

ANÁLISE DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE *ESCHERICHIA COLI*: AVALIAÇÃO E IMPLICAÇÕES

EVALUATION OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN *ESCHERICHIA COLI*: ASSESSMENT AND IMPLICATIONS

MACHADO, Daisy¹; GASPARINO, Marcia Cristina dos Santos²; SERAFIM, Mariana de Oliveira²;

¹Professor(a) Doutor(a) do Curso de Biomedicina - Universidade São Francisco;

²Graduandas do curso de Biomedicina - Universidade São Francisco

marcia.gasparino@mail.usf.edu.br

mariana.serafim@mail.usf.edu.br

RESUMO. Diante do aumento do uso generalizado de antibióticos desde o século XX, o presente estudo avaliou as infecções mais frequentes em um laboratório da região metropolitana de Campinas, utilizando dados do equipamento Vitek® 2 Compact durante o triênio 2020-2022. Identificou-se uma alta prevalência de infecções por *E. coli* (70,73%), destacando-se sua resistência à penicilina e menor sensibilidade a antibióticos de segunda geração. Essa constatação reforça a necessidade de vigilância constante para possíveis resistências em patógenos prevalentes. No cenário ambulatorial, as fluoroquinolonas desempenham papel relevante na terapia antimicrobiana. No entanto, o uso empírico desses agentes contribui para a crescente resistência, especialmente nas ciprofloxacina e norfloxacina. A análise comparativa evidencia esse cenário em diferentes contextos clínicos. Destaca-se a importância dos programas de *stewardship* antimicrobiano, fundamentais para promover o uso racional de antimicrobianos. A implementação desses programas visa não apenas otimizar a eficácia do tratamento, mas também mitigar o desenvolvimento e disseminação da resistência. A análise laboratorial microbiológica, crucial na escolha da terapia, torna-se ainda mais relevante sob a perspectiva desses programas. A resistência antimicrobiana, um fenômeno complexo, exige uma abordagem integrada. A conscientização sobre práticas responsáveis na prescrição de antimicrobianos é de extrema importância. Além disso, estimula estudos mais aprofundados para uma compreensão abrangente desse desafio em constante evolução.

Palavras-chave: antimicrobianos; resistência bacteriana

ABSTRACT. Given the increase in the widespread use of antibiotics since the 20th century, the present study evaluated the most frequent infections in a laboratory in the metropolitan region of Campinas, using data from the Vitek® 2 Compact equipment during the 2020-2022 period. A high prevalence of *E. coli* infections was identified (70.73%), highlighting its resistance to penicillin and lower sensitivity to second-generation antibiotics. This finding reinforces the need for constant surveillance for possible resistance in prevalent pathogens. In the outpatient setting, fluoroquinolones play an important role in antimicrobial therapy. However, empirical use of these agents contributes to growing resistance, especially in ciprofloxacin and norfloxacin. The comparative analysis highlights this scenario in different clinical contexts. The importance of antimicrobial stewardship programs is highlighted, which are fundamental to promoting the rational use of antimicrobials. The implementation of these programs aims to not only optimize treatment efficacy but also mitigate the development and spread of resistance. Microbiological laboratory analysis, crucial in choosing therapy, becomes even more relevant from the perspective of these programs. Antimicrobial resistance, a complex

phenomenon, requires an integrated approach. Raising awareness about responsible practices in prescribing antimicrobials is extremely important. Furthermore, it encourages further studies to gain a comprehensive understanding of this constantly evolving challenge.

Keywords: antimicrobial; bacterial resistance

INTRODUÇÃO

De acordo com informações disponibilizadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a resistência antimicrobiana figura entre as dez principais ameaças à saúde pública em escala global. Nos últimos anos, tem-se observado uma diminuição na eficácia da classe de medicamentos antimicrobianos, resultando em consequências como tratamentos preventivos ineficazes, escassez de opções terapêuticas para o tratamento de infecções, prolongamento das estadias de pacientes em ambientes hospitalares, aumento dos custos com a saúde e um aumento na taxa de mortalidade (ANVISA, 2023).

A resistência antimicrobiana é um fenômeno intrínseco à evolução e à adaptação genética dos microrganismos. Com o tempo, esses organismos desenvolvem diversos mecanismos de resistência, os quais tendem a se acentuar diante da frequente exposição a antibióticos. Além disso, a resistência pode ser resultado de mutações que podem ocorrer durante a replicação celular ou ser induzida por agentes mutagênicos, como radiações ionizantes e não ionizantes. Também pode ser adquirida por meio de incorporação de material genético exógeno presentes em outros microrganismos, que é transmitido por meio de mecanismos de transferência horizontal, como conjugação bacteriana, a transformação e transdução. Importante notar que tais mecanismos podem surgir mesmo quando os antibióticos são utilizados conforme a prescrição médica. No entanto, é necessário ressaltar que a suscetibilidade a esses medicamentos pode ser exacerbada devido ao uso inadequado e a prescrições não apropriadas (COSTA e SILVA JR, 2017).

Segundo Mueller e Tainter (2023), desde a descoberta de que algumas doenças são causadas por microrganismos, com base no postulado de Koch, a comunidade científica tem se dedicado a compreender a patogênese e as implicações desses microrganismos na saúde humana. Entre os microrganismos mais comuns em causar doenças oportunistas em seres humanos, a *Escherichia coli* se destaca. De acordo com um estudo realizado em uma coorte de 414 hemoculturas positivas para infecção, 262 foram causadas por bactérias Gram negativas, sendo que 123 delas eram atribuídas à *E. coli*. Isso ressalta a relevância clínica desse agente etiológico, que pode se transformar em um patógeno oportunista. É importante notar que ele geralmente reside no trato gastrointestinal de forma comensal, ou seja, sem causar danos (COSTA *et al.*, 2019).

As infecções do trato urinário (ITUs) são extremamente comuns e representam a segunda maior prevalência de infecções na população, sendo superadas apenas pelas infecções respiratórias. Elas afetam indivíduos de todas as faixas etárias, com as mulheres sendo mais suscetíveis devido à sua anatomia. Estima-se que a taxa de ITUs nas mulheres seja até 8 vezes maior do que em homens, afetando até 48% das mulheres ao longo de suas vidas. As ITUs podem ser categorizadas em dois principais subtipos: infecções do trato urinário alto, abrangendo ureterites e pielonefrites, e infecções do trato urinário baixo, incluindo cistites e uretrites. Diversos fatores, como higiene inadequada e manipulações urogenitais, inclusive intervenções médicas, podem facilitar o transporte de bactérias da cavidade vaginal, abertura

retal e área periuretral para a uretra. No entanto, mesmo quando essas bactérias alcançam a bexiga e se multiplicam, raramente resultam em sintomas visíveis (STELLA e OLIVEIRA, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2014; COSTA *et al.*, 2019).

É importante ressaltar uma condição particular, a bacteriúria assintomática, que demanda uma abordagem e prognóstico diferenciados, especialmente em gestantes, uma vez que apresenta risco significativo. Portanto, essa variável deve ser considerada e tratada com cautela (COSTA *et al.*, 2019).

Existem três formas pelas quais um microrganismo pode causar uma ITU. Na via ascendente, o microrganismo pode alcançar a uretra, bexiga, ureter e rins. Essa via é mais comum em mulheres devido à menor distância da uretra e em pacientes submetidos à instrumentação do trato urinário. A via hemática é a principal via que ocorre em neonatos, devido à intensa vascularização do rim. Por fim, a via linfática é mais rara, na qual microrganismos atingem o rim pela vinculação linfática entre o intestino e o rim ou entre o trato urinário inferior e superior (COSTA *et al.*, 2019).

