio Pedro, no período do estudo, foi a espécie bacteriana *E. coli*, em concordância com a literatura.

✓ Todas as amostras de *E. coli* analisadas foram sensíveis a fosfomicina e a cefuroxima e uma taxa de sensibilidade acima de 90% foi verificada frente à nitrofurantoina. Esses resultados reforçam a importância desses antimicrobianos como opções terapêuticas em quadros de cistite não complicada.

✓ Por outro lado, as taxas de resistência frente aos fármacos da classe das quinolonas e o sulfametoxazol-trimetoprim foram superiores a 20%, condizentes com a literatura. Esses resultados demonstram que esses antimicrobianos não são apropriados para o tratamento empírico de cistites não complicadas, em pacientes do sexo feminino atendidas em setores ambulatoriais do hospital do estudo.

✓ Nenhuma amostra produtora de ESBL foi detectada; entretanto, foi verificada a ocorrência de uma amostra multirresistente.

✓ Em conjunto, os resultados obtidos reforçam a importância do levantamento de dados microbiológicos locais e a monitoração das taxas de resistência aos antimicrobianos utilizados no tratamento dessas infecções, uma vez que esse tratamento geralmente é realizado de forma empírica.

7- Referências Bibliográficas

Aggarwal N & Lotfollahzadeh S. Recurrent Urinary Tract Infections. **StatPearls[Internet]**. 2022. PMID: 32491411

Aijuka M, Santiago AE, Girón, JA, Nataro, JP, Buys EM. **Int J Food Microbiol.** 278:44-51. 2018. DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2018.04.018.

Ait-Mimoune N, Hassaine H, Boulanoir M. Bacteriological profile of urinary tract infections and antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* in Algeria. **Iran J Microbiol.** 14(2): 156–160. 2022. DOI:10.18502/ijm.v14i2.9180

Anvisa. Microbiologia clínica para o controle de Infecção relacionada à assistência à saúde Módulo 3: Principais Síndromes Infeciosas. Brasil: Anvisa. 1 ed 2010. Acesso pelo link:https://www.saude.go.gov.br/images/imagens_migradas/upload/arquivos/2017-02/modulo-3---principais-sindromes-infecciosas.pdf

Anvisa. Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde Módulo 6: Detecção e Identificação de Bactérias de Importância Médica. Brasil: ANVISA. 1 ed 2010.

Anvisa. Orientações para prevenção e controle da disseminação de microrganismos multirresistentes em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19. Brasil: ANVISA. 2021

Artero-López J, Gutiérrez-Soto B, Expósito-Ruiz M, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. [Etiology of urinary tract infections in our health area and susceptibility profile of the most common uropathogens]. **Arch Esp Urol.** 74(2):197-207. PMID:33650534

Baerheim, A. Empirical treatment of uncomplicated cystitis. **Scand J Prim Health Care.** 30(1): 1–2. 2012. DOI: 10.3109/02813432.2012.649629

Braoios A, Turatti TF, Meredija LCS, Campos TRS, Denadai FHM. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** 45 (6). 2009. DOI:10.1590/S1676-24442009000600003

BRCAS. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - BrCAST Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos. Disponível em: < <https://brcast.org.br/>>. Acesso em 29 ago. 2022.

Bunduki GK, Heinz E, Phiri VS, Noah P, Feasey N, Musaya J. Virulence factors and antimicrobial resistance of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) isolated from urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis. **BMC Infect Dis.** 2021. DOI:10.1186/s12879-021-06435-7.

Castañeda-García A, Blázquez J, Rodríguez-Rojas A. Molecular Mechanisms and Clinical Impact of Acquired and Intrinsic Fosfomycin Resistance. **Antibiotics (Basel).** 2013. DOI:10.3390/antibiotics2020217.

Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. **JAC Antimicrob Resist.** 3(3):dlab092.

