

ARTICOLO ORIGINALE

SILVA, Ítalo Fernando Penha da ^[1], SERRUYA JÚNIOR, José Maria Henriques ^[2], GÓES, Tayonara Borges Gonçalves ^[3], NORONHA, Bruno Gomes de ^[4], DIAS, Cláudio Alberto Gellis de Mattos ^[5], DENDASCK, Carla Viana ^[6], OLIVEIRA, Euzébio de ^[7], FECURY, Amanda Alves ^[8]

SILVA, Ítalo Fernando Penha da. Et. Profilo di sensibilità antimicrobica di Uropathogens in un laboratorio Macapá, Amapá, Amazzonia brasiliana. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Anno 06, Ed. 02, Vol. 04, pp. 81-102. febbraio 2020. ISSN: 2448-0959, Link di accesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/salute/sensibilita-antimicrobica>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/salute/sensibilita-antimicrobica

Contents

- RIEPILOGO
- INTRODUZIONE
- GOL
- METODOLOGIA
- RISULTATI
- DISCUSSIONE
- CONCLUSIONI
- RIFERIMENTI

RIEPILOGO

Le infezioni del tratto urinario (UTI) rappresentano un problema di salute in tutto il mondo. La resistenza microbica, a causa della pressione antibiotica selettiva, ha un'influenza diretta sull'evoluzione e l'impatto di queste infezioni. L'obiettivo di questo lavoro era identificare il profilo di suscettibilità antimicrobica degli uropatogeni isolati in campioni di urocultura da un laboratorio privato nella città di Macapá/AP. Si tratta di uno studio quantitativo, retrospettivo e trasversale, che utilizza una banca dati di laboratorio. I dati sono stati raccolti dai risultati delle uroculture con antibiogramma analizzate da gennaio a dicembre 2019. Il presente studio ha valutato 3.510 uroculture, effettuate durante il periodo di studio, di cui 1.269 con

una crescita batterica, pari al 36,15%. Tra i risultati positivi, abbiamo trovato il batterio *Escherichia coli* (66,59%), *Staphylococcus aureus* (32,62%), colonie miste di *E. coli* e *S. aureus* (0,47%), *Staphylococcus saprophyticus* (0,24%) e *Serratia marcescens* (0,08%). Il genere maschile era responsabile del 16,35% (n = 574) delle uroculture analizzate, mentre la popolazione femminile era dell'83,65% (n = 2936). Quando analizzavano la distribuzione dei batteri isolati per genere, i maschi erano considerati un fattore protettivo con il 42% in meno di possibilità di presentare batteri nelle urine. I batteri *E. coli* era l'agente patogeno predominante in queste infezioni in entrambi i sessi e in tutte le fasce d'età.

Parole chiave: Urocultura, Sensibilità, Resistenza, Antimicrobici, Antibiotici, Amazon.

INTRODUZIONE

Per infezione del tratto urinario (UTI) si intende la risposta infiammatoria nel tratto urinario (uretra, vescica, rene o prostata), determinata da un agente microbico (batteri e/o virus e/o funghi e/o parassiti) con manifestazioni cliniche che vanno dalla batteriuria asintomatica allo shock settico. Il tipo di IT può essere classificato attraverso la sua posizione anatomica: alto o basso, sintomatico o asintomatico, complicato o semplice, ricorrente o sporadico (JÚNOR *et al*; 2010).

Negli Stati Uniti, hanno tenuto circa il 2% delle consultazioni con i servizi di emergenza nel 2014, per un totale di 2,3 milioni di persone (WIJTING, 2019). In Brasile, le ITU sono considerate le infezioni batteriche più comuni, responsabili di 80 consultazioni cliniche su 1.000 e possono avere particolarità tra i sessi (OLIVEIRA; SANTOS, 2018). Si stima che quasi la metà delle donne sperimenterà almeno un episodio di cistite durante la loro vita e un terzo di loro prima dei 24 anni (EAU, 2018).

L'agente eziologico più comune sono i batteri Gram-negativi, con *Escherichia coli* che è il più frequente. Altri batteri coinvolti sono *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, Gruppo B streptococco e *Staphylococcus saprophyticus* (CUNHA *et al*, 2016).

La diagnosi di ITI viene effettuata sulla base dei segni clinici e dei sintomi presentati dal paziente e dell'analisi del campione di urina, confermando la presenza di leucociti e batteri

significativi (MARTINS *et al*, 2016). L'elevata incidenza di queste infezioni e la necessità di iniziare il trattamento prima che i risultati dei risultati microbiologici diventino disponibili spesso portano all'adozione di una terapia empirica (CUNHA *et al*, 2016).

Sebbene i benefici dell'uso di antibiotici siano chiari, il loro uso improprio o eccessivo ha contribuito al crescente problema della resistenza tra i batteri uropatogeni, che è una grave minaccia per la salute pubblica. Nei servizi di emergenza, il 20-50% degli antibiotici prescritti si è rivelato inutile o inappropriato (EAU, 2018). A differenza di altri farmaci, l'uso non gestito di antimicrobici ha un impatto negativo non solo sul paziente che li riceve, ma anche sull'ecosistema, quando si selezionano agenti patogeni multifarmaci resistenti (BRASIL, 2019).

Il Global Monitoring Report sulla resistenza agli antibiotici pubblicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dimostrato che una maggiore resistenza dei principali batteri alle cefalosporine e ai fluorochinoloni è un grave problema di salute in tutto il mondo (KANG *et al*, 2018).

Tutta questa esposizione aumenta il rischio di eventi avversi, interazioni farmacologiche indesiderate, acquisizione di infezioni concomitanti da parte di altri agenti patogeni multifarmaci resistenti, funghi e *Clostridium difficile*, oltre al significativo aumento dei costi di cura (diretti e indiretti) (BRASIL, 2019).

Studi nazionali e internazionali hanno mostrato una maggiore resistenza agli antimicrobici comunemente usati. Inoltre, la conoscenza del modello di resistenza degli uropatogeni è importante per guidare la scelta antimicrobica ideale nell'approccio iniziale del paziente, perché possono verificarsi variazioni nello spettro microbico e nei modelli di suscettibilità in diverse regioni e il precedente uso di antimicrobici è un importante predittore di resistenza (CUNHA *et al*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Tuttavia, studi nazionali e internazionali hanno dimostrato una crescente resistenza agli antimicrobici di uso comune, derivante da un cambiamento del profilo batterico, riflettendo direttamente sulla qualità delle cure fornite. Ciò ha portato a iniziative globali per la prevenzione e il controllo della resistenza microbica nei servizi sanitari al fine di dirigere strategie e azioni per rilevare, prevenire e controllare la diffusione di microrganismi resistenti

(BRASIL, 2019).

Tra queste misure, l'identificazione degli agenti patogeni più comuni nella comunità, nonché il loro profilo di sensibilità all'uso di antimicrobici, mira a garantire il massimo effetto farmacoterapico; ridurre il verificarsi di eventi avversi nei pazienti; prevenire la selezione e la diffusione di microrganismi resistenti e ridurre i costi di cura.

GOL

Identificare gli uropatogeni più frequenti nelle uroculture, nonché il loro profilo di sensibilità agli antibiotici nei pazienti ambulatoriali a Macapá, Amapá, Brasile, con l'obiettivo di migliorare l'efficacia nell'approccio iniziale al paziente.

