

Pesquisa de genes de resistência em bactérias de origem clínica, comumente encontradas em infecções do trato urinário

Searching for resistance genes in bacteria of clinical origin, commonly found in urinary tract infections

Búsqueda de genes de resistencia en bacterias de origen clínico, comúnmente encontradas en infecciones del tracto urinario

Recebido: 17/11/2021 | Revisado: 11/12/2021 | Aceitado: 06/10/2022 | Publicado: 12/10/2022

Iluska Martins Pinheiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8160-9787>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: iluskasmartins@gmail.com

Bruno Marques Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-3413>
Hospital Dona Libânia, Brasil
E-mail: brunomarques1100@hotmail.com

João Luiz Macedo de Sousa Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3578-5023>
Médico Veterinário, Brasil
E-mail: jlmacedosousa@hotmail.com

Juliana Nadielle Barbosa Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2460-252X>
Universidade Federal do Ceará, Brasil
E-mail: juliananadielle@hotmail.com

Thaís Oliveira Cordeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0078-715X>
Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil
E-mail: thaisocodontologia@gmail.com

Eliane Aparecida Camposatto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3689-888X>
Universidade Federal de Alagoas, Brasil
E-mail: eliane.camposatto@icbs.ufal.br

Ana Paula Otaviano Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3786-8204>
Prefeitura Municipal de Luzilândia-PI, Brasil
E-mail: anapaula_luzi@hotmail.com

Thaise Silva Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4373-0914>
Universidade Federal da Bahia, Brasil
E-mail: thaiserocha@gmail.com

Graziele Ferreira Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5298-3692>
Faculdade Pitágoras São Luís, Brasil
E-mail: grazielefnunes@hotmail.com

Amanda Miranda da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6476-4809>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: miraanda.sa@gmail.com

Fernando Lucas De Matos Feitosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0410-4961>
Farmacêutico, Brasil
E-mail: fernandodiamante2016@hotmail.com

Resumo

Infecções do Trato Urinário (ITU) é uma das doenças infecciosas mais comuns diagnosticados. Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são responsáveis por uma grande proporção do consumo de drogas antibacterianas e ter impactos socioeconômicos de grande porte. Uma vez que a maioria dos tratamentos começa ou é feito completamente de forma empírica, o conhecimento dos organismos, as suas características epidemiológicas e a sua susceptibilidade

antibacteriana que pode variar com o tempo é obrigatória. Portanto esse trabalho se torna de grande relevância, já que ele pretende através dessa revisão demonstrar a necessidade fazer sequenciamento de bactérias, comparando-as e avaliando o gene de resistência. Foram utilizadas todas as publicações que possuíam dados de pesquisa de genes de resistência em bactérias de origem clínica comumente encontradas em infecções do trato urinário, comumente encontradas em infecções do trato urinário, publicações científicas oficiais da Organização Mundial da Saúde (OMS) e governamentais, dentro a determinada data (2019-2021). Os dados foram coletados utilizando as bases de dados científicas: LILACS, PUBMED, PERIODICOS CAPES, SCIENCE DIRECT, BVS, SCIELO, COCHRANE LIBRARY, HIGHWIRE PRESS, SCOPUS e ELSEVIER. Foram encontrados um total de 14 artigos (Tabela 1) nas bases de dados. Foram utilizados como descritores: Trato urinário, pesquisa de genes, resistência em bactérias, infecção urinária, nos idiomas inglês, português e espanhol. Onde obtivemos os artigos abaixo descritos na Tabela 1 e discutidos em forma de tópicos relacionados com o tema.

Palavras-chave: ITU; Biologia molecular; Enterobactérias.

Abstract

Urinary Tract Infections (UTI) are one of the most common infectious diseases diagnosed. Intensive Care Units (ICU) are responsible for a large proportion of antibacterial drug consumption and have major socioeconomic impacts. Since most treatments start or are done completely empirically, knowledge of the organisms, their epidemiological characteristics and their antibacterial susceptibility that may vary over time is mandatory. Therefore this work becomes of great relevance, since it intends through this review to demonstrate the need to sequence bacteria, comparing them and evaluating the resistance gene. We used all publications that had data on resistance gene research in bacteria of clinical origin commonly found in urinary tract infections, commonly found in urinary tract infections, official scientific publications of the World Health Organization (WHO) and governmental, within the given date (2019-2021). Data were collected using scientific databases: LILACS, PUBMED, PERIODICOS CAPES, SCIENCE DIRECT, BVS, SCIELO, COCHRANE LIBRARY, HIGHWIRE PRESS, SCOPUS and ELSEVIER. A total of 14 articles (Table 1) were found in the databases. The descriptors used were: urinary tract, gene search, resistance in bacteria, urinary infection, in English, Portuguese and Spanish. We obtained the articles described below in Table 1 and discussed them in the form of topics related to the theme.

