Politécnico
Castelo Branco
Escola Superior de Saúde
Dr. Lopes Dias

Resistência Antimicrobiana em Estirpes Bacterianas Causadoras de Infeções Urinárias Recorrentes em Mulheres Pós-Menopausa

Autor

Adriana Ferreira Lopes

Orientadores

Professor Doutor Francisco José Barbas Rodrigues

Professor António João de Oliveira Marques Metello

Trabalho de Projeto apresentado à Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias do Instituto Politécnico de Castelo Branco para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de licenciatura em Ciências Biomédicas Laboratoriais, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Francisco Rodrigues, do Instituto Politécnico de Castelo Branco.

Junho de 2025

Composição do júri

Presidente do júri

Professora Doutora Cláudia Manuela Pereira Córdova Marcos

Professora Adjunta, Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias

Vogais

Professora Doutora Carina Alexandra Pereira Valente (arguente)

Professora Adjunta, Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias

Professor Doutor Francisco José Barbas Rodrigues (orientador)

Professor Adjunto, Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias

Agradecimentos

Gostaria de expressar a minha profunda gratidão aos meus pais e à minha irmã, por me terem proporcionado a oportunidade de realizar esta licenciatura e por todo o apoio incondicional ao longo deste percurso. Estiveram sempre presentes, especialmente nos momentos mais difíceis, quando pensei em desistir, oferecendo-me força, coragem e motivação para continuar.

Agradeço também, de forma muito especial, às minhas queridas amigas, que me acompanharam desde o início até ao fim desta jornada. O vosso apoio constante, a vossa amizade e todos os momentos partilhados de estudo, de superação, mas também de descontração e alegria foram fundamentais para tornar este caminho mais leve e inesquecível.

A todos, o meu sincero obrigada.

Resumo

Introdução:

As infeções do trato urinário recorrentes são mais frequentes em mulheres pós-menopausa, principalmente devido à diminuição dos níveis de estrogénio que leva à alteração da microbiota vaginal, favorecendo a colonização por uropatógenos como a *Escherichia coli* uropatogénica. O aumento da resistência antimicrobiana nas estirpes uropatogénicas, compromete a eficácia terapêutica levantando preocupações clínicas relevantes.

Metodologia:

Este estudo baseou-se na metodologia de *Joanna* Briggs *Institute (JBI) Scoping Review Manual* e reportada segundo o *PRISMA-ScR*. A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados *PubMed,* sendo que os critérios de inclusão consideraram estudos publicados entre 2016 e 2024, focados em mulheres pós-menopausa, *rITU* e mecanismos de resistência da UPEC.

Resultados:

Foram analisados nove estudos, dos quais se identificaram os principais mecanismos de resistência antimicrobiana, como como a produção de ESBLs, mutações nos genes *gyrA, parC, bla-TEM, bla-CTX-M, bla-OXA*, bombas de efluxo, alteração da permeabilidade da membrana e transferência horizontal de genes.

Discussão:

Os resultados demonstram uma concordância entre os nove estudos relativamente à diversidade e persistência dos mecanismos de resistência da UPEC. A resistência à fosfomicina, nitrofurantoína e sulfametoxazol-trimetoprim encontra-se associada a mutações específicas, sendo que se verificou uma tendência global da disseminação dos genes resistentes.

Conclusão:

Os objetivos deste estudo foram atingidos, pois foram identificados os principais agentes etiológicos e caracterizados os mecanismos de resistência antimicrobiana.

Palavras-chave

Resistência antimicrobiana, rITU, mulheres pós-menopausa, UPEC

Abstract

Introduction:

Recurrent urinary tract infections are more frequent in postmenopausal women, mainly due to decreased estrogen levels, which lead to alterations in the vaginal microbiota, favoring colonization by uropathogens such as uropathogenic Escherichia coli (UPEC). The rise in antimicrobial resistance among UPEC strains compromises therapeutic efficacy and raises significant clinical concerns.

Methodology:

This study was based on the Joanna Briggs Institute (JBI) Scoping Review Manual methodology and was reported according to the PRISMA-ScR guidelines. The literature search was conducted in the PubMed database, with inclusion criteria considering studies published between 2016 and 2024, focusing on postmenopausal women, rUTIs, and UPEC resistance mechanisms.