METODOLOGIA

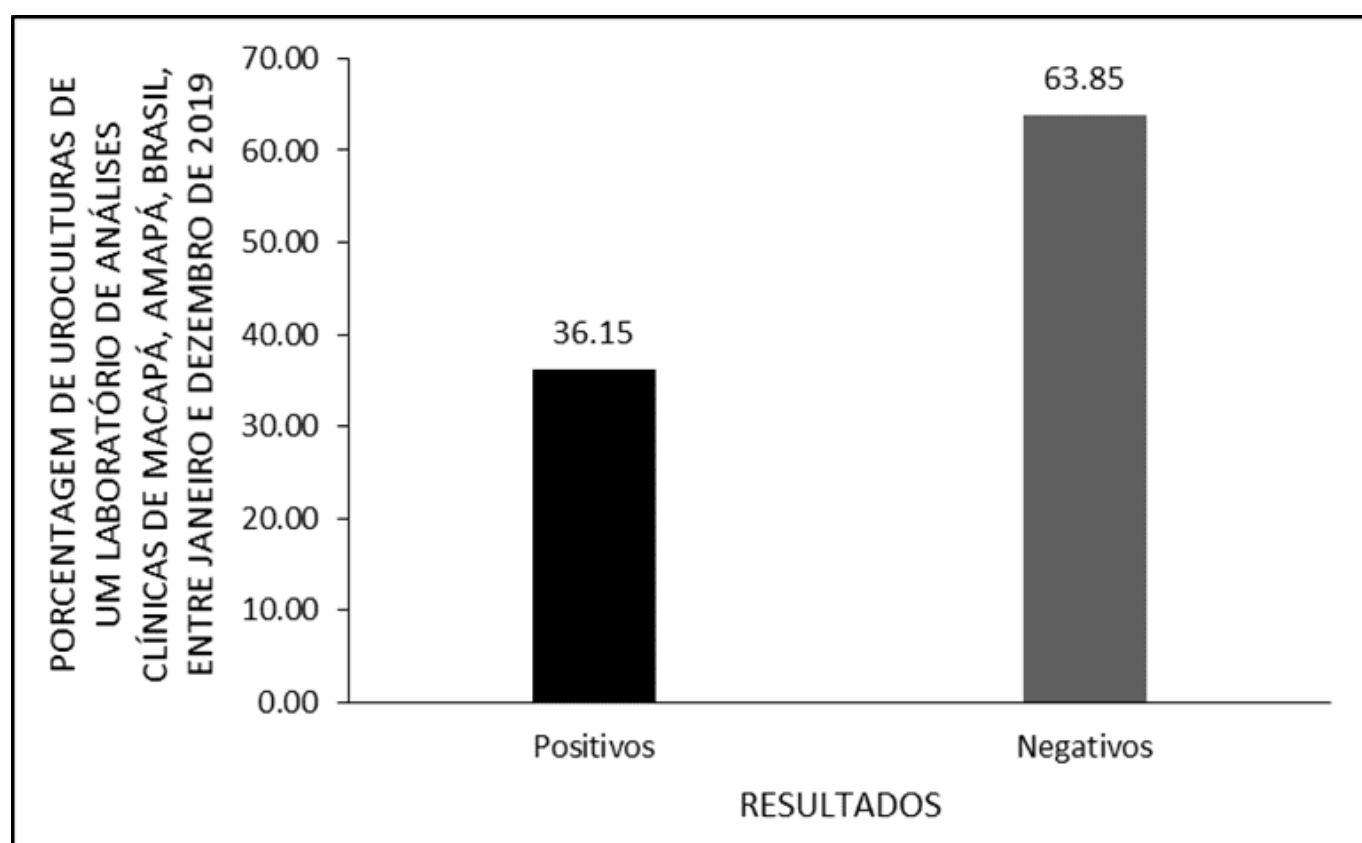
Si tratta di uno studio quantitativo, retrospettivo e trasversale. I dati dei pazienti che hanno analizzato l'urocoltura da gennaio 2019 a dicembre 2019 sono stati utilizzati presso il Laboratorio Medico Dr. Paulo J. Albuquerque, situato ad Avenida Leopoldo Machado, Centro, Macapá-AP, Brasile. I dati sono stati raccolti e organizzati a febbraio e marzo 2020 e corrispondono alla produzione di test con urocoltura e antibiogramma per la diagnosi dell'interfaccia utente. Le informazioni sono state ottenute attraverso la consultazione con la banca dati dei registri di prova del laboratorio, utilizzando i risultati delle uroculture della clinica ambulatoriale, del reparto o della comunità. Inizialmente, le informazioni sono state organizzate utilizzando Microsoft Excel 2010 ed è stata analizzata ed elaborata dallo strumento BIOESTAT 5.0. Nello studio sono stati inclusi i dati provenienti da pazienti di entrambi i sessi e di tutte le fasce d'età che hanno eseguito uroculture in questo laboratorio da gennaio 2019 a dicembre 2019.

Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Ricerca (CEP/UNIFAP) sotto registrazione n. 4.203.509 e i dati raccolti saranno utilizzati solo ai fini del presente studio, preservando l'anonimato della popolazione campione.

RISULTATI

Il presente studio ha valutato 3.510 uroculture, effettuate tra gennaio e dicembre 2019 in un laboratorio di analisi cliniche nella città di Macapá, Amapá, in Brasile, di cui 1.269 hanno avuto una crescita batterica, pari al 36,15% (Figura 1).

Figura1 Risultati delle uroculture da un laboratorio di analisi cliniche nella città di Macapá/AP, da gennaio a dicembre 2019.



Tra i risultati positivi, abbiamo trovato il batterio *Escherichia coli* (66,59%), *Staphylococcus aureus* (32,62%), colonie miste di *E. coli* e *S. aureus* (0,47%), *Staphylococcus saprophyticus* (0,24%) e *Serratia marcescens* (0,08%) 1.

Tabella 1. Batteri isolati nelle uroculture da un laboratorio di analisi cliniche nella città di Macapá/AP da gennaio a dicembre 2019.

Profilo di sensibilità antimicrobica di Uropathogens in un laboratorio
 Macapá, Amapá, Amazzonia brasiliana

Bactéria isolada	N	%
<i>E. coli</i>	845	66,59
<i>S. aureus</i>	414	32,62
<i>Colônia mista (E. coli/ S. aureus)</i>	6	0,47
<i>S. saprophyticus</i>	3	0,24
<i>S. marcescens</i>	1	0,08
Total	1269	100,00

Fonte: Dati degli autori

Il genere maschile era responsabile del 16,35% (n = 574) delle uroculture analizzate, mentre la popolazione femminile era dell'83,65% (n = 2936). Quando analizzavano la distribuzione dei batteri isolati per genere, i maschi erano considerati un fattore protettivo con il 42% in meno di possibilità di presentare batteri nelle urine (Odds Ratio = 0,58 [IC 0,480-0,716] $p < 0,05$) e le femmine hanno dimostrato di essere un fattore di rischio con 1,7 volte più possibilità di avere risultati positivi ($p < 0,05$). Tuttavia, non c'era alcuna associazione quando si confrontava il rischio di infezione specificamente da *E. coli* o *S. aureus* in ogni genere (OR = 0,765 [IC: 0,537-1,090] $p = 0,137$). I batteri *S. saprophyticus*, *S. marcescens* e colonie miste sono stati esclusi da questi calcoli, in quanto non rappresentavano un campione significativo.

L'età dei pazienti variava da 1 a 106 anni, l'età media nel campione studiato era di 41 anni e la mediana era di 39 anni. Inoltre, la popolazione con risultati positivi ha avuto un'età media e media superiore a quella della popolazione con risultato negativo, rispettivamente 42 e 38 anni. La distribuzione per classi d'età della popolazione studiata è stata descritta nella tabella 2.

Tabella 2. Distribuzione per età della popolazione studiata da un laboratorio di analisi nella città di Macapá/AP, da gennaio a dicembre 2019.

Idade	Positivos n (%)	Negativos n (%)
1 a 14	117 (3,33)	289 (8,23)
15 a 24	101 (2,88)	187 (5,33)
25 a 64	784 (22,34)	1502 (42,79)
≥ 65	266 (7,58)	263 (7,49)
Total	1269 (36,15)	2241 (63,85)

Fonte: Dati degli autori

Come mostrato nella tabella 3, la fascia d'età compresa tra i 25 e i 64 anni ha concentrato la maggior parte dei casi positivi con il 61,47% (n = 784) nella popolazione generale.

Tabella 3. Distribuzione dell'età nei pazienti secondo batteri isolati individualmente da un laboratorio di analisi nella città di Macapá /AP, da gennaio a dicembre 2019.

Idade	E. coli	S. aureus	Outros
1 a 14	87	29	1
15 a 24	61	41	-
25 a 64	502	278	4
> 64	195	66	5
Total	845	414	10

Fonte: Dati degli autori

Osservando ogni genere in isolamento, le donne sono state più colpite tra i 25 e i 64 anni (*E. coli* 62,7%; *S. aureus* 72,0%) mentre nei maschi, i pazienti anziani (> 64 anni) avevano un numero più elevato di casi (*E. coli* 46,7%; *S. aureus* 42,1%). Questi risultati hanno avuto rilevanza statistica ($p < 0,05$) e sono rappresentati nelle figure 2 e 3.

Figura 2. Distribuzione di campioni positivi per *E. per* sesso e fascia d'età.