2021. DOI:10.1093/jacamr/dlab092.

Cunha MA, Assunção GLM, Medeiros IM, Freitas. ANTIBIOTIC RESISTANCE PATTERNS OF URINARY TRACT INFECTIONS IN A NORTHEASTERN BRAZILIAN CAPITAL. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo.** 58: 2. 2016. DOI:10.1590/S1678-9946201658002.

de Rossi P, Cimerman S, Truzzi JC, da Cunha CA, Mattar R, Martinno MDV, Hachul M, Andriolo A, Neto JAV, Pereira-Correia JA, Machado AMO, Gales AC. 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.** 24(2):110-119. 2020. DOI:10.1016/j.bjid.2020.04.002.

Dielubanza EJ, Mazur DJ, Schaeffer AJ. Management of Non-catheter-associated Complicated Urinary Tract Infection. **Infect Dis Clin N Am.** 28(1), 121–134. 2014. DOI: 10.1016/j.idc.2013.10.005.

Falagas ME, Athanasaki E, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. **Int J Antimicrob Agents.** 2018. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2018.09.013.

Fatima S, Muhhamad IN, Usman S, Jamil S, Khan MN, Khan SI. Incidence of multidrug resistance and extended-spectrum beta-lactamase expression in community-acquired urinary tract infection among different age groups of patients. **Indian J Pharmacol.** 50(2):69-74. 2018. DOI:10.4103/ijp.IJP_200_17.

Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon N, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nat Rev Microbiol.** 13(5): 269–284. 2015. DOI: 10.1038/nrmicro3432.

Foxman, B. Urinary Tract Infection Syndromes. **Infect Dis Clin N Am.** 28(1), 1–13. 2014. DOI: 10.1016/j.idc.2013.09.003.

Gebremariam G, Legese H, Woldu Y, Araya T, Hagos K, GebreyesusWasihun A. Bacteriological profile, risk factors and antimicrobial susceptibility patterns of symptomatic urinary tract infection among students of Mekelle University, northern Ethiopia. **BMC Infect Dis.** 19(1):950. 2019. DOI:10.1186/s12879-019-4610-2.

Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. (2016). **Microbiol Spectrum** 4(5). DOI: 10.1128/microbiolspec.uti-0002-2012.

Ghadiri H, Vaez H, Razavi-Azarkhiavi K, Razaee R, Haji-Noormohammadi M, Rahimi AA, Vaez V, Kalantar E. **Lab Med.** 45(4):291-6. 2014. DOI:10.1309/LMHEP4VQHEY2POOK.

Guermazi-Toumi S, Boujlel S, Assoudi M, Issaoui R, Tlili S, Hlaiem ME. Susceptibility profiles of bacteria causing urinary tract infections in Southern Tunisia. **J Glob Antimicrob Resist.** 12:48-52. 2018. DOI: 10.1016/j.jgar.2017.09.004.

Guglietta A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology,

pathogenesis and prophylaxis. **Future Microbiol.** 12(3), 239–246. 2017. DOI: 10.2217/fmb-2016-0145.

Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt N, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE, Infectious Diseases Society of America, European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. **Clin Infect Dis.** 52(5):e103-20. 2011. DOI: 10.1093/cid/ciq257.

Hassuna NA, Khairalla AS, Farahat EM, Hammad AM, Abdel-Fattah M. Molecular characterization of Extended-spectrum β lactamase- producing *E. coli* recovered from community-acquired urinary tract infections in Upper Egypt. **Sci Rep.** 10(1):2772. 2020. DOI:10.1038/s41598-020-59772-z.

Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Srougi M. Uncomplicated urinary tract infections in women in a Sao Paulo quaternary care hospital: bacterial spectrum and susceptibility patterns. *Antibiotics (Basel)*. 2014; 3:98–108. DOI:10.3390/antibiotics3010098.

Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, Schaeffer AJ, Tambayh PA, Tenke P, Nicolle LE. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis.** 50(5):625-63. 2010. DOI:10.1086/650482.

