

ANÁLISE DA RESISTÊNCIA BACTERIANA DESENVOLVIDA PELA *ESCHERICHIA COLI*: AS QUINOLONAS NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO URINÁRIA
ANALYSIS OF BACTERIAL RESISTANCE DEVELOPED BY *ESCHERICHIA COLI*: QUINOLONES IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTION

Renan Marques Gadelha Rodrigues¹, Carla Islene Holanda Moreira², Rafaela de Oliveira Nóbrega³ e José Guilherme Ferreira Marques Galvão⁴

ARTIGO	RESUMO
<p><i>Recebido:</i> 15/03/2023</p> <p><i>Aprovado:</i> 12/04/2023</p> <hr/> <p><i>Palavras-chave:</i> Infecção urinária; Escherichia coli; Quinolonas; Resistência bacteriana.</p>	<p>As bactérias tornam-se resistentes aos antibióticos por mecanismos variados trazendo sérias consequências para a saúde da população, como o aumento nos índices de mortalidade ou desenvolvimento de sequelas, além de promover aumento de custo dos tratamentos, seja pelo cada vez mais alto valor dos fármacos ou pela necessidade de tempo mais prolongado de internação hospitalar, mostrando todo seu potencial para geração de extremos problemas sociais, econômicos e de saúde pública. Assim, constatamos que a resistência bacteriana está se tornando um grave problema em todo o mundo, devendo ser combatido e enfrentado sob diversas frentes. Da mesma forma, o grande aumento do uso de antibióticos quinolonas, a automedicação e a utilização incorreta desses fármacos, muitas vezes indiscriminadamente explicam o aumento de bactérias resistentes a estes medicamentos. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, do tipo transversal, exploratório, descritivo com abordagem qualitativa. Desta feita, esta pesquisa objetivou avaliar a atual resistência às quinolonas pela bactéria <i>Escherichia coli</i> em casos de infecção do trato urinário e quais os antibacterianos mais eficazes no momento.</p>
<p><i>Key words:</i> Urinary Tract Infection; Escherichia coli; Quinolones; Bacterial Resistance.</p>	<p style="text-align: center;">ABSTRACT</p> <p>Bacteria become resistant to antibiotics due to mixed treatment, bringing consequences for the health of the population, such as an increase in mortality rates or the development of sequelae, in addition to promoting an increase in the cost of treatments, either due to the increasingly high cost of drugs. or the need for a longer hospital stay, showing all its potential to generate extreme social, medical and public health problems. Thus, we found that bacterial resistance is becoming a serious problem all over the world, which must be fought and faced on several fronts. Likewise, the large increase in the use of quinolone antibiotics, self-medication and the use of injected drugs often indiscriminately explain the increase in bacteria resistant to these drugs. This is a bibliographical, cross-sectional, exploratory, descriptive research with a qualitative approach. This time, this research aimed to evaluate the current resistance to quinolones by the bacteria <i>Escherichia coli</i> in cases of urinary tract infection and which are the most effective antibacterials at the moment.</p>

¹Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria;

²Docente do Centro Universitário Santa Maria;

³Docente do Centro Universitário Santa Maria;

⁴Docente do Centro Universitário Santa Maria;

1. INTRODUÇÃO

Infecção do Trato Urinário ou ITU seria a colonização bacteriana da urina, levando a infecção das estruturas do aparelho urinário, podendo acometer dos rins à uretra, devendo ser dada atenção especial para mulheres jovens, crianças e idosos. Já outras situações como doenças sexualmente transmissíveis ou tuberculose, não entrariam nessa ideia inicial de infecção urinária por apresentarem características próprias. A ITU pode ser aguda ou recorrente, pode evoluir para uma pielonefrite, e em seguida para uma sepse, portanto se trata de uma afecção que merece toda atenção. Pode ocorrer na forma de recidiva (recorrência da infecção urinária pelo mesmo patógeno nas 3 semanas seguintes a terapêutica), mas também pode acontecer na forma de reinfecção (uma nova infecção, por novas cepas, após a cura de uma recente infecção anterior), sendo causada, principalmente pela *Escherichia coli*, que seria o patógeno de maior prevalência (JÚNIOR; ZERATTI FILHO; REIS, 2010).