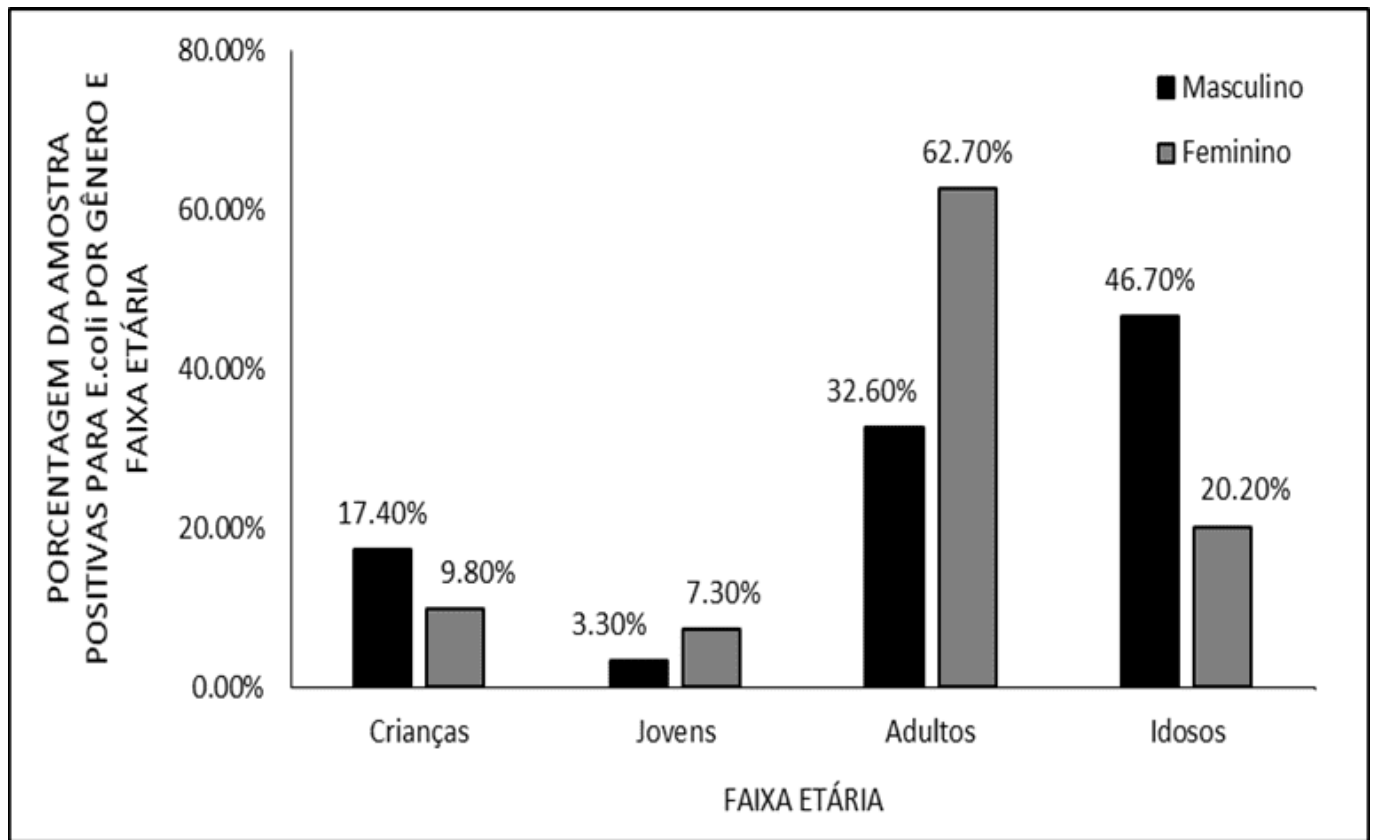
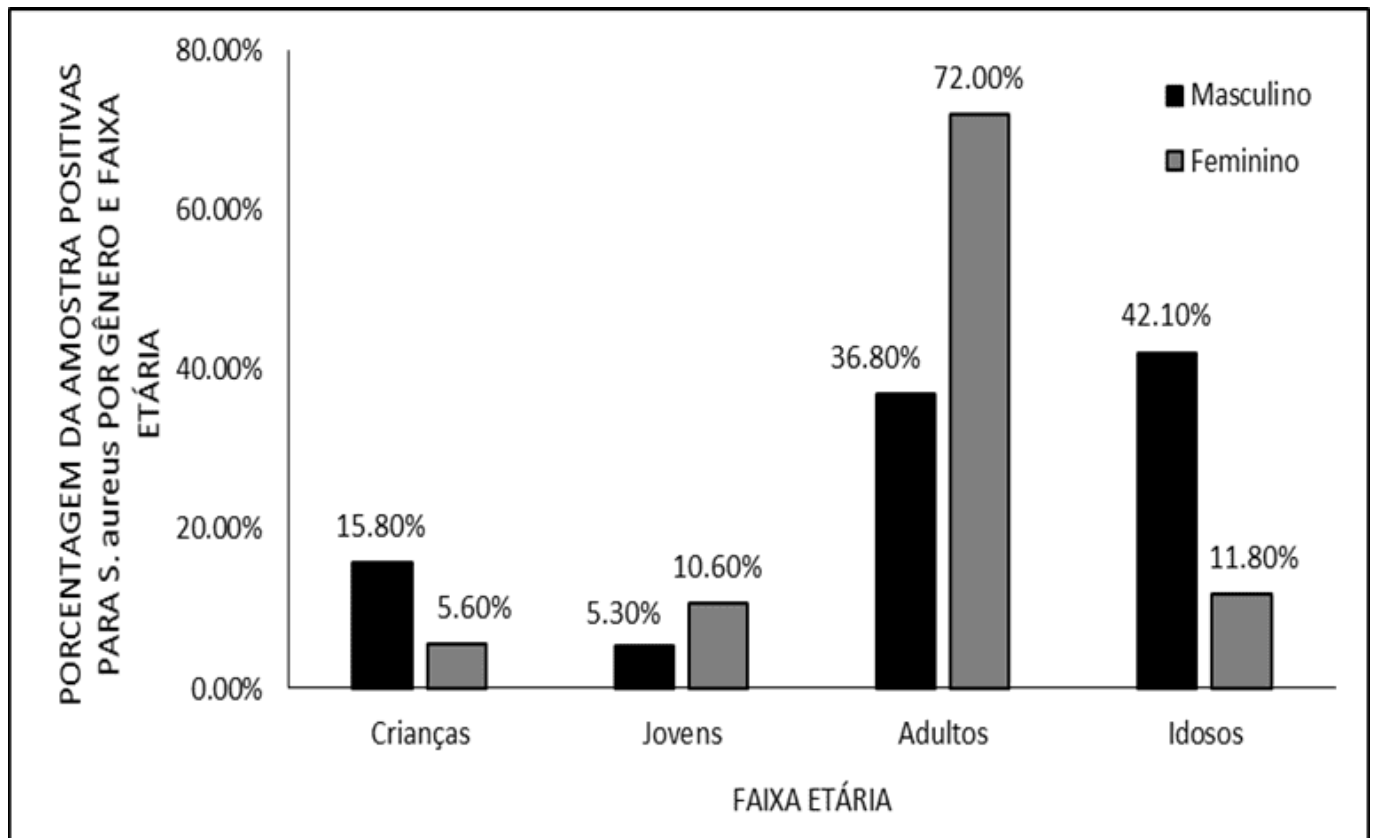


Figura 3. Distribuzione di campioni positivi per *S. aureus* per sesso e fascia d'età.

Perfil de sensibilidade antimicrobica di Uropathogens in un laboratorio
Macapá, Amapá, Amazonia brasiliana



Tra i risultati positivi per *E. coli* 20 antibiotici prevalenti nella pratica clinica, elencati nella tabella 4.