Results:

Nine studies were analyzed, from which the main antimicrobial resistance mechanisms were identified, such as the production of ESBLs, mutations in the gyrA, parC, bla-TEM, bla-CTX-M, and bla-OXA genes, efflux pumps, changes in membrane permeability, and horizontal gene transfer.

Discussion:

The results demonstrate consistency across the nine studies regarding the diversity and persistence of UPEC resistance mechanisms. Resistance to fosfomycin, nitrofurantoin, and trimethoprim-sulfamethoxazole is associated with specific mutations, and a global trend in the dissemination of resistance genes was observed.

Conclusion:

The objectives of this study were achieved, as the main etiological agents were identified and the antimicrobial resistance mechanisms were characterized.

Keywords

Antimicrobial resistance, rUTI, postmenopausal women, UPEC

1. Introdução

As infeções do trato urinário (ITU) são as infeções bacterianas mais prevalentes na comunidade, resultando da colonização microbiana da urina e das estruturas urinárias. No entanto, a presença de bactérias na uretra distal pode ocorrer sem evidência de ITU (1).

As ITU afetam predominantemente mulheres, com uma incidência superior a 60% ao longo da vida, devido a fatores anatómicos, como a curta uretra feminina e a sua proximidade ao ânus, favorecendo a ascensão de bactérias entéricas, como *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus spp* (1) (2).

As infeções tornam-se recorrentes quando ocorrem três ou mais episódios em doze meses, ou dois ou mais em seis meses, sendo então classificadas como infeções do trato urinário recorrentes (rITU) (3) (4).

Na pré-menopausa, a microbiota vaginal é dominada por espécies de *Lactobacillus*, cuja manutenção depende do glicogénio produzido pelo epitélio vaginal sob influência estrogénica. Estes microrganismos fermentam o glicogénio em ácido lácteo, promovendo um pH vaginal ácido, que inibe e impede a adesão de uropatogénios (5).

Na pós-menopausa, a redução dos níveis de estrogénio provoca atrofia epitelial e alterações na microbiota vaginal, frequentemente associadas a prolapsos pélvicos e incontinência urinária, aumentando a suscetibilidade das mulheres pós-menopausa a rITU (2,5).

A *Escherichia coli* uropatogénica (UPEC) é um grupo heterogéneo de *E.coli* patogénicas extraintestinais, que possuem grande capacidade de provocar infeções fora do trato intestinal destacando-se como o principal agente etiológico, sendo responsável por 80% das ITU adquiridas na comunidade (6) (7).

Embora a antibioterapia tenha tido sucesso no tratamento de rITU, observa-se um aumento preocupante da resistência antimicrobiana entre os uropatógenios, comprometendo a eficácia terapêutica. Os antibióticos de primeira linha incluem nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP) e fosfomicina, sendo os β-lactâmicos e fluoroquinolonas alternativas frequentes (8).

A UPEC apresenta diversos tipos de resistência, destacando-se a produção de β-lactamases de espetro estendido (ESBLs), incluindo temoneira (TEM), variável de sulfidrila (SHVs), oxacilinases (OXAs), cefotaximases (CTX-Ms) e carbapenemases. As ESBLs são β-lactamases com ampla atividade contra penicilinas e cefalosporinas (8).

A transferência horizontal de genes de resistência ocorre maioritariamente através de plasmídeos, que facilitam a disseminação entre diferentes estirpes de *E. coli* e outras espécies bacterianas (9).

Além disso, a UPEC pode adquirir resistência por mutações cromossómicas. No caso das fluoroquinolonas, mutações nos genes *gyrA* e *parC* diminuem a afinidade do antibiótico pelos seus alvos. A superexpressão de bombas de efluxo, como AcrAB-TolC, reduz também a concentração intracelular do mesmo (9).

Globalmente, as estirpes UPEC exibem resistência variável. A resistência à nitrofurantoína e fosfomicina permanece geralmente baixa (<10 % e <6 %, respetivamente), sendo eficazes em ITU não complicadas. A resistência aos β-lactâmicos varia entre 5 % e >30 %, dependendo da região. O SMX-TMP apresenta taxas entre 15–60 % na Europa, podendo ultrapassar os 80 % noutros contextos. As fluoroquinolonas mostram resistência generalizada, frequentemente >50%, associada ao seu uso excessivo(10).