Pode apresentar manifestações clínicas como disúria, polaciúria, odor fétido, desconforto em região suprapúbica, dor abdominal em flanco, febre pouco elevada, ou um quadro mais inespecífico, que ocorreria principalmente em recém-nascidos e crianças no primeiro ano de vida, ou até mesmo pacientes assintomáticos. Quadro parecido seria encontrado também em mulheres jovens, mas no caso dessa já ter iniciado a vida sexual, devemos pensar em diagnóstico diferencial para uretrite por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* e infecções e vulvovaginites por *Candida sp* ou *Trichomonas vaginalis* (RIELLA, 2018).

A conduta dessa afecção é baseada no uso de antibacterianos, como os derivados de quinolonas e fluoroquinolonas. O grande aumento do uso de antibióticos quinolonas, a automedicação e a utilização incorreta desses fármacos, muitas vezes de forma indiscriminada explicam o aumento de bactérias resistentes a estes medicamentos. As bactérias tomam-se resistentes aos antibióticos por alguns mecanismos, como as mutações genéticas e de cromossomos, o desenvolvimento da habilidade de produzir bombas de resistências a múltiplos fármacos (MDR) e a degradação do antibacteriano por meio de enzimas (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Além do óbvio aumento nos índices de mortalidade ou desenvolvimento de sequelas, a resistência bacteriana poderá promover aumento de custo dos tratamentos, seja pelo cada vez mais alto valor dos fármacos ou pela necessidade de tempo mais prolongado de internação hospitalar, mostrando todo seu potencial para geração de extremos problemas sociais, econômicos e de saúde para o paciente. Assim, constatamos que a resistência bacteriana está se tornando um grave problema de saúde pública em todo o mundo, devendo ser combatido e enfrentado sob diversas frentes (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Trata-se de uma pesquisa básica, observacional, transversal, sendo ainda quantitativa do tipo analítico-descritiva pelo seu caráter investigativo e exploratório dos dados levantados mediante revisão bibliográfica. Assim, este trabalho visa dar sua contribuição, seja ao meio acadêmico ou em aplicações

práticas posteriores que venham a desenvolver tecnologias que tragam saúde ou facilidade as vidas das pessoas. A finalidade descritiva do trabalho tem por intuito a observação, registro e descrição das propriedades de um evento em questão concretizado em uma amostra populacional.

2. DESENVOLVIMENTO

Infecção urinária e suas características clínicas

Infecção urinária seria a colonização bacteriana da urina, levando a infecção das estruturas do aparelho urinário, podendo acometer do parênquima renal à uretra, sendo considerada uma doença de mulheres jovens, crianças e idosos. Arranjos adjacentes, como próstata, epidídimos e vesículas seminais, também podem ser acometidos, englobando aí a definição de ITU ou infecção do trato urinário. Já outras situações como doenças sexualmente transmissíveis ou tuberculose, não entram nessa ideia de infecção urinária por apresentarem características peculiares em relação ao conceito construído aqui (JÚNIOR; ZERATTI FILHO; REIS, 2010).

A ITU pode ser aguda ou recorrente. Será considerada recorrente quando se ocorrem mais de três episódios no intervalo de 1 ano. Já pielonefrite, trata-se de infecção alta, ou seja, quando são acometidos rins e pelve renal, e a cistite, no caso da bexiga ser o órgão acometido. Vale destacar também o conceito de reinfecção, que é usado quando o caso acontece, após uma aparente cura, por outras cepas. Já recidiva seria definida como a recorrência da infecção urinária pelo mesmo patógeno nas 3 semanas seguintes à terapêutica, sendo, para essa confirmação, necessárias culturas anteriores, durante e após o tratamento (RIELLA, 2018).