Tabella 4. Sensibilità antimicrobica e profilo di resistenza dei batteri *E. coli* (n = 845) in antibiogrammi da un laboratorio di analisi cliniche nella città di Macapá/AP

Perfil de sensibilidade antimicrobica de Uropathogens in un laboratorio Macapá, Amapá, Amazonia brasileira

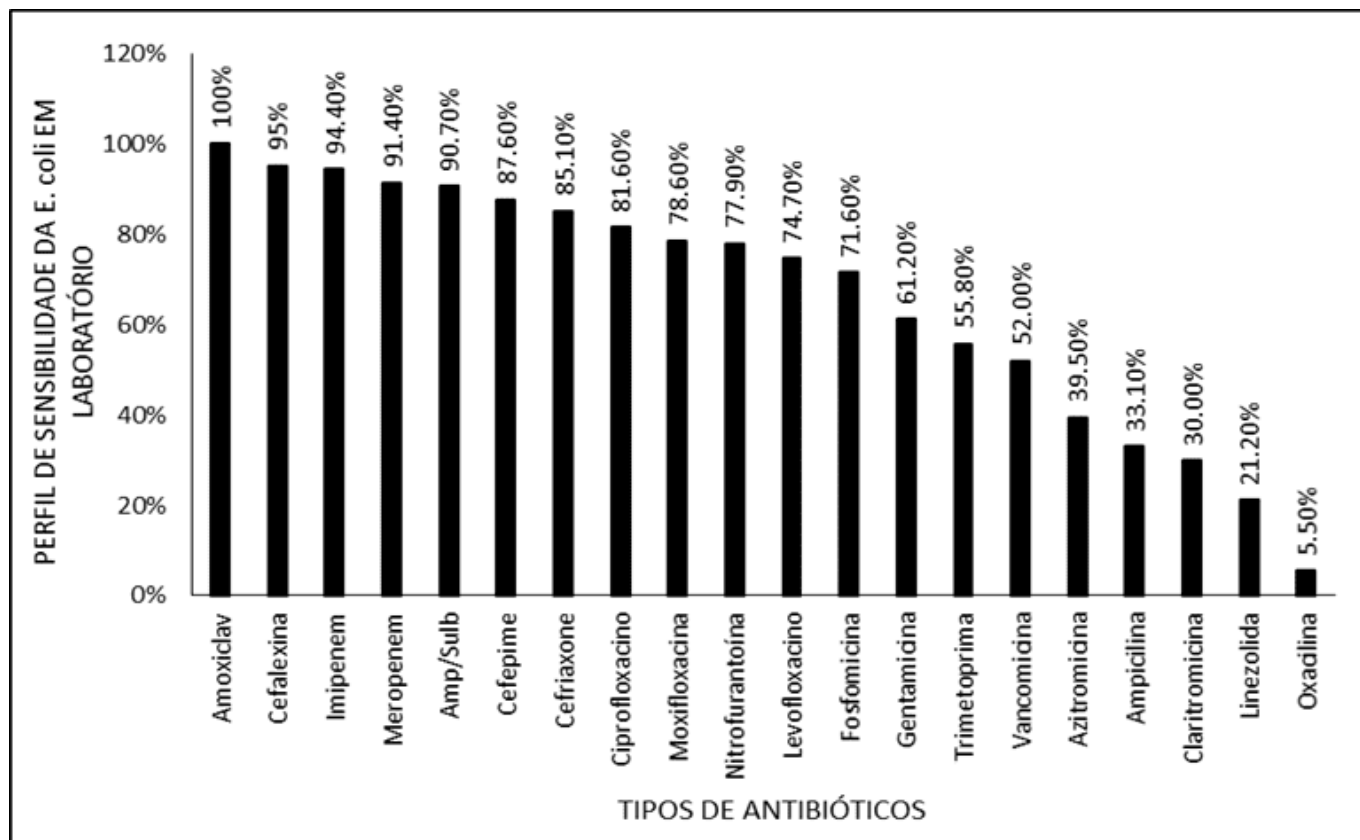
Antibiótico	Sens.	Resist	Testado	N/A (n)	Sens. (%)	Resist (%)
Amoxi/clav	142	0	142	703	100	0
Amp/Sulb	282	29	311	534	90,7	9,3
Ampicilina	99	200	299	546	33,1	66,9
Azitromicina	17	26	43	802	39,5	60,5
Cefalexina	153	8	161	684	95,0	5,0
Cefepime	298	42	340	505	87,6	12,4
Ceftriaxone	74	13	87	758	85,1	14,9
Ciprofloxacino	142	32	174	671	81,6	18,4
Claritromicina	88	205	293	552	30,0	70,0
Fosfomicina	174	69	243	602	71,6	28,4
Gentamicina	349	221	570	275	61,2	38,8
Imipenem	438	26	464	381	94,4	5,6
Levofloxacino	274	93	367	478	74,7	25,3
Linezolida	7	26	33	812	21,2	78,8
Meropenem	404	38	442	403	91,4	8,6
Moxifloxacina	11	3	14	831	78,6	21,4
Nitrofurantoína	332	94	426	419	77,9	22,1
Oxacilina	12	205	217	628	5,5	94,5
Trimetoprima	111	88	199	646	55,8	44,2
Vancomicina	13	12	25	820	52,0	48,0

Fonte:Dati degli autori

Antibiotici con il più alto tasso di sensibilità rispetto a *E. coli*. sono stati: Amoxicillina con clavulanato (100,0%), Cephalexin (95,0%), Imipenem (94,4%), Meropenem (91,4%), Ampicillina con Sulbactan (90,5%) e Cefepime (87,5%). La distribuzione in ordine decrescente di sensibilità è stata rappresentata nella figura 4.

Figura 4. Mostra il profilo di sensibilità di *E. coli* a diversi antibiotici in laboratorio.

Perfil de sensibilidade antimicrobica de Uropathogens in un laboratorio Macapá, Amapá, Amazonia brasileira



Tra i risultati positivi per *S. aureus*, sono stati testati 20 antibiotici prevalenti nella pratica clinica, elencati nella tabella 5.

Tabella 5. Sensibilità antimicrobica e profilo di resistenza di *S. aureus* (n = 414) in antibiogrammi da un laboratorio di analisi cliniche nella città di Macapá/AP

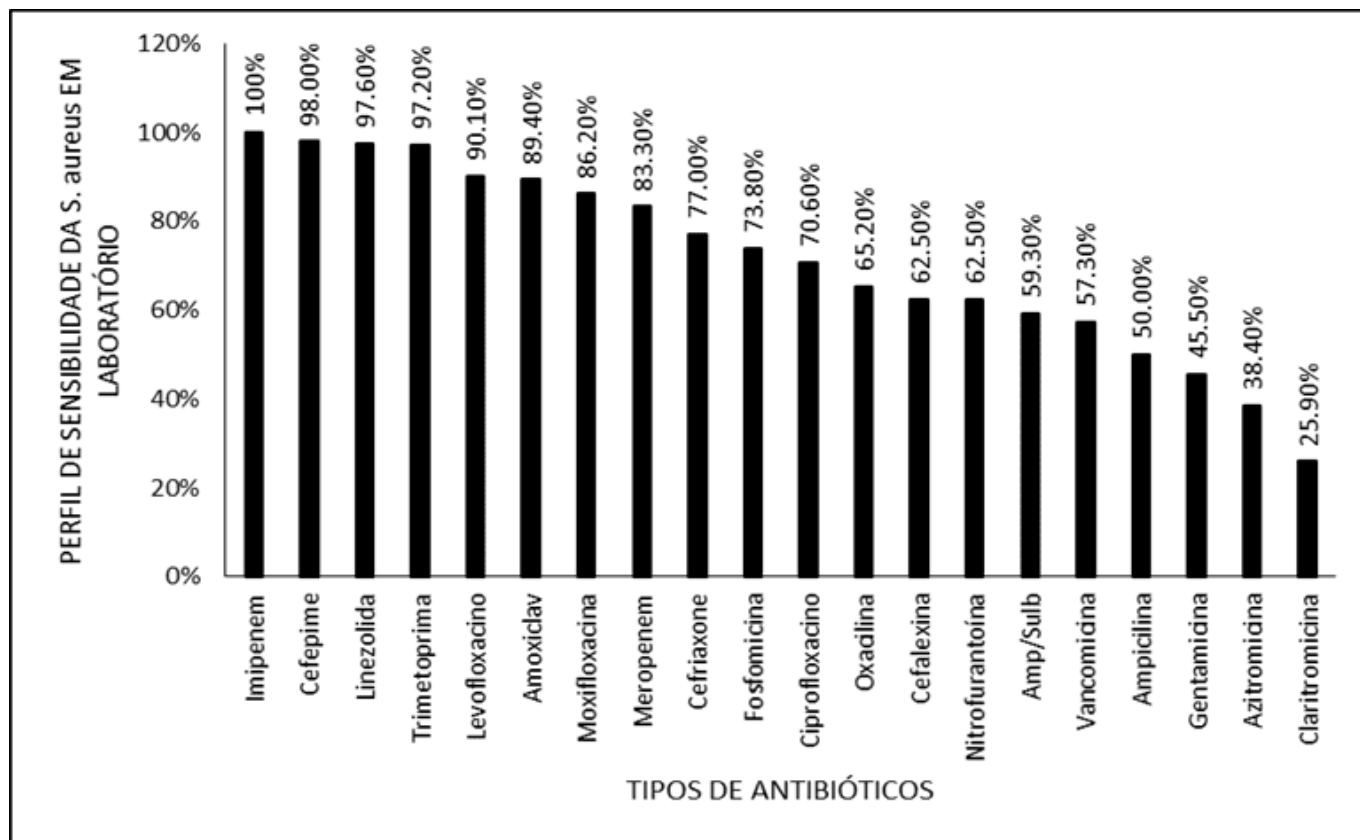
Perfil de sensibilidade antimicrobica de Uropathogens in un laboratorio Macapá, Amapá, Amazonia brasileira