Embora a antibioticoterapia seja a abordagem mais recomendada para o tratamento de ITUs, é crucial observar que tais tratamentos podem levar a alterações de longo prazo na microbiota normal da vagina e do trato gastrointestinal, podendo também contribuir para o desenvolvimento de microrganismos multirresistentes (STELLA e OLIVEIRA, 2020).

Com base nessas informações, o objetivo deste artigo é avaliar os dados coletados em um laboratório privado a fim de analisar o padrão de resistência a antimicrobianos apresentado pela *E. coli*, em diversas amostras coletas ao longo do período de 2020 a 2022 e contribuir assim para a corroboração das pesquisas existentes.

METODOLOGIA

A presente pesquisa constitui uma abordagem quantitativa retrospectiva destinada ao levantamento de dados sobre a resistência antimicrobiana da bactéria *Escherichia coli*. O estudo se baseia em informações obtidas por meio do equipamento Vitek® 2 Compact, comercializado pela Biomérieux, utilizado em um laboratório privado localizado na região metropolitana de Campinas.

Antes da obtenção desses dados, foi solicitada aprovação do Comitê de Ética da Instituição, conforme às exigências da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, tendo esse trabalho o CAAE: 74156223.6.0000.5514.

O Vitek® 2 Compact desempenha um papel essencial uma vez que oferece a capacidade de aprimorar o sucesso terapêutico e os resultados para os pacientes, por meio de sua identificação microbiana confiável (ID) e testes de sensibilidade aos antibióticos (AST). A ID é feita de maneira preliminar, utilizando meios cromogênicos, no caso da *E. coli*, ou utilizando-se os cartões de identificação GN (Gram negativo) e GP (Gram positivo), enquanto o antibiograma foi realizado utilizando os cartões AST N 238 e AST N 408 para bactérias GN e AST P 637 (estafilococos e enterococos) e ST 03 (estreptococos) para bactérias GP.

Foram conduzidas análises comparativas com o objetivo de compreender a incidência de diferentes microrganismos. Para uma investigação mais aprofundada, todas as amostras que testaram positivo para infecção por *E. coli*, conforme determinado pelo sistema Vitek® 2 Compact, durante o período de janeiro de 2020 a dezembro de 2022, foram incluídas no estudo. A partir de dados coletados, uma análise detalhada das concentrações inibitórias mínimas (MIC) apresentadas pela bactéria em resposta aos antimicrobianos foi realizada. Isso

possibilitou a identificação dos antibióticos aos quais a bactéria demonstrou maior resistência, bem como aqueles aos quais ela se mostrou mais suscetível.

Além disso, a pesquisa envolveu a consulta periódica de bases de dados indexadas, como a Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e o National Center for Biotechnology Information (NCBI), acessadas por meio do portal PubMed, bem como o Google Acadêmico. Essa abordagem possibilitou a comparação das informações obtidas com a literatura científica nacional e internacional.

A seleção de publicações para análise seguiu os seguintes critérios de inclusão, que incluíam a descrição da evolução histórica e dos mecanismos de resistência bacteriana, bem como a abordagem da resistência sob a perspectiva de estratégias de prevenção e controle, envolvendo a educação de profissionais e pacientes. Inicialmente, foram identificados 26 artigos com base em seus títulos, dos quais 20 atenderam aos critérios de inclusão após a análise dos resumos e introduções.

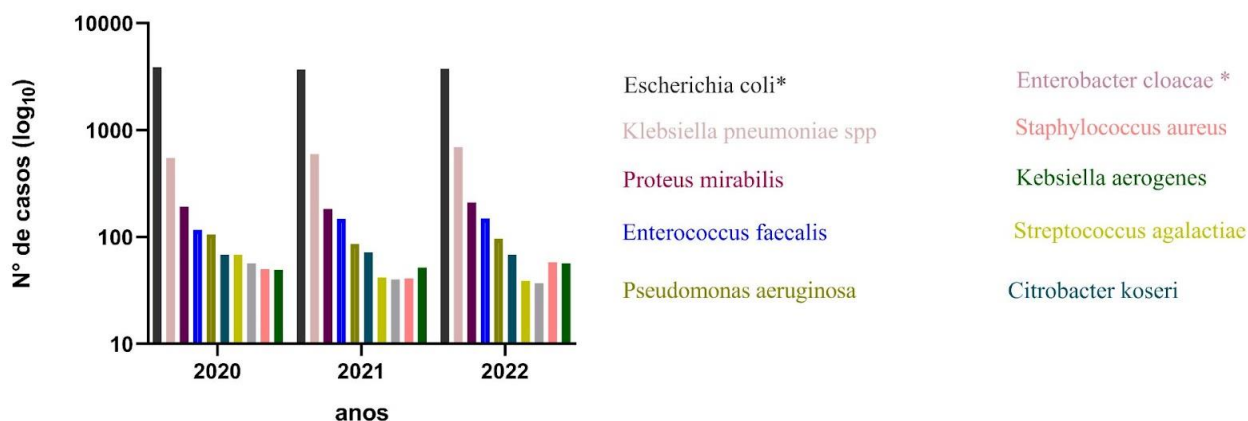
Após a coleta e a tabulação dos dados, realizou-se análise estatística utilizando o GraphPad Prism 8. Foi utilizada estatística descritiva com medidas de frequência e de dispersão, usando o teste Friedman, sendo considerados valores significativos para $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O setor de microbiologia, é responsável pela análise de diversas amostras biológicas incluindo urina, sangue, fezes, esperma, secreções, entre outras. Neste estudo, a atenção concentrou-se nas amostras para as quais foram solicitadas culturas e, subsequentemente, realizou-se a identificação dos microrganismos presentes e os testes de sensibilidade aos antibióticos. Dentre as amostras analisadas, mais de 90% correspondiam a uroculturas. Um total de 16.001 amostras apresentaram resultados positivos, e, para uma análise mais aprofundada, focou-se nas com maior incidência, avaliando-se 15.240 amostras.

Observou-se no período uma preponderância de infecções por *E. coli* em detrimento de outras infecções (Figura 1). Dentro do universo analisado, rejeitou-se a hipótese nula (H_0), o que significa que as infecções eram diferentes entre si, e a hipótese alternativa foi validada pois obteve-se um valor p de 0,0014. Além disso, ao analisar grupos específicos por meio do teste de múltipla comparação Dunn, apenas o grupo *E. coli* versus *Enterobacter cloacae* apresentou um valor estatístico $p < 0,05$ (0,0337), indicando uma diferença estatisticamente significativa entre esses dois grupos.

Figura 1. Incidência de microrganismos em infecções ao longo do tempo no triênio (2020-2022) em escala logarítmica.



Fonte: Próprio autor.

No estudo realizado por Mueller e Tainter (2023), foi observada uma prevalência de infecções por *E. coli* de aproximadamente 47%. Nos dados coletados ao longo dos três anos de análise, a média da prevalência foi de 70,73%, superando o valor relatado pelos autores.

Em seu estudo, Oliveira *et al.* (2014) demonstraram a susceptibilidade das mulheres às ITU. A pesquisa baseou-se em uma análise realizada em 957 amostras de uroculturas positivas provenientes do banco de dados do Hospital Universitário da Fundação da Universidade Federal do Rio Grande (FURG), 81,3% do total avaliado, eram do sexo feminino. Entre as bactérias mais prevalentes, destacam-se a *E. coli* 66,2%, *Proteus mirabilis* 8,4% e *Klebsiella sp* 5,6% o que corrobora com os achados apresentados.