A ITU pode ter diversas apresentações, dependendo da região acometida do trato urinário, com a gravidade sendo bastante variável, abarcando quadros assintomáticos, que seria a bacteriúria assintomática, até mesmo graves septicemias. Em outros momentos podemos ter também graves infecções, em que o quadro clínico acaba por não demonstrar a seriedade da situação, ocorrendo principalmente no público infantil de até dois anos, grávidas e idosos. A ITU mais simples é chamada de não complicada, que seria a cistite aguda, já afecções que debilitam o quadro geral do paciente seriam classificadas como complicadas, que seriam as pielonefrites. Variadas situações clínicas podem estar relacionadas à ITU ou simular sua apresentação, como tumores de próstata ou bexiga, litíase, quimioterapia, radioterapia na região pélvica, lúpus sistêmicos, entre outras (JÚNIOR; ZERATTI FILHO; REIS, 2010).

Uma série de fatores pode influenciar as manifestações clínicas, como a região do trato urinário acometida, o tipo do patógeno, alterações fisiopatológicas, o perfil do paciente, além da própria resposta gerada pelo seu organismo (RIELLA, 2018).

Recém-nascidos ou aquelas crianças no primeiro ano de vida apresentarão quadro quase sempre inespecífico para ITU, como febre, falta de ganho de peso, apatia, palidez, irritabilidade e inapetência. Devido esse quadro, será um paciente de difícil diagnóstico, apresentando risco elevado de desenvolver sequelas,

principalmente danos renais quase sempre sem possibilidade de reversão (RIELLA, 2018).

Disúria, polaciúria, odor fétido, desconforto em região suprapúbica, dor abdominal em flanco, febre pouco elevada, representariam já um quadro mais específico, sendo encontrado em crianças maiores. Quadro parecido seria encontrado também em mulheres jovens, mas no caso dessa já ter iniciado a vida sexual, devemos pensar em diagnóstico diferencial para uretrite por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* e infecções e vulvovaginites por *Candida sp* ou *Trichomonas vaginalis* (RIELLA, 2018).

Já na pielonefrite, o quadro vem a variar de discreto até uma sepse, podendo apresentar sintomas como alta hipertermia, náuseas, tremores, irritabilidade, queda do estado geral e dor lombar uni ou bilateral (Giordano positivo). Infecções do trato urinário acontecem de forma rara em homens com menos de 50 anos, em que não houve instrumentação do trato urinário ou afecção de próstata, com apresentação clínica parecida ao da mulher jovem com cistite (RIELLA, 2018).

Epidemiologia da ITU

A prevalência da infecção do trato urinário é bem diversificada, baseando-se principalmente por fatores como sexo e faixa etária. Variações urológicas, como malformações, que se associam à esse tipo de infecção, além de outras situações, como o reflexo vesicoureteral, ilustram bem casos de ITU na infância. Já nos adultos, como em mulheres em início da atividade sexual, ou por variações do pH vaginal, vaginites bacterianas ou insuficiência de lactobacilos vaginais, poderemos encontrar casos de infecção do trato urinário relacionados (JÚNIOR; ZERATTI FILHO; REIS, 2010).

Em jovens, a frequência é maior nas mulheres, em torno de 20 a 30 vezes mais do que no homem. No público masculino, é mais comum em extremos de idade, já no feminino, aumenta com a idade (RIELLA, 2018).

Já a bacteriúria assintomática aconteceria em 1 a 2% dos recém-nascidos, com maior acometimento de meninos, assim como maior risco para não circuncidados, mas depois do primeiro ano de vida, as infecções urinárias seriam mais frequentes no sexo feminino, em torno de 1,2%, acometendo, principalmente, as de 5 a 18 anos, e no masculino seria de 0,03%. Teríamos também em torno de 5% de frequência cumulativa de bacteriúria assintomática em mulheres jovens, aumentando 1% a cada década, com picos quando se inicia a atividade sexual e no momento da gravidez (2 a 6%), sendo prevalente em torno de 3 a 7%, a partir dos 16 anos. Apresenta bem menos frequência em homens, em torno de 0,008%. Já nos pacientes idosos (em ambos os sexos), a bacteriúria assintomática ainda volta a ser mais comum, 5,4 a 43% no feminino e 1,5 a 21% no masculino. Valendo destacar ainda que a menarca não apresenta influência (RIELLA, 2018).