Keywords: UTI; Molecular biology; Enterobacteria.

Resumen

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las enfermedades infecciosas más comunes que se diagnostican. Las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) son responsables de una gran proporción del consumo de medicamentos antibacterianos y tienen un gran impacto socioeconómico. Dado que la mayoría de los tratamientos se inician o se realizan de forma totalmente empírica, es obligatorio conocer los organismos, sus características epidemiológicas y su susceptibilidad antibacteriana que puede variar con el tiempo. Por lo tanto, este trabajo adquiere gran relevancia, ya que pretende a través de esta revisión demostrar la necesidad de secuenciar las bacterias, compararlas y evaluar el gen de la resistencia. Se utilizaron todas las publicaciones con datos sobre la investigación de genes de resistencia en bacterias de origen clínico que se encuentran comúnmente en las infecciones del tracto urinario, las publicaciones científicas oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las publicaciones gubernamentales dentro de una fecha determinada (2019-2021). Los datos se recogieron utilizando las bases de datos científicas: LILACS, PUBMED, PERIODICOS CAPES, SCIENCE DIRECT, BVS, SCIELO, COCHRANE LIBRARY, HIGHWIRE PRESS, SCOPUS y ELSEVIER. Se encontraron un total de 14 artículos (Tabla 1) en las bases de datos. Se utilizaron los siguientes descriptores: tracto urinario, búsqueda de genes, resistencia en bacterias, infección urinaria, en inglés, portugués y español. Obtuvimos los artículos descritos en la Tabla 1 y los discutimos en forma de temas relacionados con el tema.

Palabras clave: ITU; Biología molecular; Enterobacteriaceae.

1. Introdução

Infecção do Trato Urinário (ITU) é uma das doenças infecciosas mais comuns diagnosticadas. As Infecções do Trato Urinário são responsáveis por uma grande proporção do consumo de drogas antibacterianas e ter impactos socioeconômicos de grande porte (Guggenbichler, 2011).

Uma vez que a maioria dos tratamentos começa ou é feito completamente de forma empírica, o conhecimento dos organismos, as suas características epidemiológicas e a sua susceptibilidade antibacteriana que pode variar com o tempo é obrigatória (Chang, 2011).

A resistência aos antibióticos aumenta a cada dia, mesmo a grandes classes, como, os carbapenêmicos. Essa resistência se dar por várias formas, dentre elas, a transmissão através do pilus sexual, pelo bacteriófago, e presença da cápsula (Richet, 2010).

Através disso a importância do sequenciamento da bactéria é essencial, para o maior conhecimento de genes de resistência podendo ampliar a possibilidade de sua modificação e desenvolvimento de novos fármacos (Hopwood, 2007).

Portanto esse trabalho se torna de grande relevância, já que ele pretende através dessa revisão demonstrar a necessidade de fazer sequenciamento de bactérias, comparando-as e avaliando o gene de resistência.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, com objetivo analítico e explicativo com abordagem qualitativa. Essa pesquisa busca através de publicações científicas descrever seus resultados, explicando suas causas e efeitos. Sua abordagem implica que tudo o que for realizado será qualificado para melhor demonstração dos resultados obtidos pela pesquisa. Onde foi utilizado programa Prisma para melhor distribuição e interpretação dos dados estatísticos (Kauark, 2010; Pereira, 2018).

Foram utilizadas todas as publicações que possuam dados de pesquisa de genes de resistência em bactérias de origem clínica comumente encontradas em Infecções do Trato Urinário, e publicações científicas oficiais da Organização Mundial da Saúde (OMS) e governamentais, dentre a determinada data (2019-2021).