Resende *et al.* (2016) conduziu um estudo abrangente, compilando dados de diversas regiões do Brasil, confirmando a predominância da *E. coli* em unidades de tratamento intensivo de origem comunitária. A taxa de isolamento situa-se entre 48,2% e 87,5%.

Essa diferença surpreendente demonstra a relevância significativa da *E. coli* para a saúde pública. Tais descobertas enfatizam a importância de compreender a prevalência de infecções na população brasileira, uma vez que a composição bacteriana específica de cada população pode influenciar quais microrganismos são mais comuns.

Escherichia coli

A *E. coli*, uma bactéria pertencente à família Enterobacteriaceae, é um bacilo GN, fermentador de lactose e anaeróbio facultativo. Normalmente, é encontrada no intestino grosso de vertebrados, onde auxilia na digestão de alimentos e na produção de algumas vitaminas. A maioria das cepas de *E. coli* não é prejudicial, mas algumas podem se tornar patogênicas devido a elementos genéticos móveis. Estas cepas podem causar uma variedade de doenças, incluindo a gastroenterite, afetando áreas como o trato urinário, a corrente sanguínea e o sistema nervoso central (TORTORA *et al.*, 2017).

Algumas linhagens patogênicas de importância clínica são descritas por Mueller e Tainter (2023) e também por Tortora *et al.* (2017), sendo elas:

- *E. coli* enteropatogênica (EPEC): As EPEC possuem *pili* que são estruturas filamentosas nas bactérias e desempenham um papel fundamental na aderência, colonização e interações com o ambiente hospedeiro, no caso o intestino delgado. Elas

também produzem toxinas que levam a danos no intestino, causando diarreia e é potencialmente fatal, principalmente em lactentes.

- *E. coli* enteroinvasiva (EIEC): As EIEC compartilham mecanismos semelhantes à *Shigella* e podem causar inflamação, febre e diarreia secretora ao invadir o intestino e causar inflamação.
- *E. coli* enteroagregativa (EAEC): As EAEC aderem às células intestinais de forma característica e produzem várias toxinas, resultando em colonização. Encontrada apenas em seres humanos, e a toxina produzida causa diarreia aquosa
- *E. coli* entero-hemorrágica Shiga toxin-producing (EHEC): Estas bactérias produzem toxinas semelhantes à toxina Shiga que causam diarreia sanguinolenta e podem levar à síndrome hemolítico-urêmica.
- *E. coli* enterotoxigênica (ETEC): As ETEC têm fímbrias que permitem que se prendem à parede do intestino. Uma vez ligadas, produzem toxinas termolábeis e termoestáveis que causam diarreia aquosa.

Como já foi descrito, as cepas de *E. coli* estão associadas a infecções no intestino e em outras partes do organismo, variando em gravidade. Segundo Stella e Oliveira (2020), a *E. coli* uropatogênica (UPEC) é a principal causadora de infecções do trato urinário, frequentemente diagnosticada em laboratórios. A gravidade das infecções muitas vezes está relacionada à combinação de fatores de virulência e à transferência de genes entre as cepas. Quanto mais genes de virulência uma cepa possui, mais grave pode ser a infecção do trato urinário.

Os fatores de virulência relacionados à colonização do trato geniturinário incluem a capacidade de modificar a superfície celular, facilitar a adesão a células hospedeiras, produzir toxinas e invadir tecidos. Além disso, fatores como *pili* conjugativos, polissacarídeos extracelulares e flagelos são observados em várias linhagens de *E. coli* e estão associados à formação de biofilmes bacterianos, que podem contribuir para infecções do trato urinário. A formação de biofilmes também pode estar relacionada à resistência a antibióticos (COSTA *et al.*, 2019).

O flagelo, responsável pela motilidade da bactéria, é um dos principais fatores de virulência e consiste em subunidades repetidas da proteína flagelina, expressas pelo gene *fliC* (COSTA *et al.*, 2019).

A expressão do gene *iucD* é crucial para a síntese da aerobactina, um sideróforo extracelular. A aerobactina, molécula produzida por microrganismo como bactérias, desempenha um papel essencial na aquisição de ferro, um nutriente fundamental para a colonização e persistência da UPEC no trato urinário, levando a infecções de longa duração. Portanto, a restrição da disponibilidade de ferro é um importante mecanismo de defesa do hospedeiro (COSTA *et al.*, 2019; TORTORA *et al.*, 2017).

Outro fator significativo é a formação dos *pili*, mediada pelo gene *papC*, proteína encontrada na membrana externa da *E. coli*, onde formam canais transmembrana com subunidades de pilina anexadas. Alguns *pili* são empregados para agregar as bactérias e facilitar a transferência de ácido desoxirribonucleico (DNA) entre elas, um processo chamado de conjugação. O *pilus* de conjugação de uma bactéria, denominado de célula F^+ , conecta-se ao receptor na superfície de outra bactéria de sua própria espécie ou de espécies diferentes, através desse contato, o DNA da célula F^+ é transferido para a outra célula. Esse compartilhamento de material genético pode introduzir novas funcionalidades na célula receptora, como a capacidade de resistência a determinados antibióticos ou aprimorar sua eficiência na degradação do ambiente. No entanto, a frequência da ocorrência desses *pili* na patologia dos pacientes varia na literatura (COSTA *et al.*, 2019; TORTORA *et al.*, 2017).

Destaca-se também, a importância do papel do gene *kps*, codificador dos antígenos capsulares K1 e K5. Acredita-se que o antígeno K1 tenha um impacto na modulação da resposta do sistema complemento do hospedeiro, o que favorece a colonização da bactéria, especialmente em infecções do trato urinário (COSTA *et al.*, 2019).

Fenótipos de resistência

Os fenótipos de resistência antimicrobiana são características observadas em organismos, como bactérias, que lhes conferem a capacidade de resistir ou sobreviver à exposição a agentes antimicrobianos. Essas características incluem a habilidade de crescer e sobreviver em presença de concentrações específicas de antibióticos, bem como a capacidade de evitar ou superar os efeitos inibitórios desses agentes. A resistência aos antibióticos é frequentemente codificada por vários genes, muitos dos quais podem ser transferidos entre diferentes bactérias. Novos mecanismos de resistência são continuamente descobertos, e novos genes e vetores de transmissão são regularmente identificados. A análise de sequências de ácidos nucleicos ligadas aos fenótipos de suscetibilidade torna mais fácil o estudo dos determinantes genéticos de resistência a antibióticos, contribuindo para o diagnóstico molecular e o desenvolvimento de medicamentos (BLAIR *et al.*, 2015; GALATA *et al.*, 2019; LIAO *et al.*, 2023).

Alguns exemplos de fenótipos de resistência bacteriana a um ou vários antibióticos incluem β -lactamases, sistemas de efluxo com permeabilidade alterada, enzimas AmpC, que, quando coexistem com a diminuição da permeabilidade devido à alteração ou redução da expressão de porinas, e também por proteínas ligantes de penicilina, entre outros (BRCAST, 2023).

A compreensão dos fenótipos de resistência é fundamental para a pesquisa e o tratamento de infecções bacterianas, pois facilita o entendimento de como as bactérias podem evadir os efeitos dos antibióticos e melhorar o desenvolvimento de estratégias para combater a resistência antimicrobiana.