No período gestacional acontecem alterações na anatomia e fisiologia do aparelho urinário que podem trazer uma maior incidência de bacteriúria, como já falado, além de um maior risco de complicação por pielonefrite, sendo essas complicações mais frequentes de ocorrer por volta do terceiro trimestre da

gestação, com a 16ª semana o momento mais propício para checagem de bacteriúria. Das afecções relacionadas, a principal seria o diabetes, que possui a maior incidência relacionada a ITU, em torno de 20%. Com relação a pielonefrite, não é incomum, no paciente diabético, evoluir para abscesso renal/perirrenal. Também não é rara a ocorrência de ITU por iatrogenia, por sondagem vesical, por exemplo (JÚNIOR; ZERATTI FILHO; REIS, 2010).

Nos idosos, teremos uma maior fragilidade do sistema imune, normal para a idade, além de alterações anatomofisiológicas do aparelho urinário, como afecções obstrutivas nos homens devido à hiperplasia prostática, o que acarretará uma maior incidência de ITU nessa parcela da população (JÚNIOR; ZERATTI FILHO; REIS, 2010).

Características etiopatogênicas

A ITU pode ser causada por uma grande variação de agentes, sejam eles bactérias, fungos, vírus ou até mesmo alguns tipos de parasitas. Mas a *Escherichia coli*, bactéria gramnegativa, seria o agente de maior prevalência (79%), seguida do *Staphylococcus saprophyticus* (11%), com a infecção do trato urinário desenvolvendo-se basicamente de forma ascendente, em função do desequilíbrio entre a virulência bacteriana e as formas de defesa naturais do nosso organismo. A mucosa vesical, por exemplo, é rica em mucina, o que dificulta a aderência bacteriana, porém alguns fatores podem alterar a existência dessa substância, mudando a defesa natural. A hidratação é outro ponto a se destacar, uma vez que um adequado fluxo urinário seria também um fator de defesa, constituindo um mecanismo vesical antibacteriano próprio (JÚNIOR; ZERATTI FILHO; REIS, 2010). Portanto, a interação que ocorre entre o agente infeccioso e as propriedades do epitélio urinário ajuda a entender as bases fisiopatológicas da ITU. As próprias bactérias de origem da microbiota fecal podem apresentar propriedades que tornem possíveis a adesão, o desenvolvimento e o escape às defesas do hospedeiro, vindo a causar a infecção do trato urinário (RIELLA, 2018).

A *Escherichia coli* é a mais conhecida e de maior importância do gênero *Escherichia*, sendo associada a uma diversidade de afecções, como gastroenterite, ITU e meningite. Trata-se de um bacilo gram-negativo, anaeróbio facultativo, fermentador. A maioria das infecções é endógena (microbiota própria do paciente), mas os agentes que causam gastroenterite são geralmente adquiridos de forma exógena. Pode ser um patógeno oportunista como em casos de perfuração do intestino, mas a maioria dos tipos de *E. Coli* que causam afecções gastro ou extraintestinais desenvolveu fatores de virulência específicos, dando início a variados mecanismos de resistência bacteriana (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

Portanto, a maior parte das cepas da *E. coli* não é patogênica, sendo colonizadoras naturais da microbiota entérica do corpo humano, e mesmo que não sejam representantes dos principais agentes patogênicos relacionados a infecções alimentares, podem provocar quadros graves, que muitas vezes precisarão de atendimento em serviços de urgência, ocasionando doenças diarreicas, por exemplo, que podem colocar em risco a saúde ou qualidade de vida desses pacientes (MADIGAN *et al.*, 2016).

Diagnóstico e tratamento da ITU

O diagnóstico de infecção do trato urinário é feito por meio de exame laboratorial, sendo a cultura quantitativa de urina o método de escolha, com um resultado “positivo” sendo aquele em que há a evidência de no mínimo 100 mil colônias/ml na urina ou 100.000 UFC/ml. Porém, este critério possui especificidade alta e sensibilidade baixa, já que em uroculturas de mulheres portadoras de cistite aguda poderemos encontrar valores de 100 a 10 mil colônias/ml, assim, devemos associar esses valores a uma apresentação clínica chamativa para fecharmos diagnóstico. Vale destacar também outras situações, como bacteriúria assintomática em idosos, além ainda de apresentações clínicas duvidosas em crianças com idade inferior a dois anos, mostrando a relevância de não dar unicamente importância ao resultado laboratorial ou apenas a clínica, mas associá-los de uma forma que um complemente o outro (JÚNIOR; ZERATTI FILHO; REIS, 2010).