Este estudo tem como objetivo geral investigar as rUTI em mulheres pós-menopausa. Os objetivos específicos incluem: identificar os principais agentes patogénicos envolvidos, com ênfase na UPEC; e caracterizar os mecanismos de resistência antimicrobiana presentes nas estirpes isoladas, incluindo a produção ESBLs.

2. Metodologias

Revisão de acordo com o método do *Joanna Briggs Institute (JBI) Scoping Review Manual* e reportada segundo o *PRISMA-ScR*.

2.1. Questão de Revisão

A revisão será baseada na estrutura PCC:

População (P): mulheres pós-menopausa

Conceito (C): resistência aos antibióticos comumente utilizados no tratamento de rITU

Contexto (C): estudos que abordem os diferentes mecanismos de resistência antimicrobiana

Questão: Quais são os principais agentes patogénicos e os mecanismos de resistência antimicrobiana associados às infeções do trato urinário recorrentes em mulheres pós-menopausa, e qual é a eficácia dos antibióticos atualmente utilizados no seu tratamento?

2.2. Critérios de inclusão:

- Artigos publicados entre 2016 e 2024 em inglês;
- Artigos cuja população seja mulheres pós-menopausa;
- Artigos de revisão sistemática e revisão;
- Artigos cujo antibióticos referidos sejam usados para tratar rITU;
- Artigos que mencionem os diversos mecanismos de resistência da UPEC;
- Artigos de acesso livre.

2.3. Estratégia de procura:

Foram realizadas pesquisas na base de dados *Pubmed*.

Foram utilizados termos relacionados a "*postmenopausal women*", "*recurrent urinary tract infection*", "*rUTI*", "*antibiotic resistance*" e "UPEC", recorrendo ao uso de operadores boleanos (*AND*, *OR*) e filtros adequados, como o período temporal de 9 anos (2016-2024) para a utilização de estudos mais recentes.

Exemplos de pesquisa:

- "*recurrent urinary tract infection*" *AND* "*postmenopausal women*" *AND* "UPEC" *AND* "*antibiotic resistance*";
- "*recurrent urinary tract infection*" *OR* "*rUTI*" *AND* "*UPEC*" *AND* "*antibiotic resistance*";
- "*recurrent urinary tract infection*" *OR* "*rUTI*" *AND "postmenopausal women*";
- "*recurrent urinary tract infection*" *AND* "*UPEC*".

A base de dados foi escolhida devido à grande diversidade de artigos relacionados com saúde e o tema em análise.

2.4. Seleção dos dados

Os dados extraídos incluem:

- Principais antibióticos utilizados.
- Principais mecanismos de resistência.
- Epidemiologia.

A escolha destes parâmetros vai de encontro aos objetivos do trabalho, de forma a identificar os diferentes mecanismos de resistência antimicrobiana aos antibióticos comumente utilizados para o tratamento de rITU nesta população.