Ao longo de sua evolução, a *E. coli* passou a apresentar diversos fenótipos que conferem a ela diferentes mecanismos de resistência. A detecção desses mecanismos pode ser feita através de métodos manuais, como: o método de disco de aproximação para identificar a produção de ESBL (Beta-lactamase de espectro estendido), o teste de disco combinado (TDC), o teste de sinergismo de duplo disco (TSDD), o teste de gradiente ESBL e o teste de microdiluição em caldo (BrCast, 2023). No entanto, com o avanço da automação, alguns desses testes podem ser conduzidos simultaneamente ao antibiograma. Isso não apenas agiliza a disponibilização dos resultados para pacientes e médicos, como também simplifica e agiliza o tratamento.

Avaliação dos fenótipos - classe de β -lactamases.

O grupo de β -lactâmicos são antimicrobianos amplamente empregados na prática clínica para o tratamento de infecções causadas por enterobactérias. São um grupo distinto, por conterem em sua estrutura um anel beta-lactâmico. Seu mecanismo de ação ocorre através da inibição da síntese da parede celular, provocando a autólise bacteriana. Eles atuam na etapa final da síntese de peptidoglicano, interagindo no entrecruzamento dos polímeros (ARAÚJO e AZEVEDO, 2020 e GOERING *et al.*, 2020).

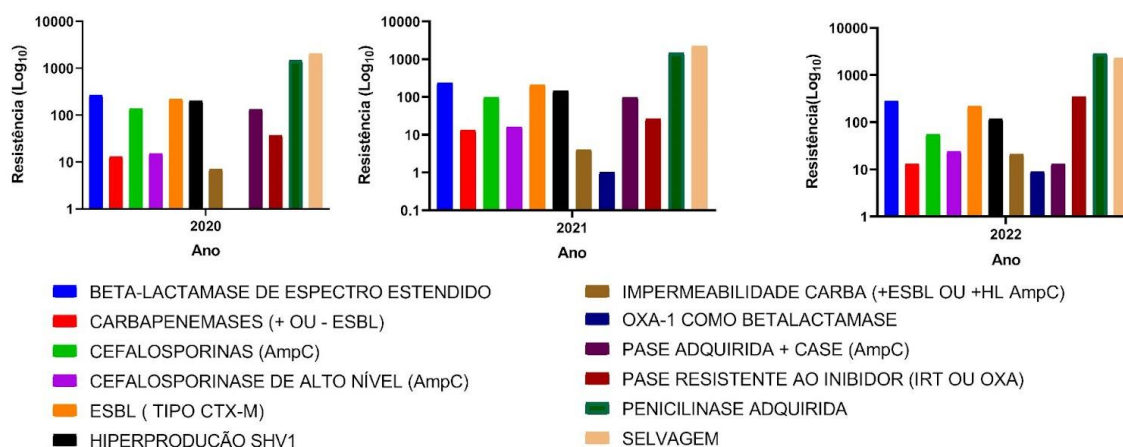
Para a avaliação dos fenótipos, considerou-se apenas os dados da *E. coli*, que se apresentaram da seguinte forma:

- Em 2020, houve incidência em 3877 amostras, apresentando 4536 fenótipos, sendo 2.039 classificados como selvagem;
- Em 2021 houve incidência em 3685 amostras, apresentando 4519 fenótipos, sendo 2.219 classificados como selvagem;
- Em 2022 houve incidência em 3760 amostras, apresentando 6276 fenótipos, sendo 2.309 classificados como selvagem.

Ao avaliar os resultados, observa-se que o número de fenótipos apresentados excede o número de amostras analisadas. Isso evidencia que muitas vezes o microrganismo não apresenta apenas um fenótipo de resistência, mas sim uma combinação deles.

Na figura 2 são apresentados gráficos que comparam os fenótipos de *E. coli* ao longo de um período de três anos, com foco na classe de β -lactâmicos. Durante esse período, observou-se uma predominância dos fenótipos selvagem e de penicilinase, com um aumento significativo desta última apenas no ano de 2022. Uma análise estatística conduzida pelo teste Friedman revelou um valor de p igual a 0,0014, enfatizando a significância das mudanças observadas ao longo do tempo.

Figura 2: Evolução dos fenótipos relacionados a β -lactamases durante o triênio (2020 – 2022).



Fonte: Próprio autor.

A resistência a antibióticos é um fenômeno natural, uma vez que muitos desses fármacos são derivados de organismos, como fungos do gênero *Penicillium*, de onde Alexander Fleming isolou o primeiro antibiótico do mundo. Ao analisar os dados gerados pelo equipamento Vitek® 2 Compact, observa-se uma diferença estatisticamente significativa entre os fenótipos de resistência. O teste de Friedman resultou em um valor p de 0,0014. Tal valor faz com que a H_0 (inexistência de diferença entre os fenótipos) seja rejeitada em favor alternativa (presença de diferença).

Para uma análise mais detalhada, conduziu-se o teste de múltipla comparação Dunn, o qual revelou diferenças relevantes entre os fenótipos OXA-1 como betalactamase *versus* penicilinase adquirida (p valor 0,0296) e OXA-1 como betalactamase *versus* selvagem (p valor 0,0192). Esses resultados destacam a importância dos fenótipos selvagem e penicilinase adquirida, uma vez que a presença da enzima que degrada penicilina está diretamente relacionada à história inicial do uso desse tipo de antibiótico. Tendo isso em vista foi necessário analisar os dados de sensibilidade das cepas de cada ano para ver a sensibilidade de *E. coli* para os variados tipos de antibióticos comumente usados nos anos de 2020-2022. Em todos os três anos é possível observar que a ampicilina apresenta uma baixa sensibilidade diferentemente a

outros antibióticos. É válido ressaltar que existe um antibiótico de quarta geração sendo usado contra *E. coli* a piperacilina, sendo que durante os 3 anos de acompanhamento não houve queda na sensibilidade.

A prevalência do fenótipo selvagem era antecipada, considerando que as amostras foram coletadas por pacientes no atendimento à comunidade ambulatorial. É esperado que as cepas de *E. coli*, desprovidas de genes de resistência a antimicrobianos, predominem nesse cenário.

As β -lactamases são enzimas encontradas em bactérias Gram-negativas, capazes de inativar antimicrobianos beta-lactâmicos através da hidrólise da ligação amina (R-CO-NH) do anel beta-lactâmico, encontradas em bactérias Gram-negativas, tornando os antibióticos ineficazes. Podem ser de espectro estendido (ESBLs), preocupantes por hidrolisar vários antibióticos. Existem mais de 1300 tipos, a primeira a ser descrita foi a penicilinase. Os genes que as codificam estão disseminados no reino bacteriano, no cromossomo e em plasmídeos (SALOMÃO, 2017; GAUBA e RAHMAN, 2023).

Uma diferença notável é que, em bactérias Gram-positivas, as β -lactamases são liberadas no ambiente extracelular, enquanto nas Gram-negativas, permanecem no periplasma. Apesar de terem a mesma função, suas sequências de aminoácidos variam, influenciando a afinidade por diferentes substratos beta-lactâmicos (SALOMÃO, 2017).

De acordo com BrCast (*Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), temos algumas definições para as principais betalactamase de importância clínica:

- Beta-lactamases de espectro estendido, como TEM, SHV, CTX-M, OXA e carbapenemases (IMP, VIM, OXA, KPC, CMY, NDM-1), são especialmente problemáticas. A disseminação desses genes em plasmídeos contribui para a resistência medicamentosa.
- Carbapenemases são β -lactamases que hidrolisam penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos. São em grande parte enzimas adquiridas em plasmídeos, apresentando diversidade em características bioquímicas e resistência a β -lactâmicos específicos. A produção de carbapenemases leva à resistência aos carbapenêmicos em Enterobacteriaceae.
- ESBLs, como CTX-M, SHV, e TEM, hidrolisam penicilinas e cefalosporinas, e tornaram-se um desafio global. A distribuição é resultado de expansão clonal, transferência horizontal de genes em plasmídeos e surgimento de novas enzimas.
- As cefalosporinas do tipo AmpC, da classe C de Ambler, hidrolisam penicilinas e cefalosporinas. AmpCs adquiridas, disseminadas desde a década de 1980, têm sido identificadas globalmente. Enterobacteriaceae e alguns bacilos Gram-negativos também produzem AmpCs naturais, conferindo resistência às cefalosporinas. AmpCs adquiridas são expressas constitutivamente e codificadas por genes mediados por plasmídeos. As principais espécies produtoras de AmpCs adquiridas são *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella enterica* e *Proteus mirabilis*.