Antibiótico	Sens.	Resist	Testado	N/A (n)	Sens. (%)	Resist (%)
Amoxi/clav	93	11	104	310	89,4	10,6
Amp/Sulb	32	22	54	360	59,3	40,7
Ampicilina	4	4	8	406	50,0	50,0
Azitromicina	117	188	305	109	38,4	61,6
Cefalexina	177	106	283	131	62,5	37,5
Cefepime	50	1	51	363	98,0	2,0
Ceftriaxone	77	23	100	314	77,0	23,0
Ciprofloxacino	178	74	252	162	70,6	29,4
Claritromicina	44	126	170	244	25,9	74,1
Fosfomicina	144	51	195	219	73,8	26,2
Gentamicina	102	122	224	190	45,5	54,5
Imipenem	5	0	5	409	100,0	0,0
Levofloxacino	163	18	181	233	90,1	9,9
Linezolid	80	2	82	332	97,6	2,4
Meropenem	20	4	24	390	83,3	16,7
Moxifloxacina	194	31	225	189	86,2	13,8
Nitrofurantoína	45	27	72	342	62,5	37,5
Oxacilina	86	46	132	282	65,2	34,8
Trimetoprima	35	1	36	378	97,2	2,8
Vancomicina	71	53	124	290	57,3	42,7

Fonte: Dados dos autores

Gli antibiotici con il più alto indice di sensibilità sono stati: Imipenem (100,0%), Cefepime (98,0%), Linezolid (97,6%), Trimetoprima (97,2%), Amoxicillina con clavulanato (89,4%) e Levofloxacina (90,1%). La distribuzione in ordine decrescente di sensibilità è stata rappresentata nella figura 5.

Figura 5. Mostra il profilo di sensibilità di E. a diversi antibiotici in laboratorio.



DISCUSSIONE

L'eziologia e il profilo della resistenza batterica nelle uroculture dei pazienti trattati in una comunità in base all'età e al sesso sono importanti nella decisione della terapia antimicrobica empirica. I risultati positivi del 36,15% ottenuti nella ricerca hanno rapporti simili in diversi autori.

Santos e collaboratori (2017) ha trovato risultati positivi del 25,7% del test di coltura con antibiogramma in un laboratorio privato a San Paolo. Nel 2019, presso il Laboratorio Centrale di Sanità Pubblica di Macapá (LACEN), i ricercatori hanno analizzato 2.078 test e trovato il 13,9% di uroculture positive (SANTOS; PORCY; MENEZES, 2019). Allo stesso modo, in un laboratorio di Santa Catarina, sono stati analizzati 3.232 test, dove il 16% dei pazienti ha ottenuto risultati positivi per l'infezione urinaria (MACHADO et al, 2019). A Ceará, in un laboratorio che ha frequentato l'ospedale e la popolazione comunitaria, sono stati osservati complessivamente 835 campioni con il 26,52% delle analisi positive (FIGUEREDO; CRUZ;

PITA, 2020).

I ricercatori di un ospedale pediatrico di Pará hanno analizzato 2.222 uroculture in bambini sotto i 10 anni con il 9% positivo (BRÍGIDO, 2020). Risultato divergente da quello riscontrato da Marks *et al.* (2020) in un ospedale pediatrico di Santa Catarina, che ha ottenuto il 46,2% delle uroculture positive. Valori più elevati sono stati riscontrati nell'Unità di Terapia Intensiva dell'Ospedale Comunale di Santarém/PA, con tassi di urocoltura positivi del 63,4%. In generale, si prevede che le unità ospedaliere registrerà una maggiore prevalenza di uroculture positive rispetto ai laboratori in cui gli utenti provengono dalla comunità (TIAGO *et al.*, 2020).

Circa la sua popolazione, il presente studio ha osservato un maggiore coinvolgimento nelle donne (88% dei risultati positivi) e la fascia d'età tra i 15 e i 64 anni è stata più colpita. Un risultato simile a quelli trovati negli studi di Machado *et al.* (2019), Brambilla *et al.* (2019), Santos *et al.* (2017), Cunha *et al.* (2016) e Araújo e Queiroz (2012) che hanno riportato rispettivamente l'88,2%, l'89,7%, l'84%, il 79%, il 78% del coinvolgimento tra le donne. Tuttavia, una percentuale minore è stata osservata nelle opere di Santos, Porcy e Menezes (2019) e Bail *et al.* (2017) con il 55% e il 56% ciascuna. Secondo Nóbrega (2015), l'interfaccia utente è la malattia urologica più frequente tra le donne e può manifestarsi in qualsiasi fascia di età.

I fattori comportamentali predominano nel menacme, come il numero di partner, la frequenza dei rapporti sessuali, l'uso di diaframma e spermicidi. Anche la genetica e l'anatomia pelvica svolgono un ruolo importante poiché la storia materna dell'ITU ricorrente, il precedente caso di ITU prima dei 15 anni di età e una distanza più breve tra l'uretra e l'ano sono segnalati come fattori di rischio. In postmenopausa, vengono evidenziate altre alterazioni, come carenza di estrogeni, diminuzione dei lattobacilli vaginali, cistocele, chirurgia urogenitale, elevato volume residuo post-annullamento e ITU precedente (HADDAD; FERNANDES, 2018).

Secondo Marks *et al.* (2020), la più alta prevalenza femminile nell'ITU si verifica dal primo anno di vita, perché prima di questo e soprattutto nei primi tre mesi, è più comune nei maschi. Si ritiene che sia dovuto alla mucosa del prepuzio favorendo l'adesione batterica e il reflusso vesico ureterale che può essere presente a questa età nei ragazzi. Tuttavia, in caso di infezione nell'ambiente ospedaliero, uomini e donne sono colpiti in modo variabile a

seconda dei fattori di rischio associati e anche dello stato immunosoppressivo di ogni paziente (JORGE; VIDAL, 2014).

In questo studio, i maschi rappresentavano il 12% dei campioni positivi, con la fascia di età superiore ai 64 anni che era la più colpita. Secondo Fernandes (2020), la maggiore prevalenza nella popolazione anziana è giustificata dall'aumento del volume della prostata che si traduce nell'incapacità di svuotare completamente la vescica. Altri cambiamenti strutturali come stenosi dell'uretra, tumori del tratto urinario e iperplasia prostatica benigna, così come la presenza di sonde uretali, eliminano i meccanismi di difesa intrinseci dell'individuo, come la minzione e il corretto svuotamento della vescica, facilitando l'ingresso di microrganismi intraluminari in questo sistema chiuso.

Nel presente studio, *E. coli* era l'agente patogeno più diffuso (66,59%) seguito da *S. aureus* (32,62%). Nel frattempo, la colonizzazione mista, *S. saprophyticus* e *S. marcescens* rappresentavano <1,0% ciascuno. Questo risultato è simile a uno studio condotto nello stesso laboratorio di Macapá nel periodo del 2017 che ha segnalato la presenza di *E. coli* (65,4%), *S. aureus*, (31,5%) e *Staphylococcus sp.* (3,1%) nei loro campioni. In relazione al batterio predominante, entrambi gli studi hanno valori simili a quelli che si trovano nella letteratura nazionale e internazionale (RODRIGUES et al., 2016; CASTILLO et al., 2019).

A Santa Catarina, Machado et al. (2019) ha osservato *E. coli* (62,4%), seguito da *Proteus sp.* (17,3%), *Klebsiella sp.* (10,4%), *Staphylococcus sp.* (8,9%) e *Pseudomonas sp.* (1%). In un laboratorio a Paraná, E è stato trovato. *coli* (60%), seguito da *Klebsiella pneumoniae* (12%), *Morganella morganii* (4%), *Enterococcus sp* (4%), *Aeromonas hydrophila* (4%) e *Citrobacter koseri* (4%) (BRAMBILLA, 2019). Uno studio, condotto presso il Laboratorio Centrale di Rio Grande do Norte, ha trovato *E. coli* responsabile del 60,4%, *Klebsiella spp.* (14,2%), *Staphylococcus spp.* (7,2%), e *Proteus spp.* (4,8%) (CUNHA et al., 2016).