3. Resultados

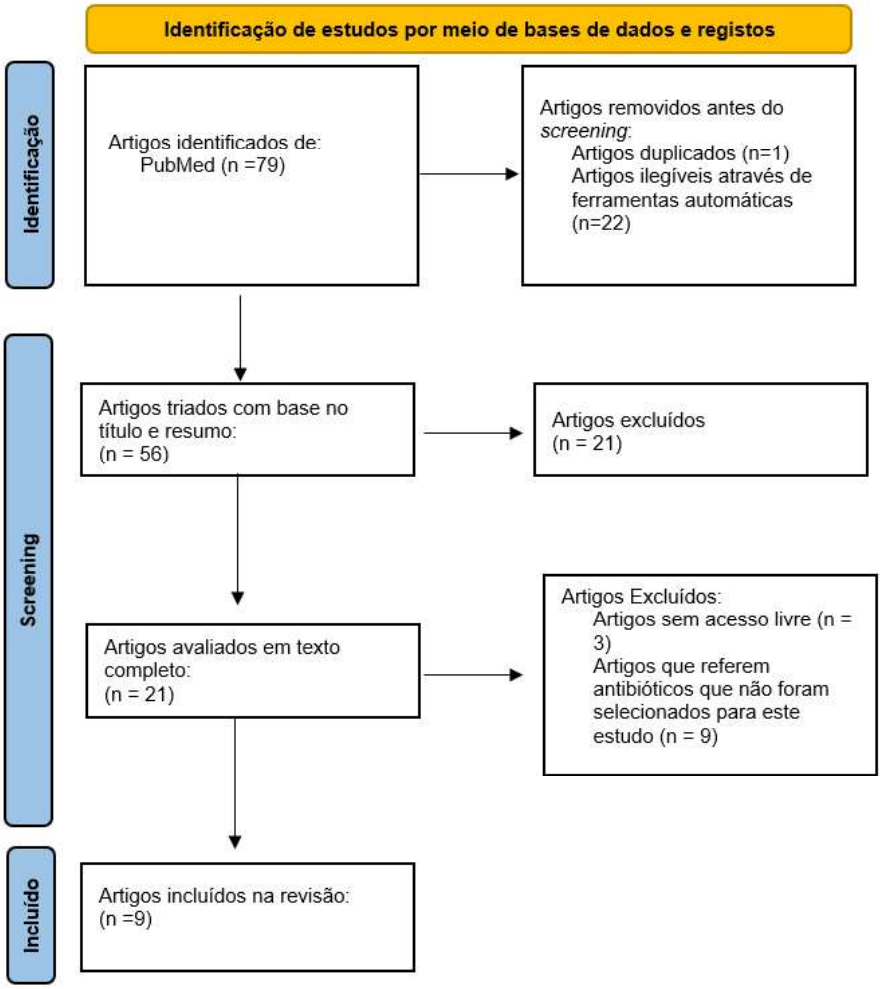

Figura 1. Fluxograma PRISMA.

A análise dos nove estudos revelou vários mecanismos de resistência antimicrobiana associados ao uso de diferentes classes de antibióticos, nomeadamente nitrofurantoína, fosfomicina, sulfametoxazol-trimetoprim, fluoroquinolonas, β-lactâmicos e carbapenemes.

O estudo de Nasrollahian *et al*. (2024) identificou a produção de β-lactamases de espectro alargado (ESBLs) e carbapenemases, bombas de efluxo, mutações cromossómicas e alteração da permeabilidade da membrana como principais mecanismos de resistência. Foram detetadas mutações genéticas nos genes *bla-TEM*, *bla-OXA*, *bla-CTX-M*, *bla-SHV*, *nsfA*, *nsfB*, *fosA* e *dfrA*.

De forma semelhante, Lee *et al.* (2018) observaram a produção de ESBLs, bombas de efluxo e mutações cromossómicas como mecanismos predominantes, com mutações identificadas nos genes *bla-TEM*, *bla-OXA*, *bla-CTX-M*, *bla-SHV*, *nsfA*, *nsfB* e *fosA*.

Rodrigues *et al.* (2022) destacaram a alteração da permeabilidade da membrana e a presença de bombas de efluxo como os principais mecanismos de resistência a fluoroquinolonas e β-lactâmicos, embora não tenham relatado mutações genéticas específicas. O mesmo foi incluído por abordar mecanismos de resistência comuns à resistência a fluoroquinolonas e β-lactâmicos, amplamente descritos nos demais estudos.

Munita *et al*. (2016) relataram a contribuição das bombas de efluxo, mutações cromossómicas, transferência horizontal de genes e alteração da permeabilidade da membrana para a resistência antimicrobiana, com mutações nos genes relacionados com DNA girase, topoisomerase IV, *bla-TEM*, *bla-SHV*, *bla-OXA* e *bla-CTX-M*.

Whelan *et al*. (2023) identificaram transferência horizontal de genes, mutações cromossómicas e bombas de efluxo como mecanismos predominantes, com mutações nos genes *bla-TEM*, *bla-SHV*, *nsfA*, *nsfB*, *dfrA*, *fosA* e DNA girase.

Rozwadowski *et al*. (2022) relataram a presença de bombas de efluxo, mutações cromossómicas e transferência horizontal de genes como mecanismos-chave, com mutações nos genes *bla-CTX-M*, *bla-TEM* e *qnr.*

Kot (2019) destacou mutações cromossómicas, produção de ESBLs e bombas de efluxo como principais mecanismos de resistência, identificando mutações nos genes *bla-TEM*, *bla-SHV*, *bla-CTX-M*, *qnr*, *nsfA*, *nsfB* e DNA girase.

Hooper *et al*. (2016) focaram-se em fluoroquinolonas e identificaram mutações cromossómicas, bombas de efluxo e transferência horizontal de genes como principais mecanismos, destacando mutações no gene *parC* e na DNA girase.