Ficou definido, então, a partir de 1982, que em mulheres jovens sintomáticas com leucocitúria e com a contagem ≥ 100 UFC/ml poderíamos dar o diagnóstico de infecção do trato urinário, com a Infectious Diseases Society of America (IDSA) ainda estabelecendo que ao se encontrar 1000 UFC/ml pode ser dado diagnóstico de cistite e 100.000 UFC/ml para a pielonefrite. Contagem ≥ 1000 UFC/ml de urina pode-se pensar em cistite, no caso de homens, uma vez que estes apresentam baixos índices de contaminação (RIELLA, 2018).

Para fechar um diagnóstico definitivo, precisamos de uma amostra da urina positiva na urocultura, onde foi feita uma coleta que segue de forma rigorosa os protocolos de contaminação, isso tudo compatível a uma clínica adequada, exame microscópico de urina positivo, em associação às tiras reativas. Vale destacar ainda que a rotina da ultrassonografia associada anamnese e exame físico adequados naqueles com ITU grave, poderá ajudar a distinguir, no serviço de emergência, a infecção do trato urinário complicada da não complicada, orientando para a melhor forma de tratamento possível (RIELLA, 2018).

Para que aconteça o extermínio da bactéria, precisamos conhecer a epidemiologia e entender os fatores relacionados, como o perfil do paciente, natureza do agente etiológico, conhecimento da história natural e os fármacos mais indicados, compreendendo as implicações da sua atuação no andamento do caso, sendo, no momento, as quinolonas os principais agentes usados na terapêutica da infecção urinária, destacando-se ciprofloxacina e norfloxacina (JÚNIOR; ZERATTI FILHO; REIS, 2010).

Na cistite aguda não complicada na mulher jovem, está bem definido que 3 dias são suficientes para erradicar a bacteriúria, com um tratamento empírico podendo se basear em fármacos como nitrofurantoína, cefalexina, fosfomicina, amoxicilina-clavulanato e sulfametoxazol-trimetoprima. Com relação a esse último medicamento, devemos sempre observar testes de sensibilidade locais, e uma vez que indicarem resistência superior a 20% não seria interessante o seu uso. De acordo com a Food and Drug Administration (FDA), as fluoroquinolonas devem ser deixadas como última opção terapêutica, sendo usada em casos mais graves,

devido efeitos adversos cumulativos que podem afetar músculos, articulações, tendões e sistema nervoso central e periférico, existindo inclusive o receio de possível resistência a esta classe de antibacterianos (RIELLA, 2018).

O uso de antibióticos que tenham boa atuação no trato urinário é útil também em procedimentos urológicos considerados invasivos, como cistoscopias, dilatação uretral, exames urodinâmicos entre outros. Já no caso das pielonefrites, que seriam apresentações clínicas mais graves, requerendo, em algumas circunstâncias, internação hospitalar, terão grande importância as quinolonas difloradas endovenosas, por serem antibacterianos mais “potentes”, além de que a via parenteral poderá simplificar o tratamento, com ótimos resultados, sem que ocorram problemas por falta ou incorreta adesão do paciente, por exemplo. Em casos como de gestação, ou crianças até dois anos, diabéticos e idosos, pode existir necessidade de terapêutica mais agressiva, associada a hidratação parenteral, além de eventuais procedimentos cirúrgicos para resolução de complicações, como abscessos (JÚNIOR; ZERATTI FILHO; REIS, 2010).

Na criança, infecções urinárias sintomáticas não complicadas podem ser tratadas com medicação oral. Os fármacos de escolha seriam a cefalexina, ácido nalidíxico (está de saída do mercado), cefadroxila, nitrofurantoína, amoxicilina-clavulanato, sendo usados por 3 dias. Essa seria a sequência de escolha (RIELLA, 2018).