Horton RA, Duncan D, Randall LP, Chapell S, Brunton LA, Warner R, Coldham NG, Teale CJ. **Res Vet Sci.** 109:107-113. 2016. DOI:10.1016/j.rvsc.2016.09.018.

Jacoby G, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. **N Engl J Med.** 352(4):380-91. 2005. DOI:10.1056/NEJMra041359.

Jenkins C, Rentenaar RJ, Landraud L, Brisse S. Enterobacteriaceae. **Infectious Diseases.** 1565–1578.e2. 2017. DOI: 10.1016/b978-0-7020-6285-8.00180-5.

Josephs-Spaulding J, Krogh TJ, Rettig HC, Lyng M, Chkonia M, Waschina S, Graspentner S, Rupp J, Møller-Jensen J, Kaleta C. Recurrent Urinary Tract Infections: Unraveling the Complicated Environment of Uncomplicated rUTIs. **Front Cell Infect Microbiol.** 11: 562525. 2021. DOI: 10.3389/fcimb.2021.562525.

Kabugo D, Kizito S, Ashok DD, Graham KA, Nabimba R, Namunana S, Kabaka MR, Achan B, Najjuka F. Factors associated with community-acquired urinary tract infections among adults attending assessment centre, Mulago Hospital Uganda. **Afr Health Sci.** 1131-1142. 2016. DOI:10.4314/ahs.v16i4.31.

Karam MRA, Habibi M, Bouzari S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic *Escherichia coli*. **Mol Immunol.** 108:56-67. 2019. DOI:10.1016/j.molimm.2019.02.007.

Kaur R, Kaur R. Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections .0:1–10. **Postgrad Med J.** 2020. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-13909.

Kot, B. Antibiotic Resistance Among Uropathogenic *Escherichia coli*. **Pol J Microbiol.**

2019. DOI:10.33073/pjm-2019-048.

Kraupner N, Hutinel M, Schumacher K, Gray DA, Genheden M, Fick J, Flach CF, Larsson DGJ. Evidence for selection of multi-resistant *E. coli* by hospital effluent. **Environ Int.** 150:106436. 2021.

Kubone PZ, Mlisana KP, Govinden U, Abia ALK, Essack SY. Antibiotic Susceptibility and Molecular Characterization of Uropathogenic *Escherichia coli* Associated with Community-Acquired Urinary Tract Infections in Urban and Rural Settings in South Africa. **Trop Med Infect Dis.** 5(4):176. 2020. DOI:10.3390/tropicalmed5040176.

Lee DS, Lee S, Choe H. Community-Acquired Urinary Tract Infection by *Escherichia coli* in the Era of Antibiotic Resistance. **Biomed Res Int.** 2018. 2018:7656752. DOI:10.1155/2018/7656752.

Liu D. *Escherichia coli*☆. **Reference Module in Biomedical Sciences.** 2014. DOI:10.1016/b978-0-12-801238-3.02291-1.

Lu PL, Liu YC, Toh HS, Lee YL, Liu YM, Ho CM, Huang CC, Liu CE, Ko WC, Wang JH, Tang HJ, Yu Kw, Chen YS, Chuang YC, Xu Y, Ni Y, Chen YH, Hsueh PR. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: 2009–2010 results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). **Int J Antimicrob Agents.** Suppl:S37-43. 2012. DOI:10.1016/S0924-8579(12)70008-0.

Maeyama Y, Taniguchi Y, Hayashi W, Ohsaki Y, Osaka S, Koide S, Tamai K, Nagano Y, Arakawa Y, Nagano N. Prevalence of ESBL/AmpC genes and specific clones among the third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae from canine and feline clinical specimens in Japan. **Vet Microbiol.** 216:183-189. 2018. DOI:10.1016/j.vetmic.2018.02.020.

Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clin Microbiol Infect.** 2012 Mar;18(3):268-81. DOI: 10.1111/j.1469-0691.