Finalmente, Adamus-Bialek *et al*. (2018) relataram produção de ESBLs, bombas de efluxo e mutações cromossómicas, com mutações nos genes *bla-TEM*, *bla-CTX-M*, *bla-OXA*, *bla-SHV*, *parC* e DNA girase.

De forma geral, os mecanismos de resistência mais frequentemente observados incluíram a produção de β-lactamases, mutações cromossómicas, presença de bombas de efluxo, alteração da permeabilidade da membrana e transferência horizontal de genes, sendo os genes *bla-TEM*, *bla-SHV*, *bla-CTX-M*, e mutações relacionadas com DNA girase e *parC* os mais recorrentes entre os estudos analisados.

A tabela resumo pode ser encontrada nos anexos.

4. Discussão

As rITU em mulheres pós-menopausa representam um problema clínico relevante, não apenas pela elevada incidência, mas também pelo aumento da dificuldade terapêutica associada à resistência antimicrobiana. A UPEC é o principal agente etiológico nestas infeções apresentando vários mecanismos de resistência, como a produção de ESBLs, mutações cromossómicas e a superexpressão de bombas de efluxo.

Ao analisar os resultados obtidos dos nove estudos, foi possível evidenciar a presença consistente de certos mecanismos de resistência antimicrobiana: produção de ESBLs e carbapenemases, mutações cromossómicas, alterações na permeabilidade da membrana, bombas de efluxo e transferência horizontal de genes. Estes resultados estão de acordo com os dados de Nasrollahian *et al*. (2024) e Kot (2019), que identificaram mutações nos genes *bla-TEM*, *bla-OXA*, *bla-CTX-M*, *bla-SHV*, *nsfA*, *nsfB*, *fosA* e *dfrA*, confirmando a diversidade de mecanismos de resistência presentes nas estirpes uropatogénicas. Lee *et al*. (2018) e Adamus-Bialek *et al*. (2018), relataram também a produção de ESBLs, mutações cromossómicas e bombas de efluxo, destacando mutações nos genes *bla*. Estes resultados são consistentes com o que foi descrito no estudo de Paterson *et all*. (2005)(11), que alerta para a disseminação global de ESBLs, com destaque à *CTX-M*, sendo um dos maiores desafios no tratamento empírico de ITU.

Relativamente à resistência às fluoroquinolonas, esta envolve frequentemente mutações nos genes *gyrA* e *parC*, que codificam a DNA girase e a topoisomerase IV, sendo identificada em alguns estudos como os de Hooper *et al*. (2016), Whelan *et al*. (2023) e Kot (2019). Estes resultados vão de encontro aos achados de Bush *et al*. (2020) e Dalhoff (2012) (12,13), que descreveram estas mutações como as principais responsáveis pela resistência à ciprofloxacina e norfloxacina em isolados clínicos de UPEC.

Por sua vez, Whelan *et al*. (2023), Rozwadowski *et al*. (2022) e Munita *et al*. (2016) deram destaque à transferência horizontal de genes como mecanismo crucial na disseminação da resistência antimicrobiana entre estirpes de *E.coli*, concordando com o que foi referido na introdução quanto ao papel dos plasmídeos na propagação da resistência. De acordo com o estudo realizado por Carattoli (2009) (14), os plasmídeos são importantes na disseminação de genes *bla* e de genes de resistência a aminoglicosídeos e fluoroquinolonas.

Mutações no gene *fosA* encontram-se associadas à resistência à fosfomicina, como referenciado por Nasrollahian *et al*. (2024), Lee *et al*. (2018) e Whelan *et al*. (2023). Estes resultados são comprovados por outros estudos como Wang *et al*. (2022) (15), que destacou o impacto funcional das mutações em *fosA* na resistência antimicrobiana, indicando que alterações neste gene são determinantes na diminuição da eficácia da fosfomicina, pois a formação de enzimas pelo gene *fos* cliva o anel de oxirano que leva à inativação da fosfomicina.

Relativamente à resistência ao sulfametoxazol-trimetoprim, os estudos Nasrollahian *et al*. (2024), Lee *et all*. (2018) Kot (2019) e Whelan *et al*. (2023), referem que se deve a mutações nos genes *dfrA* e *dfrB*, que são responsáveis pela codificação da enzima diidrofolato redutase, fornecendo resistência ao SMX-TMP. Estes resultados são comprovados pelo estudo de Nolan *et al*. (2015) (16), que destacam a inserção frequente de genes *dfrA* e *dfrB* em integrões, facilitando a disseminação horizontal da resistência antimicrobiana da UPEC.