Os dados foram coletados utilizando as bases científicas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Library of medicine (PUBMED), PERIODICOS, SCIENCE DIRECT, Biblioteca Virtual em saúde – (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), COCHRANE LIBRARY, HIGHWIRE PRESS, SCOPUS e ELSEVIER.

Foram utilizados e analisados nessa pesquisa todos os trabalhos de pesquisa de genes de resistência em bactérias de origem clínica comumente encontradas em Infecções do Trato Urinário, publicados nos anos de 2019 à 2021, nos idiomas: inglês, espanhol e português. Foram excluídos todos os demais trabalhos e publicações que não se referiam ao estudo.

A pesquisa não apresentou nenhum risco, pois todos os dados coletados são ofertados pelas bases científicas, onde não existiu contato nenhum com os indivíduos infectados e não se fizeram divulgações dos dados pessoais dos indivíduos envolvidos em tais estudos. A pesquisa é voltada a análise de dados para avaliação da pesquisa de genes de resistência em bactérias de origem clínica comumente encontradas em infecções do trato urinário.

3. Resultados e Discussão

Foram encontrados um total de 14 artigos (Tabela 1) nas bases científicas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Library of medicine (PUBMED), PERIODICOS, SCIENCE DIRECT, Biblioteca Virtual em saúde – (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), COCHRANE LIBRARY, HIGHWIRE PRESS, SCOPUS e ELSEVIER. Foram utilizados como descritores: Trato urinário, pesquisa de genes, resistência em bactérias, infecção urinária, nos idiomas inglês, português e espanhol. Onde obtivemos os artigos abaixo descritos na Tabela 1 e discutidos em forma de tópicos relacionados com o tema.

Tabela 1. Artigos encontrados e selecionados.