No estudo conduzido por Silva *et al.* (2022), são apresentadas informações altamente relevantes sobre as enzimas de espectro estendido β -lactamases (ESBLs). Bactérias desenvolvem a produção de β -lactamases como uma estratégia de autodefesa contra outras bactérias que produzem β -lactâmicos. No entanto, este fenômeno tem se acentuado devido à exposição frequente das bactérias aos agentes antimicrobianos pertencentes à classe dos β -lactâmicos. A pesquisa realiza uma análise abrangente de diversos estudos prévios, destacando as infecções originadas por enterobactérias produtoras de ESBL, com a *E. coli* figurando como o microrganismo mais prevalente nesse contexto.

Avaliação dos fenótipos: Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos constituem uma classe de antibióticos de amplo espectro, podendo ser de origem sintética ou natural, derivados de actinomicetos. Esses antibióticos são compostos por aminoaçúcares unidos ligados por ligações glicosídicas. Atuam interferindo nas etapas iniciais da síntese proteica ao alterar a conformação da porção 30S do ribossomo procariótico 70S. Essa interferência resulta em uma leitura incorreta do código genético presente no mRNA (SILVA *et al.*, 2022; TORTORA *et al.*, 2017).

Desde sua descoberta, os aminoglicosídeos são amplamente usados, especialmente para tratar infecções causadas por bactérias Gram-negativas, como a família Enterobacteriaceae, especialmente em casos onde há a necessidade de antibióticos bactericidas para combater os microrganismos produtores de ESBLs e também nos casos de tratamento de sepse e choque séptico (SILVA *et al.*, 2022).

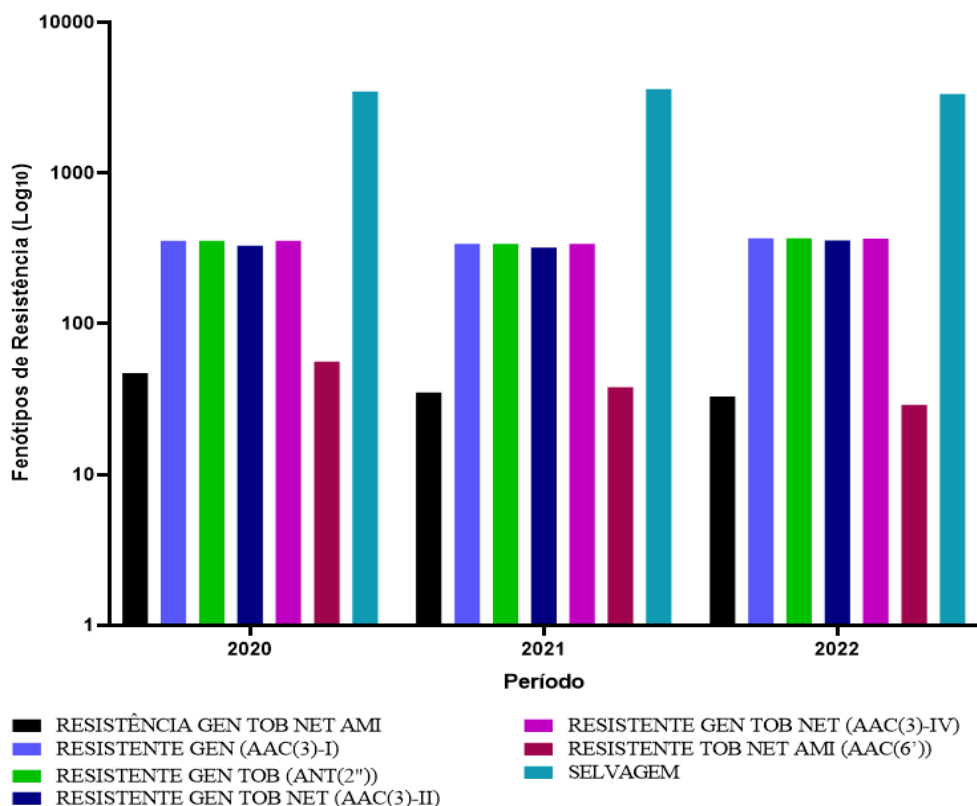
Antibióticos, como gentamicina, amikacina e tobramicina, são clinicamente importantes devido à eficácia e custo acessível, apesar da nefrotoxicidade e ototoxicidade. Sua ação rápida ocorre ao penetrarem nas células através das porinas na membrana externa das bactérias Gram-negativas, sendo transportados para o espaço periplasmático e, em seguida, para a membrana citoplasmática por meio de um gradiente elétrico transmembrânico acoplado ao transporte de elétrons.

Na figura 3, são evidenciados os fenótipos relacionados aos aminoglicosídeos apresentados ao longo de um período de três anos pelas cepas de *E. coli*. Durante esse período, o fenótipo selvagem predomina, e os genes: *aac(3)-I*, *ant(2'')*, *aac(3)-II* e *aac(3)-IV* exibem valores muito próximos entre si. A análise estatística, conduzida pelo teste Friedman, revelou um valor de *p* igual a 0,0077, indicando a significância dos dados observados. Ao realizar o teste de múltipla comparação Dunn para resistência GEN TOB NET AMI versus SELVAGEM, obtém-se um valor estatístico $p < 0,05$ (0,0276), evidenciando uma diferença estatisticamente significativa entre esses dois grupos.

Avaliando-se os dados relacionados aos fenótipos apresentados, obteve-se os seguintes resultados:

- Em 2.020, de um total de 4.963 fenótipos avaliados, onde 3.466 foram classificados como Selvagem, enquanto 1497 apresentaram fenótipos associados a genes que conferem resistência.
- Já em 2.021, de um total de 5.015 fenótipos avaliados, onde 3.602 foram categorizados como Selvagem, enquanto 1413 fenótipos relacionados a genes de resistência.
- Em 2.022, de um total de 4.871 fenótipos avaliados, onde 3.349 foram identificados como Selvagem e 1.522 exibiram fenótipos que expressam genes de resistência.

Figura 3. Evolução dos fenótipos relacionados a Aminoglicosídeos durante o triênio (2020 – 2022).



Fonte: Próprio autor.

As enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (AMEs) são de extrema importância no desenvolvimento de bactérias Gram-negativas multirresistente, com papel fundamental na modificação química de antibióticos aminoglicosídeos, reduzindo a afinidade desses antibióticos pelo local alvo ou na prevenção da ligação ao ribossomo, culminando na ineficácia do medicamento. Notavelmente, as acetiltransferases (AACs), fosfotransferases (APHs) e nucleotidiltransferases (ANTs) exercem funções específicas na inativação desses antibióticos, catalisando processos como acetilação, transferência de nucleotídeos e adição de grupos fosfato (GAUBA e RAHMAN, 2023; SALOMÃO, 2017).

A nomenclatura comum das AMEs descreve o tipo de enzima com três letras maiúsculas, o anel de carbono atacado entre parênteses e o perfil de resistência que é um algarismo, por exemplo a AAC (3)-I” é uma N-acetil-transferase que inativa o grupo amino ligado ao carbono 3 (SALOMÃO, 2017).