No que respeita à resistência à nitrofurantoína, os genes *nsfA* e *nsfB*, referidos nos estudos Nasrollahian *et al*. (2024), Lee *et al*. (2018) Kot (2019) e Whelan *et al*. (2023) são a causa da resistência antimicrobiana da UPEC à nitrofurantoína. Estes resultados são comprovados pelo estudo de Dulyayangkul *et al*. (2024) (17), que demonstrou que mutações nestes genes estão fortemente associadas à perda de função das nitroreductases responsáveis pela ativação da nitrofurantoína. Essa perda de função reduz a conversão do antibiótico à sua forma ativa, conferindo resistência significativa.

Importante realçar que os estudos selecionados tiveram como foco a UPEC, no entanto, estudos adicionais, como o de Flores-Mireles *et al*. (2015) (18), realçam a importância de considerar outros uropatogénos como *Klebsiella pneumoniae* e *Enterococcus faecalis*, pois estes partilham muitos mecanismos de resistência descritos neste estudo, mostrando assim que estes mecanismos não são exclusivos da UPEC.

O estudo de Rodrigues *et al*. (2022), apenas se focou em fenótipos de resistência como bombas de efluxo e alteração da permeabilidade da membrana não referindo nenhuma mutação genética, no entanto, é um estudo relevante pois tal como Piddock (2006) (19), salientou o papel critico das bombas de efluxo como primeiro passo na resistência adquirida.

Comparando os estudos entre si, verifica-se que os genes *bla-TEM*, *bla-CTX-M* e as mutações na DNA girase são recorrentes, apesar das diferenças temporais e geográficas dos nove estudos. No entanto, é possível observar que nem todos os estudos referem as mesmas mutações, por exemplo o estudo de Whelan *et al*. (2023) refere a presença de genes *qnr*, que se encontram associados

à resistência a quinolonas, o que é amplamente descrito em revisões como a de Strahilevitz *et al*. (2009) (20).

Importante referir que há fatores que contribuem para a igualdade e desigualdade no tratamento de rITU em mulheres pós-menopausa. Apesar de os artigos analisados nos resultados não referirem, um estudo de Harding *et al*. (2022) (4), demonstrou que as políticas de saúde pública asseguram o acesso a antibióticos de primeira linha, como a fosfomicina e a nitrofurantoína, representando uma causa de igualdade pois garantem o tratamento acessível e eficaz a grande parte da população. No entanto, em estudos como Flores-Mireles *et al*. (2015) e Klein *et al*. (2020) (1, 17) observou-se a existência de desigualdades, principalmente no acesso a exames microbiológicos e a testes de sensibilidade antimicrobiana, que são essenciais para um tratamento direcionado. Estas condições observam-se maioritariamente em locais com menos recursos laboratoriais ou com sistemas de saúde fragmentados, onde o tratamento empírico por vezes é ineficaz devido à resistência antimicrobiana. A ausência de ensaios clínicos em grupos específicos, como as mulheres pós-menopausa, refletem igualmente uma desigualdade no desenvolvimento de estratégias terapêuticas, como é observado nos estudos de Jung *et al*. (2019) e Czajkowski *et al*. (2021) (5, 2).

5. Conclusão

As infeções do trato urinário recorrentes em mulheres pós-menopausa representam um desafio clínico significativo, principalmente pela crescente resistência antimicrobiana. Ao analisar os estudos selecionados, foi possível concluir que a *Escherichia coli* uropatogénica é o principal agente etiológico destas infeções, apresentando uma variedade de mecanismos de resistência.

Os mecanismos de resistência mais frequentes incluem a produção de ESBLs codificadas pelos genes *bla-TEM*, *bla-CTX-M*, *bla-OXA* e *bla-SHV*, assim como mutações cromossómicas nos genes *gyrA* e *parC*. Verificou-se ainda, a relevância da presença dos genes *dfrA*, *fosA*, *nsfA* e *nsfB*, que se encontram relacionados com a resistência ao sulfametoxazol-trimetoprim, fosfomicina e nitrofurantoína, respetivamente. A transferência horizontal de genes e bombas de efluxo são igualmente mecanismos de resistência antimicrobiana cruciais.