Nas mulheres e meninas de boa saúde, em torno de 80% dos casos de cistite recorrente são por reinfecções, sendo grande parte pela mesma bactéria, devido a alto grau de persistência na microbiota fecal. A ITU recorrente seria, então, tratada da mesma forma que os episódios isolados, cabendo a decisão de indicar ou não profilaxia com antibacterianos ao médico, valendo destacar que deve ser ouvida a opinião do paciente, uma vez que a morbidade, a impossibilidade de se manter razoável qualidade de vida e independência de atividades diárias devem ser levadas em conta. Levando-se em conta o número de recorrências, quando há mais de três episódios ao ano, geralmente, pode-se realizar a profilaxia. Pode ser indicado ainda para mulheres na menopausa, o uso de estrógeno, uma vez que este promoveria a normalização da flora vaginal, diminuindo a recorrência dos casos de infecção urinária. Teremos uma indicação de cura com uma urocultura negativa e/ou urinálise normalizada, durante ou logo em seguida ao fim da terapêutica (RIELLA, 2018).

Um número crescente de resistência de *E. coli* às quinolonas tem sido largamente visualizado, trazendo dificuldades à terapia empírica, e mesmo nessa situação, percebe-se uma tendência de preferência dos profissionais médicos por agentes de amplo espectro em detrimento, muitas vezes, dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos (DE SOUSA BARBOSA *et al.*, 2022).

As quinolonas como opção de tratamento

As fluoroquinolonas penetram os agentes bacterianos através das porinas, canais proteicos da membrana externa, são bactericidas e com efeito concentração-dependente. Sua atuação bactericida se torna mais incisiva quando temos cerca de 30 vezes a concentração mínima para inibição. Fármacos mais novos

como, levofloxacino e moxifloxacino, também apresentam razoável atividade contra alguns gram-positivos, como o *Streptococcus pneumoniae* (CLARK *et al.*, 2013).

Apresentam atuação contra variadas gram-positivas e gram-negativas, atuando no bloqueio da produção de DNA do agente bacteriano ao inibir a enzima topoisomerase II (DNA girase, que promove o relaxamento do DNA positivamente superespiralado para que ocorra transcrição e replicação) e a topoisomerase IV, que atua na separação do DNA cromossômial durante a divisão celular (KATZUNG; TREVOR, 2017).

O ácido nalidíxico está entre as primeiras quinolonas. Elas não atingiam níveis sistêmicos ideais para a terapêutica antibacteriana e por isso eram usadas mais, apenas, no tratamento de infecções do trato urinário inferior. Já derivados fluorados, como ciprofloxacino e levofloxacino apresentavam melhores níveis bactericidas no sangue e nos tecidos. Assim, de início, as quinolonas tiveram seu desenvolvimento pela sua ótima ação contra gram-negativos, porém não tão efetiva ação contra gram-positivos, mas agentes mais novos, concebidos mais recentemente, já possuem melhor atividade contra esses patógenos. Essas diferentes capacidades contra gram-negativo ou gram-positivo é usada para se fazer classificações com relação a cada tipo, por exemplo, o ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino formam, pelas suas semelhanças, um segundo grupo de antibióticos que possuem grande ação contra gramnegativo e moderada contra bactérias gram-positivas. Poderíamos ainda formar um terceiro grupo com o gatifloxacino, gemifloxacino e moxifloxacino que apresentam atividade melhorada contra bactérias gram-positivas, como *S. Pneumoniae* e alguns estafilococos (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Portanto, as quinolonas mais novas são mais desenvolvidas, possuem um espectro antimicrobiano bem mais amplo, são mais potentes e mais seguras, mas infelizmente, a prática do uso em excesso desses fármacos vem levando ao surgimento de resistência bacteriana, levando a dúvidas e preocupações quanto ao futuro dos tratamentos que fazem uso desses antibacterianos (CLARK *et al.*, 2013).

Hoje, no entanto, o uso empírico das quinolonas deve ficar reservado apenas para casos mais graves, pelo grande risco de indução a resistência (DE SOUSA BARBOSA *et al.*, 2022).