Mamani M, Nobari N, Alikhani MY, Poorolajal. Antibacterial susceptibility of *Escherichia coli* among outpatients with community-acquired urinary tract infection in Hamadan, Iran. **J Glob Antimicrob Resist.** 3(1):40-43. 2015. DOI:10.1016/j.jgar.2015.01.003.

Manges AR. *Escherichia coli* and urinary tract infections: the role of poultry-meat. **Clin Microbiol Infect.** 22(2):122-129. 2016. DOI:10.1016/j.cmi.2015.11.010.

Marchisio M, Porto A, Joris R, Rico M, Baroni MR, Di Conza J. Susceptibility to β -lactams and quinolones of Enterobacteriaceae isolated from urinary tract infections in

outpatients. **Braz J Microbiol.** 46(4):1155-9. 2015. DOI:10.1590/S1517-838246420140880.

McCowan C, Bakshi A, Malcolm W, Barry SJE, Santiago VH, Leanord A. *E. coli* bacteraemia and antimicrobial resistance following antimicrobial prescribing for urinary tract infection in the community. **BMC Infect Dis.** 22: 805. 2022. DOI:10.1186/s12879-022-07768-7.

Meini S, Tascini C, Cei M, Sozio E, Rossolini GM. AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales: what a clinician should know. **Infection.** 47(3):363-375. 2019. DOI:10.1007/s15010-019-01291-9.

Mortazavi-Tabatabaei SAR, Ghaderkhani J, Nazari A, Sayehmiri A, Sayehmiri F, Pakzad I. Pattern of Antibacterial Resistance in Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. **Int J Prev Med.** 2019. DOI:10.4103/ijpvm.IJPVM_419_17.

Munoz-Davila MJ. Role of Old Antibiotics in the Era of Antibiotic Resistance. Highlighted Nitrofurantoin for the Treatment of Lower Urinary Tract Infections. **Antibiotics (Basel).** 2014. DOI:10.3390/antibiotics3010039.

Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol.* 2008; 54:1164. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.05.010.

Odongo CO, Anywar DA, Luryamamoi K, Odongo P. Antibigrams from community-acquired uropathogens in Gulu, northern Uganda--a cross-sectional study. **BMC Infect Dis.** 13:193. 2013. DOI: 10.1186/1471-2334-13-193.

Oliveira, G. R. Estudo da Distribuição e Perfil de Suscetibilidade aos Antimicrobianos de Uropatógenos Gram-Negativos, Isolados de Uroculturas de Pacientes Assistidos no Hospital Universitário Antônio Pedro. Monografia. Curso de Especialização em Análises Clínicas. Universidade Federal Fluminense. Rio de Janeiro.45p. 2021.

Paz-Zarza VM, Mangwani-Mordani S, Martínez-Maldonado A, Álvarez-Hernández, D, Solano-Gálvez SG, Vázquez-López R. Pseudomonas aeruginosa: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. **Rev Chilena Infectol.** 36 (2): 180-189. 2019. DOI:10.4067/s0716-10182019000200180.

Pietrucha-Dilanchian P, Hooton TM. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Urinary Tract Infection. **Microbiol Spectrum.** 4(6). 2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.uti-0021-2015.

Pishtiwan AH, Khadija KM. Prevalence of *bla*TEM, *bla*SHV, and *bla*CTX-M Genes. **Mediterr J Hematol Infect Dis.** 11(1): e2019041. 2019. DOI:10.4084/MJHID.2019.041.

Poolman JT. *Escherichia coli*. **International Encyclopedia of Public Health.** 585–593. DOI:10.1016/b978-0-12-803678-5.00504-x.

Ramos S, Silva V, Dapkevicius MLE, Caniça M, Tejedor-Junco MT, Igrejas G, Poeta P. *Escherichia coli* as Commensal and Pathogenic Bacteria among Food-Producing Animals: Health Implications of Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) Production. **Animals (Basel).** 10(12): 2239. 2020. DOI:10.3390/ani10122239.