Cada classe de AMEs opera por mecanismos distintos, afetando diretamente a estrutura química dos aminoglicosídeos. Por exemplo, as AACs realizam a acetilação de grupos -NH₂ (amina), utilizando acetil coenzima A como substrato doador. As ANTs previnem a ação dos aminoglicosídeos catalisando a transferência de AMP ao grupo -OH (hidroxila) no antibiótico, utilizando ATP como substrato doador. Já as APHs permitem a adição de grupos fosfato aos aminoglicosídeos, alterando a distribuição da carga do medicamento e inibindo sua interação com o ribossomo (GAUBA e RAHMAN, 2023).

Os genes que codificam AMEs podem ser encontrados em plasmídeos, integrons, transpôsons e até no cromossomo bacteriano, possibilitando a transferência horizontal entre espécies bacterianas. Embora nenhuma AME seja capaz de modificar todos os aminoglicosídeos, todas as classes de aminoglicosídeos são afetadas por uma ou mais AMEs (SILVA *et al*, 2022.; SALOMÃO, 2017).

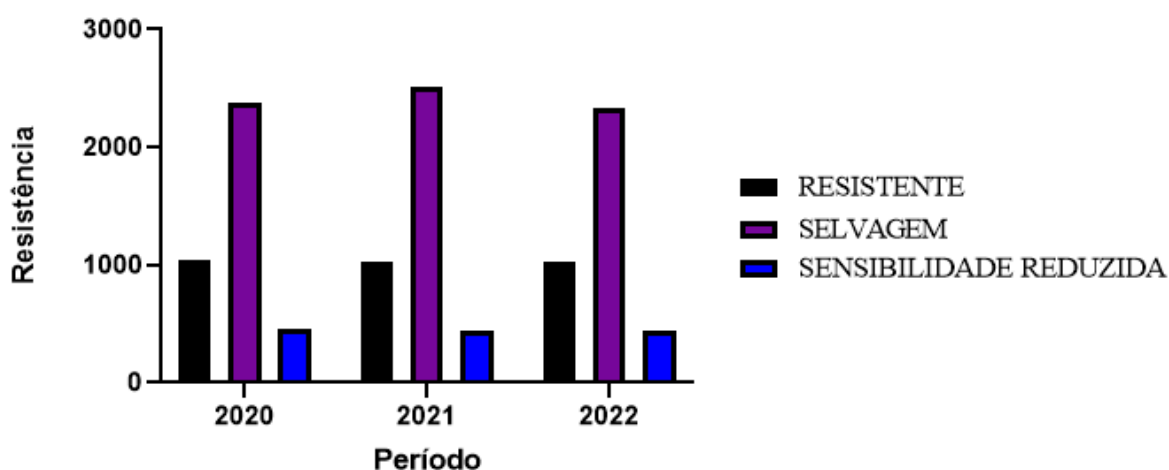
Avaliação dos fenótipos: Fluoroquinolonas

As fluoroquinolonas estão entre as drogas de primeira escolha no tratamento de infecções, principalmente do trato urinário. São agentes sintéticos bactericidas, a ácido nalidíxico faz parte da primeira geração de quinolonas, a geração seguinte adicionou-se flúor na posição 6 do principal anel de quinolona, melhorando a atividade bacteriana, desta classe fazem parte a ciprofloxacina e norfloxacina.

Na Figura 4, são apresentados os fenótipos associados às fluoroquinolonas, ao longo de um período de três anos, manifestados pelas cepas de *E. coli*. Durante esse intervalo, o fenótipo selvagem predomina, seguido pelo resistente e, por fim o de sensibilidade reduzida, onde a norfloxacina exibe um MIC de indicativo de resistência, enquanto a ciprofloxacina permanece na zona de incerteza técnica com MIC de 0,5 e interpretação de intermediário(I). Conforme as diretrizes do BrCast, essa classificação implica que o microrganismo é considerado sensível, aumentando exposição quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico, possibilitando o ajuste do regime de dosagem ou sua concentração no local de infecção.

A análise estatística, conduzida pelo teste Friedman, revelou um valor de p igual a 0,0278, indicando a significância dos dados observados. Ao aplicar o teste de múltipla comparação Dunn para avaliar as quinolonas, observa-se que confronto entre os fenótipos selvagem s Sensibilidade reduzida apresenta um valor estatístico $p < 0,05$ (0,0429), destacando uma diferença estatisticamente significativa entre esses dois grupos.

Figura 4. Evolução dos fenótipos relacionados a Fluoroquinolonas durante o triênio (2020 – 2022).



Fonte: Próprio autor.

As fluoroquinolonas permeiam as células bacterianas através das porinas, que são proteínas de membrana externa e tendo como alvo principal as enzimas DNA girase (ou

topoisomerase II) e topoisomerase IV. O seu mecanismo de ação desses antimicrobianos consiste na inibição da síntese do DNA bacteriano, interferindo nas enzimas DNA girase e topoisomerasas IV. Essa classe de antimicrobianos formam um complexo com essas enzimas, bloqueando a maquinaria de replicação do DNA e resultando na inibição da síntese do DNA, levando à morte bacteriana. A DNA girase e as topoisomerasas desempenham papel crucial na permitir que moléculas de DNA de fita dupla passem uma pela outra, facilitando sua religação na forma original (SALOMÃO, 2017).

A resistência às fluoroquinolonas, como ciprofloxacina e norfloxacina, tem aumentado devido à sua ampla utilização, especialmente na família *Enterobacteriaceae*. Mecanismos de resistência cromossômica envolvem mutações nos genes que codificam DNA girase e topoisomerasas IV, além da superexpressão de bombas de efluxo. A resistência plasmidial, mediada por genes como *qnr* e *aac(6')-Ib-cr*. Proteínas Qnr, por exemplo, protegem as enzimas alvo das fluoroquinolonas. A resistência gradual e cumulativa às fluoroquinolonas ocorre por meio de mutações nos alvos primários (*gyrA* e *parC*) e secundários, resultando em maior resistência quanto mais mutações estão presentes (DINIZ e SANTOS, 2017; SALOMÃO, 2017).