Quinolonas e a resistência bacteriana

O uso disseminado de antibióticos sem uma análise ou pré-avaliação acaba levando as bactérias a desenvolverem defesas contra esses fármacos, que seria a conhecida resistência bacteriana, por isso, atualmente, o monitoramento dessa resistência, procurando entender o perfil dos patógenos e sua sensibilidade levam a uma terapêutica mais eficaz e correta no sentido de se desviar da rota da resistência e do surgimento das faladas “superbactérias” (OLIVEIRA *et al.*, 2014). Valendo destacar ainda que agentes bacterianos expostos a quinolonas podem sobreviver sem que para isso ocorram modificações genéticas. Isso ocorre por meio de mecanismos internos de regulação, como as bombas de efluxo de antimicrobianos (MENDES *et al.*, 2014).

Alguns patógenos bacterianos possuem uma resistência natural à determinado antibiótico, por
INTESA, v. 17, n. 1, p. 792-802, jan-jun, 2023.

exemplo, devido a não existência de sítio específico para que o antimicrobiano possa atuar, sendo essas as chamadas resistências intrínsecas, mas, como já dito, também existe a resistência adquirida, onde um agente bacteriano, antes sensível a certo antibiótico, venha a desenvolver resistência a esse fármaco devido a uma variação genética que trouxe ao patógeno um mecanismo adaptativo (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Já quando falamos de resistência às quinolonas pela *Escherichia coli* nas infecções do trato urinário, uma patologia frequente, como citado já, sendo vista como a segunda infecção mais comum que afeta o organismo humano, perdendo apenas para as infecções respiratórias, observamos aumento da resistência ao longo dos últimos anos, que é mais incidente em mulheres e em maiores de 65 anos, com esses fármacos atingindo níveis próximos do limiar permitido para seu uso empírico, e com a idade e o gênero mostrando-se fatores importantes na antibioticorresistência. A resistência às fluorquinolonas são mais elevadas em países em desenvolvimento e isso se daria, principalmente, em função da utilização de quinolonas de menor potência, como o ácido nalidíxico (1ª geração), ou ainda pelo uso de esquemas incompletos de compostos de maior potência, como o ciproloxacino. Já em países de maior desenvolvimento, o aumento de resistência estaria associado também ao crescimento no consumo geral dessa classe de fármacos e ao amplo uso de catéter vesical (SILVA *et al.*, 2017).

Essa resistência sofre ainda influência de muitos fatores que podem levar até mesmo a disparidades em resultados de testes de sensibilidade aos antimicrobianos, fatores esses como a regionalidade e questões geográficas, com algumas localidades citando, inclusive, uma maior prevalência de *Klebsiella pneumoniae*, por exemplo, em detrimento da *Escherichia coli* propriamente dita, além da própria cultura dos profissionais médicos locais, e da disponibilidade do antibiograma, que poderia permitir um tratamento e conduta mais direcionados e menos empírico (MOTA; OLIVEIRA; SOUTO, 2018).

Entre as quinolonas, podemos citar a norfloxacin e ciprofloxacina como as que mais vem perdendo ação nos últimos anos, com estudos, inclusive, das décadas de 80 e 90 já apontando nessa direção (LOPES *et al.*, 1998). As informações encontradas, hoje, indicam altas taxas de resistência bacteriana a esses fármacos, dependendo da região, e que a conduta empírica adotada por grande parte dos profissionais médicos está indo contra esse perfil de resistência, seja pela imperícia, pela especificidade da localidade ou mesmo pela falta de teste de sensibilidade ao antimicrobianos em regiões de recursos mais escassos (FERREIRA *et al.*, 2017).

Todos esses achados mostram a urgência da situação no contexto da *E. coli* resistente as fluorquinolonas, em especial a ciprofloxacina, e alertam para a importância da revisão regular dos protocolos de conduta frente a casos de infecção do trato urinário, além do monitoramento da resistência bacteriana no que diz respeito aos agentes de relevância clínica citados. Para ilustrar toda essa urgência, basta a ousadia desta publicação para citar a existência da resistência a outras classes de fármacos também muito conhecidos e utilizados na prática médica, como os β -lactâmicos, entre eles a ampicilina e a amoxicilina, principalmente, inclusive com as variações geográficas e de regionalidade citadas, tomando urgente sua monitorização regular (DE SOUSA BARBOSA *et al.*, 2022). Todas essas circunstâncias apenas ratificam a urgência do uso correto

desses fármacos e da realização de testes de sensibilidade aos antimicrobianos no momento do enfrentamento da infecção bacteriana.