Ribeiro KCB, Serabion BRL, Nolasco EL, Vanelli CP, de Mesquita HL, Corrêa JOA. Armazenamento da urina, sob refrigeração, preserva a amostra nas análises químicas, celularidade e bacteriúria no EAS. **J Bras Patol Med Lab.** 2013. DOI:10.1590/S1676-24442013000600006.

Rodríguez VFV, Rivera ING, Lim KY, Jiang SC. Detection and risk assessment of diarrheagenic *E. coli* in recreational beaches of Brazil. **Mar Pollut Bull.** 109(1):163-170. 2016. DOI:10.1016/j.marpolbul.2016.06.007.

Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Hernández E, Picazo JJ. [Increasing prevalence of fosfomicin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009-2011)]. **Rev Esp Quimioter.** 26(1):43-6. 2013. PMID:23546462.

Salvatore S, Salvatore S, Cattoni E, Siesto G, Serati M, Sorice P, Torella M. Urinary tract infections in women. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** 156(2) 131–136. 2011. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.01.028.

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.** 24(2):110-119. 2020. DOI: 10.1016/j.bjid.2020.04.002.

Sen A, Kaul A, Kaul R. Estrogen receptors in human bladder cells regulate innate cytokine responses to differentially modulate uropathogenic *E. coli* colonization. **Immunobiology.** 226(1):152020. 2021. DOI:10.1016/j.imbio.2020.152020.

Silhavy TJ, Kahne D, Walker S. The Bacterial Cell Envelope. **Cold Spring Harb Perspect Biol.** 2(5): a000414. 2010. DOI:10.1101/cshperspect.a000414.

Silva A, Costa E, Freitas A, Almeida A. Revisiting the Frequency and Antimicrobial Resistance Patterns of Bacteria Implicated in Community Urinary Tract Infections. **Antibiotics (Basel).** 11(6):768. 2022. DOI:10.3390/antibiotics11060768.

da-Silva AP de S, de Sousa VS, Martins N, Dias RC da S, Bonelli RQ, Riley LW, Moreira BM. *Escherichia coli* sequence type 73 as a cause of community acquired urinary tract infection in men and women in Rio de Janeiro, Brazil. **Diagn Microbiol Infect Dis.** 88(1):69-74. 2017. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2017.01.024.

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Recomendações da SBPC/ML: realização de Exames de Urina. 2017. 1a ed. Ed. Manole. Barueri, SP. Disponível em <https://controllab.com/wp-content/uploads/recomendacoes_da_sbpcml_realizacao_de_exames_em_urina.pdf>. Acesso em: 20.11.2022

Spurbeck RR, Mobley HLT. Pathotypes and Principles of Pathogenesis. *Escherichia coli* 2ª edição. 275-304 in Academic Press. 2013. DOI:10.1016/B978-0-12-397048-0.00009-7.

Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K, Hryniewicz W. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract

infections in Poland. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** 35(8):1363-9. 2016. DOI:10.1007/s10096-016-2673-1.

Sun J, Du L, Yan L, Dai W, Wang Z, Xu X. Eight-Year Surveillance of Uropathogenic *Escherichia coli* in Southwest China. **Infect Drug Resist.** 13:1197-1202. 2020. DOI:10.2147/IDR.S250775.

Tano ZN, Kobayashi RK, Candido EP, Dias JB, Perugini LF, Vespero EC, Pavanelli WR. Susceptibility to first choice antimicrobial treatment for urinary tract infections to *Escherichia coli* isolates from women urine samples in community South Brazil. **Braz J Infect Dis.** 26(3):102366. 2022. DOI:10.1016/j.bjid.2022.102366.

Wiedemann B, Heisig A, Heisig P. Uncomplicated Urinary Tract Infections and Antibiotic Resistance—Epidemiological and Mechanistic Aspects. **Antibiotics (Basel).** 3(3): 341–352. 2014. DOI:10.3390/antibiotics3030341.

Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges **Clin Microbiol Rev.** 30(1): 409–447. 2017. DOI: 10.1128/CMR.000.