Sensibilidade a antibióticos

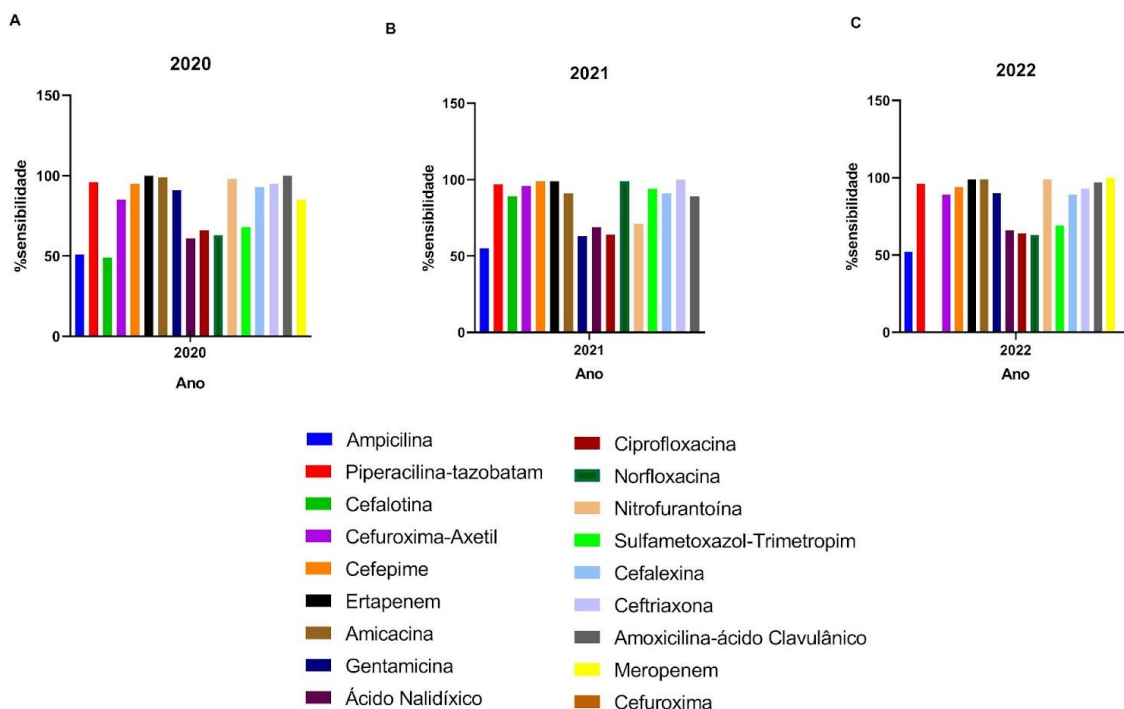
No teste de múltiplas comparações (Dunn) entre as sensibilidades dos antibióticos (Figura 5A), observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o meropenem e a cefalotina (p-valor de 0,0236). Notavelmente, a sensibilidade da cefalotina apresentou uma queda acentuada ao longo do período do triênio. Essa diminuição pode estar relacionada ao fato de a cefalotina ser classificada como um antibiótico de primeira geração, o que pode ter contribuído para a seleção de cepas bacterianas resistentes ao longo do tempo. É importante salientar que, após a atualização do BrCast, a cefalotina não está mais disponível como uma opção no cartão de susceptibilidade antimicrobiana. Para os outros antibióticos testados não se viu diferença significativa entre os anos no que se refere a perda de sensibilidade. É válido pontuar que existem antibióticos com elevada sensibilidade $\geq 90\%$ para *E. coli* tais como: piperacilina-tazobactam, cefepime, ertapenem, gentamicina, nitrofurantoína, ceftriaxona e meropenem.

Junto do que foi visualizado nos dados que remetem ao fenótipo de *E. coli* a resistência à penicilina foi observada neste ano de 2020 (Figura 5A), uma vez que a ampicilina (antibiótico da classe das penicilinas de segunda geração/semisintético) apresentou uma sensibilidade menor (51%) em relação aos outros antibióticos. É válido ressaltar que os aminopenicilinas são de amplo espectro, por isso é largamente usado.

Tais dados se repetem nos anos subsequentes, 2021 (Figura 5B) e 2022 (Figura 5C) com a ampicilina exibindo sensibilidades de 52% e 55% respectivamente. Esses resultados estão em linha com um estudo conduzido por Rocha e Resende (2017), que avaliou 4.726 uroculturas. O estudo constatou que, nas culturas positivas para *Escherichia coli*, a ampicilina apresentou a maior taxa de resistência 44,4%, isso está em concordância com o estudo atual.

Em virtude de atualizações no perfil de antibióticos testados nos cartões para determinar susceptibilidade a antibióticos, a ampicilina não está mais incluída no cartão 408.

Figura 5. Representação dos tipos de antibióticos comumente usados nesses três anos de acompanhamento 2020 (A), 2021 (B) e 2022 (C).



Fonte: Próprio autor.

Existem antibióticos nesse período que foram adicionados como a cefalexina que também é da mesma classe das aminopenicilinas. Diferentemente da ampicilina, a sensibilidade deste antibiótico ficou em 89%. Mostrando que por mais que pertençam à mesma classe a farmacocinética destes dois antibióticos são diferentes, logo a concentração plasmática será menor. Isso é comumente visualizado na ampicilina e não na amoxicilina. Tal fato de baixa concentração plasmática permite que não ocorra uma interação eficiente com o patógeno, selecionando os mais resistentes.

Um fato curioso de ser observado é que já se vem usando para infecções por *E. coli* um antibiótico de quarta geração da classe das penicilinas a piperacilina, isso abre um sinal de alerta para o uso sem receita médica de antibióticos (BELACHEW; HALL; SELVEY, 2021). Visto que o que mais se observa é o fenótipo de resistência adquirida a penicilinas. Logo não é de se espantar em um futuro próximo a resistência de *E. coli* para este antibiótico de quarta geração, principalmente pelo uso massificado e pela facilidade de troca de plasmídeos (conjugação bacteriana) e eventuais mutações que podem ocorrer.

Por se tratar de um estudo referente ao atendimento ambulatorial à comunidade, é necessário atentar-se a uma classe de antibióticos comumente prescrita, as quinolonas. Ao longo dos três anos as taxas sensibilidade da ciprofloxacina e norfloxacina apresentaram os seguintes resultados:

- Em 2020, de um total de 3877 amostras avaliadas, 61% e 63% foram sensíveis à ciprofloxacina e à norfloxacina, respectivamente.

- Em 2021, de um total de 3685 amostras avaliadas, as taxas de sensibilidade foram de 69% para a ciprofloxacina e 61% para a norfloxacina.
- Já em 2022, de um total de 3760 amostras avaliadas, as taxas foram de 64% para a ciprofloxacina e 63% para a norfloxacina.

Comparativamente, o estudo de Leite et al. (2020), que avaliou amostras de ITU em pacientes de uma unidade de terapia intensiva, mostrou que 43,24% eram resistentes à ciprofloxacina e 40,54% à norfloxacina.

Em outra pesquisa realizada por Santos, Porcy e Menezes (2019) que também conduziram um estudo em pacientes com ITU comunitária e encontraram taxas de resistência de 32,1% para o norfloxacina e 31,1% para a ciprofloxacina.

Em um hospital nacional do Peru, os achados foram ainda mais alarmantes, a resistência da *E. coli* à ciprofloxacina foi de 70,4%, superior ao encontrado em estudos em pacientes com ITU comunitária no Peru e no exterior, o aumento estaria relacionado ao maior uso de antibióticos sem prescrição médica, conforme demonstrado em uma pesquisa realizada anteriormente realizada no país (MONTAÑEZ-VALVERDE *et al.*, 2015).

Os dados coletados destacam a necessidade de extrema cautela na adoção de terapia antimicrobiana empírica, uma prática muitas vezes empregada por profissionais de saúde globalmente. Esta abordagem pode desempenhar um papel significativo no aumento da prevalência de cepas resistentes a antimicrobianos. Por conseguinte, torna-se imperativo que a escolha da terapia seja fundamentada em análises laboratoriais microbiológicas para identificação precisa do agente etiológico e seu perfil de resistência, tendo em vista que algumas classes de antimicrobianos podem revelar-se ineficazes. Além disso, reforça a importância de conduzir estudos aprofundados para uma compreensão mais abrangente sobre esse fenômeno da resistência antimicrobiana.