In un ambiente ospedaliero, Bail et al. (2019) ha descritto *E. coli* rappresenta il 56,7% dei casi, seguito da *Klebsiella spp.* con il 13,5%. Altri enterobatteri rilevati sono *Proteus mirabilis* (4,8%), *Enterobacter spp* (2,9%), *Citrobacter spp* (2,9%), *Pantoea agglomerans* (1%) e *Serratia marcescens* (1%). Figueredo et al. (2020) osservato, nell'ambito ospedaliero, *E. coli* (40,52%); *Klebsiella sp.* (15,26%); *Enterobacter sp.* (14,73%); *Streptococcus agalactiae* (10%) e *Proteus sp.* (9,47%).

Tiago *et al* (2020), in una popolazione pediatrica a Pará, ha osservato *E. coli* con il 53,8%, *Proteus mirabilis* con il 13,5%, *Klebsiella pneumoniae* con il 9,6%, *Pseudomonas aeruginosa* con il 9,6% e *Staphylococcus epidermidis* con il 5,8% dei casi positivi.

Uno studio multicentrico che ha coinvolto nove paesi europei e il Brasile (studio ARESC) ha valutato 3.018 casi di infezione urinaria nelle donne; la prevalenza più elevata è stata *E. coli* (76,7%), seguito da *Enterococcus faecalis* (4%), *Staphylococcus saprophyticus* (3,6%), *Klebsiella pneumoniae* (3,5%) e *Proteus mirabilis* (3,5%) (NABER, 2008).

Nello studio sulla resistenza agli antibiotici della dimensione settentrionale (NoDARS), Finlandia, Germania, Lettonia, Polonia, Russia e Svezia hanno raccolto campioni di urina da donne ambulatoriale con sintomi di infezione urinaria semplice e hanno trovato *E. coli* responsabile nel 77,2% dei casi (NY *et al*, 2019).

In letteratura la maggior parte dei microrganismi isolati appartiene alla famiglia *enterobacteriaceae*, ai residenti intestinali umani e considera importanti cause di ITU, sangue, infezioni ospedaliere, polmonite e varie infezioni intra-addominali. *E. coli* è l'agente patogeno più spesso associato agli ITU per tutte le sindromi e le fasce d'età in cui la sua trasmissione è effettuata da persona a contatto diretto per persona e via fecale-orale. Originario del microbiota intestinale, viene adesed e colonizzato attraverso le fibrie e le adesine, ostacolandone l'eliminazione attraverso il flusso urinario (BAIL *et al* 2019).

Il secondo agente patogeno più diffuso in questo studio, *S. aureus* (32,62%), è un batterio gram-positivo e ha un grande adattamento alle condizioni ambientali e può sopravvivere a siti acidi, di base e secchi. Questi microrganismi sono batteri anaerobici facoltativi e hanno un grande impatto sulla salute pubblica, essendo una causa importante di infezioni nell'uomo e in altri animali. Si trova spesso nei narin umani e nella pelle e la sua relazione con ITU in generale è correlata all'assistenza sanitaria (FRANÇA *et al*, 2020). L'alta percentuale riscontrata in questo studio differisce da gran parte della letteratura e può essere una conseguenza della contaminazione dei campioni durante la procedura di raccolta eseguita con metodo manuale (CASTILLO *et al*, 2019).

Le infezioni del tratto urinario policmicrobico sono rare. La presenza di due o più batteri nella coltura solleva dubbi sull'affidabilità del test e genera il sospetto di una possibile

contaminazione del campione. La conferma della diagnosi deve essere eseguita con l'acquisizione di campioni seriali di urina, osservando la presenza degli stessi agenti patogeni nei campioni successivi (FIGUEREDO; CRUZ; PITA, 2020).

La resistenza agli antibiotici è diventata uno dei più importanti problemi di salute pubblica in tutto il mondo. Questo aumento, osservato dagli ultimi anni del secolo, ha generato un movimento globale con l'obiettivo di limitarne gli effetti potenzialmente catastrofici. Le conseguenze della resistenza agli antibiotici sono difficili da prevedere, ma si stima che entro il 2050 sarà la causa della morte di circa dieci milioni di persone e assumerà un enorme costo economico (ALFAYATE, MIGUELEZ; GARCIA-MARCOS, 2020).

Il presente studio ha valutato la suscettibilità a diversi antibiotici comuni nella pratica medica. I batteri *E. coli* era sensibile ai beta-lattami: amoxicillina con clavulanato (100,0%), cefalesina (95,0%), ampicillina e sulbactano (90,5%) – con bassa sensibilità alla sola ampicillina (33%) – e cefalosporine di terza e quarta generazione avevano l'85% e l'87%. Inoltre, oltre il 90% delle colture era sensibile ai carbapenemi. La sensibilità ai fluorochinoloni è stata varia: Ciprofloxacina (81,4%), moxifloxacina (78%) e levofloxacina (74,7%). I farmaci di scelta nella maggior parte delle linee guida, come la nitrofurantoina e la fosfomicina, hanno mostrato una sensibilità moderata rispettivamente con il 77,9% e il 71,6%. I macrolidi hanno dimostrato di essere di bassa efficacia (<40%), anche inclusi negli antibiogrammi, questi farmaci non hanno alcun ruolo nel trattamento delle ITU.

Sebbene questo studio abbia mostrato un buon profilo d'azione dei beta-lattami, è importante sottolineare che questi farmaci stanno perdendo la loro efficacia a causa delle beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) che producono ceppi. Ny et al (2018), Kim et al (2015) e Zavala-Cerna et al (2020) hanno riscontrato una prevalenza dell'8,7%, del 25,6% e del 24,6% nei loro studi. Il meccanismo di resistenza è essenzialmente dovuto alla trasmissione mediata dal plasmide di geni che codificano questi enzimi.

La resistenza all'ampicillina è già descritta in diversi studi, tuttavia, nonostante l'alto tasso di resistenza, questo farmaco è considerato una terapia di prima linea per i batteri sensibili nelle donne in gravidanza a causa del suo profilo di sicurezza (MACHADO, 2018; CAUZIONALE, 2019; BRÍGIDO, 2020). In questo lavoro, è stato notato che l'aggiunta di inibitori della beta-lattamasi era sufficiente per migliorare il profilo d'azione di questa classe di farmaci. La

comprensione totale dei tipi di beta-lattamasi prodotti dai ceppi e del loro profilo d'azione genera ancora molti dubbi nella comunità scientifica, poiché non è noto come il profilo generale degli agenti patogeni batterici risponderà all'applicazione clinica della nuova ondata di inibitori della beta-lattamasi (TOOKE, 2019).

È la guida dell' *European Association of Urology* che le amminopenicilline siano utilizzate solo in situazioni eccezionali, come nel trattamento di IST complicate, dove dovrebbero essere associate ad altre classi di antibiotici; mentre le cefalosporine di terza e quarta generazione dovrebbero essere riservate ai casi di pielonefrite e urosepsi (EAU, 2018).

I fluorochinoloni sono ampiamente utilizzati nel trattamento empirico dell' ITU, compresi i casi di infezioni delle vie urinarie elevate. In un'importante recensione della letteratura, Lee *et al* (2016) ha sottolineato che in Giappone e Australia la suscettibilità di *E. coli* a questi farmaci era di circa il 90%; negli Stati Uniti tra il 70~88% e in Cina il 74~84%. Inoltre, nei paesi dell'Europa settentrionale è stato trovato l'80%, mentre altre regioni europee e alcune regioni mediterranee hanno mostrato una suscettibilità di circa il 60%. Ny *et al* (2018), in Russia e nell'Europa orientale, ha mostrato una sensibilità dell'85%. In Brasile abbiamo anche trovato vari risultati per quanto riguarda la sensibilità di *E. coli* ai fluoroquinoloni: Marks *et al* (2020) 96%, Brígido *et al* (2020) 85%, Machado *et al* (2019) 83%; enquanto Cunha *et al* (2016) 75%, Figueredo *et al* (2020) 71%; Bail *et al* (2020) 61%; Tiago *et al* (2020) 54,6%.