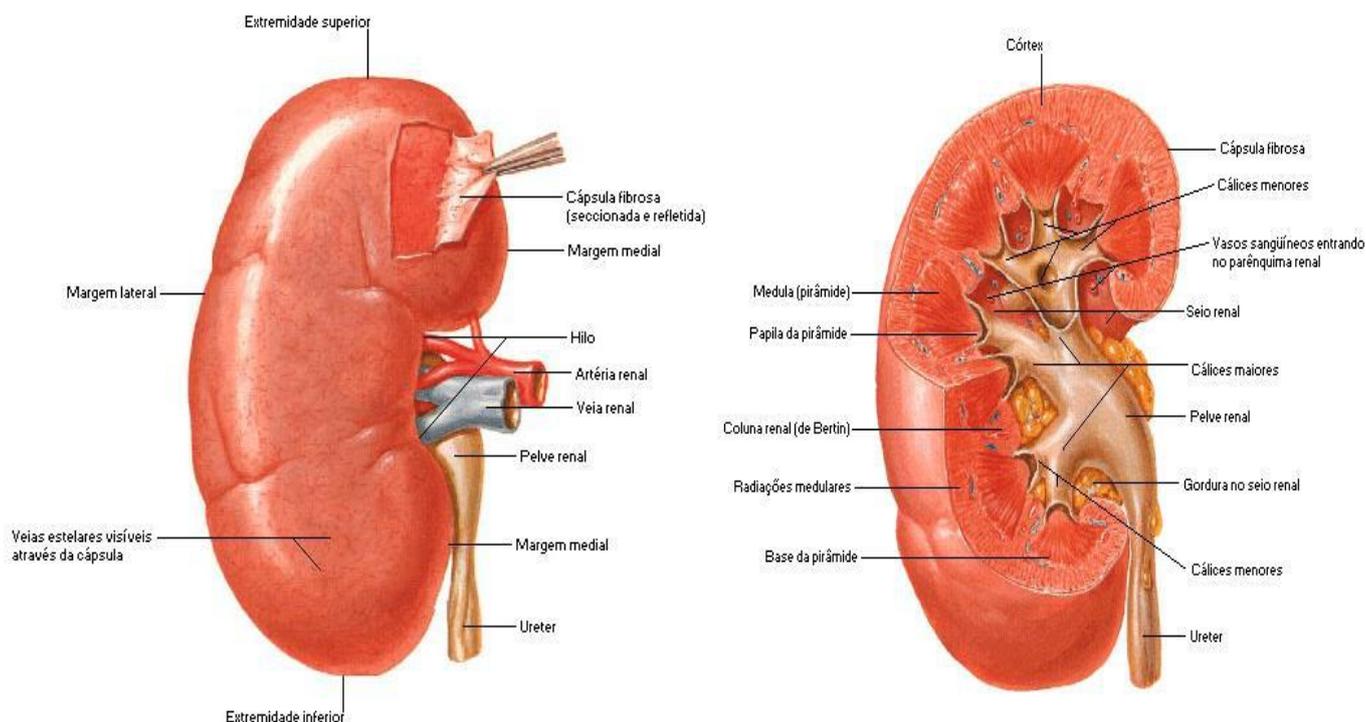
	AUTORES	ARTIGOS	ANO
1	BARON E. J, MILLER J. M, WEINSTEIN M. P, RICHTER S. S, GILLIGAN P. H, THOMSON R. B. JR, ET AL.	A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology	2019
2	CHANG R, GREENE M. T, CHENOWETH C. E, ET AL.	Epidemiology of hospitalacquired urinary tract-related bloodstream infection at a university hospital.	2020
3	CHARNAY, P. et al.	Biosynthesis of hepatitis B surface antigen in <i>E. coli</i> .	2020
4	CLEWELL, D. B.	Plasmid drug resistance and gene transfer in the genus <i>Streptococcus</i> .	2020
5	DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A.	Anatomia humana sistêmica e segmentar.	2020
6	DEMBRY, L; MARCUS, M; ZERVOS, J; HIERHOLZER, JR W. J.	Nosocomial bacterial infections.	2020
7	GHAFOURIAN S, SEKAWI Z, NEELA V, ET AL.	Incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in patients with urinary tract infection.	2020
8	GUGGENBICHLER J. P, ASSADIAN O, BOESWALD M, KRAMER A.	Incidence and clinical implication of nosocomial infections associated with implantable biomaterials - catheters, ventilator-associated pneumonia, urinary tract infections.	2020
9	WEINSTEIN, R. A.	Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics.	2020
10	RICHET, H. M. ASM	Better antimicrobial resistance surveillance efforts are needed.	2020A
11	GUYTON, A. C.; HALL, J. E.	Tratado de Fisiologia Médica.	2019
12	MOURA, C; TIBA, M. R; SILVA, M. J; LEITE, D. S.	Identification of new flagellin-encoding <i>fliC</i> genes in <i>Escherichia coli</i> isolated from domestic animals using RFLP-PCR and sequencing methods	2020B
13	MEDAU; RAPHAEL, MUI; TSAI, SIU.	Diversidade de bactérias <i>Burkholderia</i> em solo de Terra Preta Arqueológica da Amazônia por análise em gel de poliacrilamida com gradiente desnaturante (DGGE) e sequenciamento.	2020
14	HOPWOOD, D. A. & MERRICK, M. J.	Genetics of antibiotic production	2020

Fonte: Dados da Pesquisa (2021).

Anatomia e Fisiologia do Sistema Renal

Os rins estão localizados uma direita e um a esquerda da coluna vertebral. Eles estão envolvidos por uma cápsula protetora constituída de fibras e abundante de tecido adiposo, chamada de capsula adiposa. Na parte medial do rim está localizado o hilo renal, onde entram e saem os vasos sanguíneos. Os rins são ricos em nefros e possuem de 1 a 4 milhões deles, é, portanto, a unidade funcional dos rins, são os que formam a urina. Os rins não possuem a capacidade de gerar novos nefros, por isso a partir de 40 anos a cada dez anos degrada 10% dos nefros (Dangelo & Fattini, 2005).

Figura 1 – Anatomia renal – a esquerda vista anterior do rim e a direita vista com o corte frontal.



Fonte: Netter (2000).

Os rins são responsáveis pela filtração do sangue. Essas substâncias geradas passam pelos tubos renais e as substâncias necessárias são absorvidas, e as demais excretadas pela urina (Guyton & Hall, 2006).

Infecção Urinária

Infecção do Trato Urinário (ITU) é uma das causas de ambulatórios e pronto-socorro com frequência. Urocultura é o mais importante exame microbiológico para diagnosticar, mas também representa uma das maiores cargas de trabalho em laboratórios clínicos e hospitalares em regime ambulatorial. O profissional de laboratório tem a responsabilidade de reportar os dados relevantes e viáveis sobre achados microbiológicos de dada cultura de urina, mas requer feedback do médico, de modo que a informação fornecida se torne necessário para tomar as medidas adequadas e conduzir uma solidez terapêutica (Baron, 2013).