CONCLUSÃO

No período abrangido de 2020 a 2022, observa-se uma clara prevalência de infecções provocadas por *E. coli*, corroborando a hipótese inicial de que essa bactéria exibe a mais elevada incidência. O principal fenótipo de resistência a antibióticos está associado às penicilinas, considerando que essa classe representa uma das primeiras descobertas no âmbito dos antibióticos. Testes de sensibilidade aos antibióticos foram conduzidos nas amostras dos pacientes, revelando que a ampicilina, anteriormente uma opção terapêutica, foi excluída das alternativas ofertadas com as atualizações nos cartões de perfil de sensibilidade antimicrobiana. Paralelamente, foi introduzido outro antibiótico da mesma família da ampicilina, a cefalexina, a qual, ao contrário da ampicilina, demonstrou eficácia superior (89%) contra as cepas de *E. coli*. É relevante destacar que ambos os antibióticos pertencem à classe das penicilinas. Também pode se verificar, a presença de antibióticos de quarta geração nos testes de sensibilidade, indicando a presença de cepas de *E. coli* resistentes a antibióticos de segunda e terceira geração. Estudos de vigilância de resistência, como este, desempenham um papel crucial como alertas para a saúde pública, instigando investimentos adicionais em pesquisas voltadas à descoberta de novos compostos e tratamentos para infecções bacterianas, como aquelas causadas por *E. coli*.

No âmbito ambulatorial, as fluoroquinolonas têm um papel significativo devido à sua ampla utilização na terapia antimicrobiana. Contudo, o uso empírico desses agentes emerge como um fator contribuinte para o cenário atual de resistência antimicrobiana, especialmente

nas ciprofloxacinas e norfloxacinas. À luz dos dados comparativos entre os estudos apresentados, fica evidente a crescente resistência em distintos cenários clínicos.

Nesse contexto, destaca-se a importância dos programas de stewardship antimicrobiano, que desempenham um papel crucial na promoção do uso racional de antimicrobianos. A implementação desses programas não apenas visa otimizar a eficácia do tratamento, mas também contribui para mitigar o desenvolvimento e disseminação da resistência. A análise laboratorial microbiológica precisa, fundamental na escolha da terapia, se torna ainda mais relevante sob a perspectiva dos programas de stewardship.

A resistência antimicrobiana é um fenômeno complexo que exige uma abordagem integrada. A conscientização sobre a necessidade de práticas responsáveis na prescrição de antimicrobianos é crucial para enfrentar esse desafio global. Além disso, incentiva a condução de estudos mais aprofundados para uma compreensão abrangente dessa questão em evolução constante.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, L. L. C.; AZEVEDO, F. H. C. Estudo da enzima beta-lactamase e a sua relação com a resistência aos antibióticos. **Research, Society and Development**. v. 9, n 7, e663974594, 2020

ANVISA; Diretriz Nacional para Elaboração Programa Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde; 2023.

BELACHEW, S. A.; HALL, L.; SELVEY, L. A. Non-prescription dispensing of antibiotic agents among community drug retail outlets in Sub-Saharan African countries: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, v. 10, n. 1, 2021.

BLAIR, J. M.; WEBBER, M. A.; BAYLAY, A. J.; OGBOLU, D. O.; PIDDOCK, J. V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42–51, 2015.

COSTA, A L P; SILVA JR., A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, Macapá, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.

COSTA, I. A. C; MATA, M. R.; SOUZA, M. C.; PINTO, S. C. V.; MAGALHÃES, S. W. F.; MENDES, T. G. R.; COSTA, V. T.; MOTTA, P. G.; OLIVEIRA, M. E. Infecção do trato urinário causada por *Escherichia coli*: revisão de literatura. **SALUSVITA**, v. 38, n. 1, p. 155-193, 2019.

DINIZ, A. M. M.; SANTOS, R. M. C. *Escherichia coli* resistente à ciprofloxacina em pacientes internados em hospital universitário de Manaus, 2015. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, vol. 7, n. 1, 2017.

GALATA, V.; BACKES, C.; HEMMRICH-STANISAK, G.; SCHOLKE, S.; FRANKE, A.; MEESE, E.; HERRMANN, M.; von MÜLER, L.; PLUM, A.; MÜLER, R.; STÄHLER, C.;

POSCH, A. E.; KELLER, A. Integrating Culture-based Antibiotic Resistance Profiles with Whole-genome Sequencing Data for 11,087 Clinical Isolates. **Genomics Proteomics Bioinformatics**, 2019.

GAUBA, A. e RAHMAN, K. M. Evaluation of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria. **Antibiotics**, 12, n. 11: 1590, 2023

GOERING, R. V.; DOCKRELL, H. L.; ZUCKERMAN, M.; CHIODINI, P. L. **Microbiologia Médica e Imunologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA. 2019. 530p.

LEITE, M. S.; GUSMÃO, A. C.; GONTIJO, B. A. V.; GARCIA, P. G. 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.

LIAO, X.; DENG, R.; WARRINER, K.; DING, T. Antibiotic resistance mechanism and diagnosis of common foodborne pathogens based on genotypic and phenotypic biomarkers. **Compr Rev Food Sci Food Saf**, 2023.

MONTAÑEZ-VALVERDE, R. A.; MONTENEGRO-IROGO, J. J., ARENA-SIGNIFICACIÓN, F. R.; VÁSQUEZ-ALVA, R. Infección urinaria alta comunitaria por *E. coli* resistente a ciprofloxacino: características asociadas en pacientes de un hospital nacional en Perú. **In Anales de la Facultad de Medicina**, v. 76, n. 4, p. 385-391, 2015.

OLIVEIRA, A. L. D.; SOARES, M. M.; SANTOS, T. C. D.; SANTOS, A. S. Mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos na infecção urinária. **Revista Uningá**, v. 20, n.3, p. 65-71, 2014.

Orientações do EUCAST para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica. 2017. Disponível em: <<https://brcast.org.br/documentos/documentos-3/>>

MUELLER, M.; TAINTER, C. R. *Escherichia coli* Infection. StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564298/>>. Acesso em 08/09/2023.

RESENDE, J. A.; FREITAS, R. B.; MENDONÇA, B. G.; ANTONIO, T; FORTUNATO, R. S.; OLIVEIRA, M. A. C. A. Infecções do trato urinário de origem hospitalar e comunitária: revisão dos principais microrganismos causadores e perfil de susceptibilidade. **Revista Científica Fagoc Saúde**, v. 1, p 55-62, 2016.

ROCHA, T.; RESENDE, F. A. Perfil de resistência da bactéria *Escherichia coli* a antibióticos em infecções do trato urinário em um laboratório de Curvelo/MG. **Revista Brasileira de Ciências da Vida**, v. 5, n. 5, 2017

SALOMÃO, R. **Infectologia: bases clínicas e tratamento** 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA. 2017. 612p.

SAMPAIO, P. S.; SANCHO, L. G.; LAGO, R. F. Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: possibilidades e desafios. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 26, n. 1, p. 15-22, 2018.

SANTOS, M. J. A; PORCY, C.; MENEZES, R. A. O. Etiologia e perfil de resistência bacteriana em uroculturas em um hospital público de Macapá-Amapá, Brasil. Um estudo transversal. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 24, n.4, p. 135-142, 2019

SILVA, J. E. B.; SOUZA, J. B.; MACÊDO, D. C. S.; BARROS, M. C. S. A.; CAMPOS, L. A. A.; COSTA JR., S. D.; CARVALHO, R. S. F.; CAVALCANTI, I. M. F. Utilização de aminoglicosídeos como estratégia terapêutica para combater infecções causadas por enterobactérias produtoras de β -lactamases de espectro estendido. **Research, Society and Development**, v. 11, n.2, e57711225680, 2022.

STELLA, A. E.; OLIVEIRA, A. F. Padrões de resistência a antibióticos em enterobactérias isoladas de infecções do trato urinário em gestantes. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e862986337, 2020.

TORTORA, G. T.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 12. ed. Tradução DAIAN, D. S. O.; DORVILLÉ, L. F. M. Porto Alegre: Artmed. 2017. 940p.