Secondo Lee *et al* (2016), la suscettibilità dei batteri gram-negativi alla ciprofloxacina era molto più alta nei pazienti sotto i 20 anni che nei pazienti più anziani. La ragione di questa osservazione può essere la minore esposizione ai fluorochinoloni nei giovani individui, poiché questi farmaci non hanno un buon profilo di sicurezza nella popolazione pediatrica.

Nessuna linea guida nazionale o internazionale raccomanda l'uso delle fluorochinoloni come prima linea nei pazienti con infezione urinaria semplice. Inoltre, si è determinato che c'è un aumento significativo nella manifestazione di gravi effetti collaterali sui sistemi muscoloscheletrici. A questo proposito, l'uso di questi farmaci è vietato in condizioni come: gestione di infezioni autolimitanti, pazienti con una storia di effetti avversi, trapianti di organi solidi o coloro che fanno uso continuo di corticosteroidi perché in questi gruppi il rischio di tendinite e rottura del tendine è esacerbato (ANVISA, 2018). Un rapporto simile è stato pubblicato dall' *European Medicine Agency* che ha sospeso la pubblicità, limitato l'uso e

suggerito una maggiore sorveglianza degli operatori sanitari sugli effetti negativi delle quinonine (EMA, 2019)

Sebbene i risultati di questo studio hanno dimostrato una moderata sensibilità alla fosfomicina (71,6%) e nitrofurantoina (77,9%), da oltre un decennio sono considerati antimicrobici di scelta per il trattamento empirico della cistite acuta semplice (GUPTA *et al*, 2011). La fosfomicina inibisce la sintesi del peptidoglycan in una fase precedente rispetto agli antibiotici beta-lattamici o aglicopeptidi e ha un ampio spettro di attività, tra cui *E. coli* produttore di esbl. La nitrofurantoina, d'altra parte, agisce danneggiando il DNA batterico nella sua forma ridotta altamente attiva. Naber *et al* (2008), in Brasile e in Europa, ha riscontrato una sensibilità rispettivamente dell'87% e del 96,4% per la fosfomicina e la nitrofurantoina. Ancora oggi, dopo la popolarità del suo utilizzo, la resistenza è bassa dello 0-5% (LEE *et al*, 2016). In Russia e nell'Europa orientale, la sensibilità alla nitrofurantoina e alla fosfomicina era del 98,8% e del 98,7% (NY *et al*, 2018); nel nostro Paese, Machado *et al* (2018) ha rilevato che la sensibilità è stata del 95,1% e del 97,5% e Cunha *et al* (2016) ha riscontrato oltre il 92%.

Il presente studio ha osservato la sensibilità al sulfamethoxazole-trimethoprim solo nel 55,8%. Questo farmaco è stato utilizzato per più di 30 anni come terapia di prima linea per le II e profilassi della cistite ricorrente. Tuttavia, la resistenza antimicrobica a questo agente è aumentata nel corso degli anni, avvicinandosi al 18-22% in alcune aree degli Stati Uniti e dell'Europa. Lo studio ARESC (NABER, 2008) ha già osservato alti tassi di resistenza di *E. coli* a sulfamethoxazole-trimethoprim (29%), confermato da recenti studi in Russia e Corea del Sud (NY *et al*, 2018) e da Kim *et al* (2015) che ha riportato resistenze tra il 22-32,6% e il 39,4%. In Brasile, Machado *et al* (2018), Bail *et al* (2019), Figueredo *et al* (2020) e Castillo *et al* (2019) hanno trovato il 25%, il 35,7%, il 39,5% e il 62% rispettivamente rendendo discutibile il loro uso empirico. Tuttavia, è stato riferito che il suo profilo di sensibilità è aumentato negli ultimi anni a causa della riduzione della sua prescrizione (KANG *et al*, 2018).

Diverse iniziative globali hanno messo in guardia contro l'uso razionale degli antibiotici suggerendo l'implementazione di programmi educativi locali, il controllo nella prescrizione e nella vendita di antibiotici e il supporto nell'attuazione di linee guida per la gestione delle malattie infettive. L'Oms ha dichiarato che devono essere prescritti solo antibiotici che tengono test di sensibilità antimicrobica (TSA) superiori all'80%. Pertanto, qualsiasi farmaco

con un tasso di resistenza maggiore o uguale al 20% non deve essere somministrato empiricamente data l'inefficacia e l'induzione dell'emergere di nuovi batteri resistenti (FIGUEREDO; CRUZ; PITA, 2020; CUNHA, 2016; DORON & DAVIDSON, 2011; GUPTA *et al*, 2011).

Anche la durata del trattamento è stata discussa negli ultimi anni, le recenti linee guida raccomandano un trattamento monodose o regimi più brevi, fino a 5 giorni. Una revisione sistematica ha mostrato che non c'era alcuna differenza nel miglioramento dei sintomi tra i regimi di 3 giorni e da 5 a 10 giorni di uso di antibiotici nelle donne con cistite semplice. I trattamenti più lunghi sono soggetti a più effetti collaterali e all'abbandono da parte dell'utente, tuttavia sono correlati a una minore ricorrenza nel breve termine (MILO *et al*, 2005).

CONCLUSIONI

Le infezioni del tratto urinario sono ancora un problema di salute pubblica data la loro elevata incidenza nella popolazione. Le donne in età riproduttiva sono le più colpite a causa di fattori anatomici e comportamentali, ma la prevalenza aumenta negli uomini dopo il 6 ° decennio di vita.

I batteri *E. coli* era l'agente patogeno predominante in queste infezioni in entrambi i sessi e in tutte le fasce d'età. Il profilo di resistenza di questo batterio ha alcune particolarità a livello locale, come una buona sensibilità ai beta-lattami e una moderata sensibilità alla nitrofurantoina e alla fosfomicina. I risultati presentati mostrano la necessità che l'urocoltura e l'ASSs per la terapia siano adeguate ed efficaci, evitando la prescrizione impropria di farmaci, che oltre a non trattare l'infezione possono indurre resistenza batterica.

Sviluppare una ricerca che esplori il profilo epidemiologico della regione è importante perché fornisce un quadro teorico per la comunità medica per basare le sue decisioni terapeutiche considerando il modello di resistenza locale, con conseguente migliore cura, riduzione della morbilità e recidiva di queste infezioni.

RIFERIMENTI

ALFAYATE MIGUELEZ, Santiago; GARCIA-MARCOS, Luis. Rational use of antimicrobials in the treatment of upper airway infections. J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre , v. 96, supl. 1, p. 111-119, Mar. 2020

ARAÚJO, K.L; QUEIROZ, A.C; Análise do perfil dos agentes causadores de infecção do trato urinário e dos pacientes portadores, atendidos no Hospital e Maternidade Metropolitano-SP. J Health Sci Inst., v.30, n.1, p.7-12, 2012.

BAIL, Larissa *et al.* Perfil de sensibilidade de bactérias isoladas em uroculturas de pacientes atendidos em um hospital brasileiro. Cadernos da Escola de Saúde, v. 17, n. 2, p. 52-60, 2017.

BRAMBILLA, Gabriela Gonçalves; DA SILVA ECKER, Alessandra Barrochelli. Incidência de microrganismos em infecções no trato urinário e sua relação com o antibiograma em um laboratório da região do noroeste do paraná. REVISTA UNINGÁ, v. 56, n. 4, p. 85-97, 2019.

BRASIL, ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. PROJETO STEWARDSHIP BRASIL. Avaliação Nacional dos Programas de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva Adulto dos Hospitais Brasileiros. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Brasília-DF, 2019.

BRASIL, ANVISA – Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Risco de efeitos colaterais graves incapacitantes e potencialmente irreversíveis e restrições no uso – quinolonas e fluoroquinolonas sist micas e inalatórias. 2018.

BRÍGIDO, Heliton Patrick Cordovil *et al.* Perfil de resistência de agentes de infecção urinária em crianças internadas em um hospital de pediatria em Belém do Pará. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 4, p. 9808-9818, 2020.

CASTILLO, Naiara Campos Paixão de. *et al.* Resistência Bacteriana em Uroculturas de mulheres em Macapá: comparação dos resultados ambulatoriais e hospitalares. Revista

Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 04, Ed. 10, Vol. 13, pp. 128-165. Outubro de 2019. ISSN: 2448-0959

CUNHA, M. A., ASSUNÇÃO, G. L., MEDEIROS, I. M., & FREITAS, M. R. (2016). ANTIBIOTIC RESISTANCE PATTERNS OF URINARY TRACT INFECTIONS IN A NORTHEASTERN BRAZILIAN CAPITAL. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 58, 2. doi:10.1590/S1678-9946201658002

DORON, S., & DAVIDSON, L. E. (2011). Antimicrobial stewardship. Mayo Clinic proceedings, 86(11), 1113-1123. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0358>.