Apesar da grande maioria dos estudos se focarem na UPEC, foi possível observar que muitos dos mecanismos de resistência apresentados pela mesma, eram comuns a outros uropatogénos como *Klebsiella pneumoniae* e *Enterococcus faecalis*.

Os objetivos propostos neste artigo foram alcançados. Foi possível identificar os principais agentes patogénicos associados a rITU em mulheres pós-

menopausa, destacando a UPEC. De igual forma, foram identificados os diversos mecanismos de resistência antimicrobiana presentes em estirpes de UPEC.

6. Referências Bibliográficas

1. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host–pathogen interactions and new treatment strategies. Vol. 18, Nature Reviews Microbiology. Nature Research; 2020. p. 211–26.
2. Czajkowski K, Broś-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. Vol. 20, Przeglad Menopauzalny. Termedia Publishing House Ltd.; 2021. p. 40–7.
3. Arnold JJ, Hehn LE, Klein DA. Common Questions About Recurrent Urinary Tract Infections in Women [Internet]. Vol. 93. 2016. Available from: http://www.aafp.org/afp/2016/0401/p560-s1.html.
4. Harding C, Mossop H, Homer T, Chadwick T, King W, Carnell S, et al. Alternative to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infections in women: multicentre, open label, randomised, non-inferiority trial. 2022; Available from: https://www.bmj.com/
5. Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. Vol. 22, Climacteric. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 242–9.
6. Whelan S, Lucey B, Finn K. Uropathogenic Escherichia coli (UPEC)-Associated Urinary Tract Infections: The Molecular Basis for Challenges to Effective Treatment. Vol. 11, Microorganisms. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
7. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Marra M, Zummo S, Biondo C. Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. Vol. 12, Pathogens. MDPI; 2023.
8. Zhou Y, Zhou Z, Zheng L, Gong Z, Li Y, Jin Y, et al. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic Escherichia coli: Mechanisms of Infection and Treatment Options. Vol. 24, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
9. Moura Araújo I, Daliane Severino da Silva F, Raquel da Silva Duarte M, Mendonça de Morais N, Morais Clementino T, Alane Coelho Gonçalves C, et al. Perspectivas integradas em Saúde, bem-estar e qualidade de vida 3 PRINCIPAIS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA EM Escherichia coli E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS CAPÍTULO 10.

10. Ali I, Rafaque Z, Ahmed S, Malik S, Dasti JI. Prevalence of multi-drug resistant uropathogenic Escherichia coli in Potohar region of Pakistan. Asian Pac J Trop Biomed. 2016 Jan 1;6(1):60–6.

11. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β-lactamases: A clinical update. Vol. 18, Clinical Microbiology Reviews. 2005. p. 657–86.

12. Bush NG, Diez-Santos I, Abbott LR, Maxwell A. Quinolones: Mechanism, lethality and their contributions to antibiotic resistance. Vol. 25, Molecules. MDPI AG; 2020.

13. Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implictions for clinical use. Vol. 2012, Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. 2012.

14. Carattoli A. Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae. Vol. 53, Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009. p. 2227–38.

15. Wang YP, Chen YH, Hung IC, Chu PH, Chang YH, Lin YT, et al. Transporter Genes and fosA Associated With Fosfomycin Resistance in Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae. Front Microbiol. 2022 Jan 31;13.

16. Nolan LK, Li G, Logue CM. Origin and Dissemination of Antimicrobial Resistance among Uropathogenic Escherichia coli . Microbiol Spectr. 2015 Sep 4;3(5).

17. Dulyayangkul P, Sealey JE, Lee WWY, Satapoomin N, Reding C, Heesom KJ, et al. Improving nitrofurantoin resistance prediction in Escherichia coli from whole-genome sequence by integrating NfsA/B enzyme assays. Antimicrob Agents Chemother. 2024 Jul 1;68(7).

18. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Vol. 13, Nature Reviews Microbiology. Nature Publishing Group; 2015. p. 269–84.

19. Piddock LJV. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. Vol. 19, Clinical Microbiology Reviews. 2006. p. 382–402.

20. Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC, Robicsek A. Plasmid-mediated quinolone resistance: A multifaceted threat. Vol. 22, Clinical Microbiology Reviews. 2009. p. 664–89.

21. Nasrollahian S, Graham JP, Halaji M. A review of the mechanisms that confer antibiotic resistance in pathotypes of E. coli. Vol. 14, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Frontiers Media SA; 2024.