Uma estimativa da OMS ainda aponta que em 2050, a resistência bacteriana será a principal causa de morte, assim, medidas de contenção do uso indiscriminado de antibacterianos devem ser colocadas em prática urgentemente, além da promoção da conscientização e educação em saúde sobre a importância do tema (FERREIRA; OLIVEIRA, 2021).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ante o exposto, percebe-se que O surgimento das bactérias resistentes a antimicrobianos pode ser visto como uma consequência previsível do processo evolutivo, da adaptação ao meio que passa por transformação, e no caso E. Coli não é diferente, uma vez que em um curto espaço de tempo, questão de horas, muitas gerações surgem de uma única bactéria, ou seja, muitas são as possibilidades para uma variabilidade genética que venha a trazer uma adaptação evolutiva.

Desta feita, cabe ressaltar que o uso indiscriminado dos antimicrobianos é considerado o maior responsável pelo desenvolvimento da resistência bacteriana. Sendo assim, é indispensável a adoção de medidas de contenção do uso indiscriminado de antibacterianos, bem como, a promoção da conscientização e educação em saúde sobre a importância do tema.

REFERÊNCIAS

CLARK, M. A. *et al.* **Farmacologia ilustrada**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2013.

DE NORONHA BIESDORF, Venicius Leonidas *et al.* **Perfil de resistência da Escherichia coli em uroculturas em 2020 em Cascavel/PR**. Research, Society and Development, v. 11, n. 3, p. e32611326643-e32611326643, 2022.

DE SOUSA BARBOSA, Edinelson *et al.* **Prevalência e perfil de resistência da Escherichia coli isolada de infecções do trato urinário**. Research, Society and Development, v. 11, n. 1, p. e0611124280-e0611124280, 2022.

FERREIRA, B. L. S.; OLIVEIRA, T. C. de. **Resistência bacteriana e sua relação com o consumo incorreto de antibióticos**. Revista Multidisciplinar em Saúde, v. 2, n. 2, p. 48-48, 2021.

FERREIRA, Vanessa Machado *et al.* **Infecções comunitárias do trato urinário em Divinópolis, MG: avaliação do perfil de resistência bacteriana e do manejo clínico**. Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, v. 12, n. 39, p. 1-13, 2017.

JÚNIOR, N.; ZERATTI FILHO, A.; REIS, B. R. **Urologia fundamental**. São Paulo: Planmark, 2010.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13ª ed. Porto Alegre: McGraw Hill Brasil, 2017.

LOPES, A. A. *et al.* **Aumento da frequência de resistência à norfloxacina e ciprofloxacina em bactérias isoladas em uroculturas.** Revista da Associação Médica Brasileira, v. 44, p. 196-200, 1998.

MADIGAN, M. T. *et al.* **Microbiologia de Brock.** 14ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2016.

MENDES, A. N. *et al.* **Incidência de Escherichia coli resistentes à quinolonas em infecções do trato urinário.** Boletim Informativo Geum, v. 5, n. 3, p. 52, 2014.

MOTA, Fernanda Soares; OLIVEIRA, Heloisa Aquino de; SOUTO, Renata Carneiro Ferreira. **Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva.** RBAC, v. 50, n. 3, p. 270-277, 2018.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiología médica.** Elsevier Health Sciences, 2017.

OLIVEIRA, A. L. D. *et al.* **Mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos na infecção urinária.** Revista UNINGÁ Review, v. 20, n. 3, 2014.

RIELLA, M. C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos.** 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

SILVA, F. C. DA; COSTA, G. S.; GRILO, J. H. R.; MICHEL E SILVA, B. **Análise da resistência às quinolonas e sulfametoxazol-trimetoprim em uroculturas positivas para Escherichia coli em infecções do trato urinário comunitárias no período de 2010 a 2014 em Itajubá – MG.** Revista Ciências em Saúde, v. 7, n. 1, p. 2-8, 31 mar. 2017.