EAU GUIDELINES. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.

European Medicines Agency (EMA). Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 11 March 2019 EMA/175398/2019. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf> Acesso em 12 out 2020.

FERNANDES, Thaís Siqueira. Infecção do trato urinário no idoso: revisão de literatura. Repositório de Trabalhos de Conclusão de Curso, 2020.

FIGUEREDO, Fernando Gomes; CRUZ, Ítalo Silva; PITA, Pablo. Avaliação do perfil de resistência bacteriana em uroculturas no cariri cearense-brasil. Avaliação do perfil de resistência bacteriana em uroculturas no cariri cearense-brasil, p. 1-388-416. Comunicação científica e técnica em medicina [recurso eletrônico] /Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020

FRANÇA, Fabrício Rota *et al.* Incidência de infecção relacionada à assistência à saúde na unidade de terapia intensiva de um hospital de médio porte. Revista funec científica-multidisciplinar-ISSN 2318-5287, v. 9, n. 11, p. 1-12, 2020.

GOLDMAN, L., SCHAFER, A. I. Cecil: Medicina 24ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014

GUPTA, Kalpana *et al.* 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. *Clinical infectious diseases*, v. 52, n. 5, p. e103-e120, 2011.

HADDAD JM, FERNANDES DA. Infecção do trato urinário. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo - Ginecologia, nº 63/Comissão Nacional Especializada em Uroginecologia e Cirurgia Vaginal).

IRONMONGER D, EDEGHERE O, GOSSAIN S, HAWKEY PM. Use of antimicrobial resistance information and prescribing guidance for management of urinary tract infections: survey of general practitioners in the West Midlands. *BMC Infect Dis.* 2016 May 24;16:226. doi: 10.1186/s12879-016-1559-2. PMID: 27221321; PMCID: PMC4877747.

JORGE, H. M. S.; VIDAL, E. C. F. Infecção do trato urinário hospitalar e suas implicações para a gestão do cuidar: revisão integrativa. *Cadernos de Cultura e Ciência, Crato*, v. 13, n. 1, p.39-48, 2014.

JÚNIOR, A. N., FILHO, M. Z., REIS, R. B. Urologia Fundamental. Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) São Paulo: Planmark, 2010

KANG CI, KIM J, PARK DW, *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Infect Chemother.* 2018;50(1):67-100. doi:10.3947/ic.2018.50.1.67

KIM, Woong Bin *et al.* Recent antimicrobial susceptibilities for uropathogenic *Escherichia coli* in patients with community acquired urinary tract infections: a multicenter study. *Urogenital Tract Infection*, v. 12, n. 1, p. 28-34, 2017.

LEE, Dong Sup *et al.* Role of age and sex in determining antibiotic resistance in febrile urinary tract infections, *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 51, 2016, Pages 89-96, ISSN 1201-9712, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.08.015>.

MACHADO, Ariane Dhoyce; NAUMANN, Daniele Cristina; FERRAZZA, Magda Helena Soratto Heitich; TENFEN Adrielli; GUEVOHLANIAN-SILVA, Bárbara Yasmin; WEBER, Karla. Prevalência

de infecção urinária em um laboratório de análises clínicas da cidade de Jaraguá do Sul, SC, no ano de 2017. RBAC, v. 51, n. 3, p. 213-8, 2019.

MARKS, Fernanda Ossani *et al.* Infecção do trato urinário: etiologia, perfil de sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hospital pediátrico. Research, Society and Development, v. 9, n. 8, 2020.

MARTINS, Milton de Arruda; CARRILHO, Flair José; ALVES, Venâncio Avancini Ferreira; CASTILHO, Euclides Ayres de; CERRI, Giovanni Guido. Clínica Médica: Doenças hematológicas, oncologia, doenças renais. 2ª edição. Barueri-SP. Editora Manole [S.l: s.n.], 2016.

MILO G, KATCHMAN EA, PAUL M, CHRISTIAENS T, BAERHEIM A, LEIBOVICI L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD004682. Published 2005 Apr 18.

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(5):1164-75

NÓBREGA, M M. Bacteriúria em mulheres após estudo urodinâmico: fatores de risco e análise microbiológica. São Paulo, 2015. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Pesquisa em Cirurgia.

NY, Sofia *et al.* Antimicrobial resistance of Escherichia coli isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. Journal of global antimicrobial resistance, v. 17, p. 25-34, 2019. ISSN 2213-7165.

OLIVEIRA, Sergio Marcelino; SANTOS, Ludimylla Lins Gondim. Infecção do trato urinário: estudo epidemiológico em prontuários laboratoriais. Journal Health NPEPS. 2018; 3(1):198-210.

OLIVEIRA, M. K. R.; ALENCAR, S. S.; DIAS, C. A. G. M.; FECURY, A. A. Perfil epidemiológico da mortalidade dos setores intensivos de um hospital público de Macapá/AP. Temas em Saúde, v. 20, p. 163-177, 2020. <https://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2020/04/20209.pdf>

RESENDE, J. A. *et al.* Infecção do trato urinário de origem hospitalar e comunitária: revisão dos principais micro-organismos causadores e perfil de susceptibilidade. Revista Científica Fagoc Saúde. Vol 1. 2016. ISSN: 2448-282X

RODRIGUES, S. C. S.; FECURY, A. A.; DIAS, C. A. G. M.; OLIVEIRA, E. Occurrence of Staphylococcus Aureus in Hospitals: A literature review. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento, v. 02, p. 33-42, 2016. <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/health/staphylococcus-aureus>

SANTOS, Amanda Grossi *et al.* Prevalência de positividade bacteriana em exames de urina de um laboratório particular em itapevi. 2017. Revista Saúde em Foco – Edição nº 9 – Ano: 2017.

SANTOS, Maria José Amador dos; PORCY, Claude; DE OLIVEIRA MENEZES, Rubens Alex. Etiologia e perfil de resistência bacteriana em uroculturas de pacientes atendidos em um hospital público de Macapá-Amapá, Brasil. Um estudo transversal. REVISTA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO• VOLUME 24• EDIÇÃO 4, p. 135, 2019

TIAGO, Keyla Pereira *et al.* Frequência e resistência de uroculturas provenientes de pacientes internados na unidade de terapia intensiva do hospital municipal de Santarém-PA. RBAC, v. 52, n. 1, p. 64-70, 2020.

TOOKE, C. L., HINCHLIFFE, P., BRAGGINTON, E. *et al.* β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. Journal of molecular biology, 431(18), 3472–3500. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.002>

WIJTING, I. E. A. *et al.* Urinary tract infections in a university hospital: pathogens and antibiotic susceptibility. The Netherlands Journal of Medicine, v. 77, n. 6, p. 210-219, 2019.

ZAVALA-CERNA, Maria G. *et al.* The Clinical Significance of High Antimicrobial Resistance in Community-Acquired Urinary Tract Infections. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology, v. 2020, 2020.

^[1] Accademico dell'XI periodo del corso di medicina presso l'Università Federale di Amapá (UNIFAP).

^[2] Accademico dell'XI periodo del corso di medicina presso l'Università Federale di Amapá (UNIFAP).

^[3] Accademico dell'XI periodo del corso di medicina presso l'Università Federale di Amapá (UNIFAP).

^[4] Biologo Master in Scienze Forestali presso l'Università Federale di Rio Grande do Norte (UFRN). Dottorando presso l'Università Federale di Viçosa (UFV).

^[5] Biologo, Dottore di Ricerca in Teoria e Comportamento, Professore e ricercatore del Corso di Laurea in Chimica dell'Istituto di Educazione Di Base, Tecnica e Tecnologica di Amapá (IFAP) e del Corso di Laurea in Formazione Professionale e Tecnologica (PROFEPT IFAP).

^[6] Teologo, Dottore di Ricerca in Psicoanalisi, ricercatore presso il Centro di Ricerca e Studi Avanzati – CEPA.

^[7] Biologo, Dottore di Ricerca in Malattie Topiche, Professore e ricercatore del Corso di Educazione Fisica, Università Federale di Pará (UFPA).

^[8] Biomedicale, Dottorato di Ricerca in Malattie Topiche, Professore e ricercatore del Corso di Medicina del Campus Macapá, Università Federale di Amapá (UNIFAP).

Pubblicato: Febbraio 2021

Approvato: febbraio 2021