22. Lee DS, Lee SJ, Choe HS, Giacobbe DR. Community-Acquired Urinary Tract Infection by Escherichia coli in the Era of Antibiotic Resistance. Vol. 2018, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2018.

23. Rodrigues IC, Rodrigues SC, Duarte F V., Costa PM da, Costa PM da. The Role of Outer Membrane Proteins in UPEC Antimicrobial Resistance: A Systematic Review. Vol. 12, Membranes. MDPI; 2022.

24. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Kudva IT, Zhang Q, editors. Microbiol Spectr [Internet]. 2016 Mar 25;4(2). Available from: https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015

25. Whelan S, Lucey B, Finn K. Uropathogenic Escherichia coli (UPEC)-Associated Urinary Tract Infections: The Molecular Basis for Challenges to Effective Treatment. Vol. 11, Microorganisms. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.

26. Rozwadowski M, Gawel D. Molecular Factors and Mechanisms Driving Multidrug Resistance in Uropathogenic Escherichia coli—An Update. Vol. 13, Genes. MDPI; 2022.

27. Kot B. Antibiotic Resistance among Uropathogenic Escherichia coli. Vol. 68, Polish Journal of Microbiology. Polish Society of Microbiologists; 2019. p. 403–15.

28. Hooper DC, Jacoby GA. Topoisomerase inhibitors: Fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016 Sep 1;6(9).

29. Adamus-Białek W, Baraniak A, Wawszczak M, Głuszek S, Gad B, Wróbel K, et al. The genetic background of antibiotic resistance among clinical uropathogenic Escherichia coli strains. Mol Biol Rep. 2018 Oct 1;45(5):1055–65.

7. Anexos

Estudo	Antibióticos analisados	Mecanismos de resistência principais	Genes/Mutações identificados
Nasrollahian et al. (2024)(21)	Nitrofurantoína, Fosfomicina, Trimetoprim-sulfametoxazol	ESBLs, carbapenemases, bombas de efluxo, mutações cromossómicas, alteração da permeabilidade da membrana	*bla-TEM, bla-OXA, bla-CTX-M, bla-SHV, nsfA, nsfB, fosA, dfrA*
Lee et al. (2018) (22)	Nitrofurantoína, Fosfomicina, Trimetoprim-	ESBLs, bombas de efluxo, mutações cromossómicas	*bla-TEM, bla-OXA, bla-CTX-M,*

	sulfametoxazol, Fluoroquinolonas		*bla-SHV, nsfA, nsfB, fosA*
Rodrigues et al. (2022) (23)	Fluoroquinolonas, β-lactâmicos	Alteração da permeabilidade da membrana, bombas de efluxo	Não reportadas
Munita et al. (2016) (24)	Fluoroquinolonas, β-lactâmicos	Bombas de efluxo, mutações cromossómicas, transferência horizontal de genes, alteração da permeabilidade da membrana	DNA girase, topoisomerase IV, *bla-TEM, bla-SHV, bla-OXA, bla-CTX-M*
Whelan et al. (2023) (25)	β-lactâmicos, Nitrofurantoína, Fosfomicina, Trimetoprim-sulfametoxazol, Fluoroquinolonas	Transferência horizontal de genes, mutações cromossómicas, bombas de efluxo	*bla-TEM, bla-SHV, nsfA, nsfB, dfrA, fosA*, DNA girase
Rozwadowski et al. (2022) (26)	β-lactâmicos, Carbapenemes, Fluoroquinolonas	Bombas de efluxo, mutações cromossómicas, transferência horizontal de genes	*bla-CTX-M, bla-TEM, qnr*
Kot (2019) (27)	Nitrofurantoína, Fosfomicina, Fluoroquinolonas, Trimetoprim-sulfametoxazol	Mutações cromossómicas, ESBLs, bombas de efluxo	*bla-TEM, bla-SHV, bla-CTX-M, qnr, nsfA, nsfB*, DNA girase
Hooper et al. (2016) (28)	Fluoroquinolonas	Mutações cromossómicas, bombas de efluxo, transferência horizontal de genes	*parC*, DNA girase
Adamus-Bialek et al. (2018) (29)	Fluoroquinolonas, β-lactâmicos	ESBLs, bombas de efluxo, mutações cromossómicas	*bla-TEM, bla-CTX-M, bla-OXA, bla-SHV, parC*, DNA girase