O uso de cateteres urinários é o fator predisponente mais significativo para o desenvolvimento de Infecções do Trato Urinário (ITU) em pacientes hospitalizados, e a duração do cateterismo é o fator de risco mais significativo para ITU que ocorrem com frequência no pós-operatório quando maior o período de cateteres urinários são usados levando a uma maior mortalidade e morbidade, bem como tempo de internação (Chang, 2011).

Intraoperatório, a profilaxia antibiótica de pré-incisão é altamente eficaz na prevenção da infecção. Além disso, alguns estudos têm sugerido que a profilaxia antibiótica reduz o risco das ITUs relacionada ao cateter, embora não seja recomendado (Ghafourian, 2012).

A maioria dos estudos sobre bacteriúria nas ITU relacionadas ao cateter definidos como o resultado primário. Na verdade, este termo é usado como sinônimo muitas vezes para a ITU. No entanto, a diferença entre os dois é clinicamente relevante, uma vez que bacteriúria relacionada ao cateter raramente é assintomática associada a resultados adversos e não requer tratamento. Geralmente bacteriúria assintomática é definida como a presença de mais do que 100.000 colony-formando

unidades / ml (CFU / ml) para uma cultura de urina patogênica. No entanto, em doentes com cateteres urinários, que é definida como a presença de mais do que 14.000 CFU / mL de qualquer um microrganismo (Guggenbichler, 2011).

Resistência Microbiana

A resistência microbiana tornou-se o principal problema de saúde pública no mundo, afetando todos os países. Ela é uma inevitável consequência do uso indiscriminado de antibióticos em humanos e animais. Na Europa e na América do Norte, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* não susceptível à penicilina (PNSSP), *Enterococos spp.* resistentes à vancomicina (VRE) e *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamase de espectro ampliado (ESBL) têm emergido e se espalhado nos hospitais e nas comunidades (Weinstein, 2010).

A resistência aos antibióticos se desenvolve como um natural consequência da habilidade da população bacteriana de se adaptar. O uso indiscriminado de antibióticos aumenta a pressão seletiva e, também, a oportunidade de a bactéria ser exposta aos mesmos (Dembry, 2008).

Alguns fatores que influenciam a seleção de mutantes antibióticos resistentes incluem o estado imunológico do paciente, o número de bactérias no sítio de infecção, o mecanismo de ação do antibiótico e o nível da droga que atinge a população bacteriana (Richet, 2010).

Com a possibilidade, hoje existe a utilização de sintetizadores automáticos, a síntese de oligonucleotídeos e oligopeptídeos tornou-se uma tarefa laboratorial altamente simplificada. O DNA pode ser sintetizado sob a forma de fita simples, tanto de pequeno tamanho, quanto de tamanho maior. Usando as fitas de pequeno tamanho podem introduzir-se mutações em genes (Charnay, 2008).

As fitas de DNA de grande tamanho (200 pb) usam-se tanto como sondas, como para construir genes sintéticos que têm a enorme vantagem de possuir sítios de clivagem para as endonucleases de restrição, que não se encontram nos genes naturais, o que torna a manipulação daqueles muito mais facilitada (Hopwood, 2007).

Os elementos que formam os bancos genômicos são como já referimos clones de DNA do genoma de determinado organismo vivo, clones estes obtidos com vetores como, por exemplo, bacteriófagos, que aceitam inserções de grandes tamanhos (Clewell, 2009).

Estas inserções têm a vantagem de permitir a obtenção de todo o genoma em um número reduzido de clones, ou, por vezes, do gene intacto em um único clone (Charnay, 2008).

A Utilização das Técnicas de Biologia Molecular em Combate as Bactérias Multirresistentes

A Diversidade das bactérias podem ser avaliadas por meio de técnicas microbiológicas (cultivo) e moleculares, como a Eletroforese em Gel Gradiente Desnaturante (DGGE) com sequências iniciadoras específicas para o gênero, 16S o gene usando rRNA. Os fragmentos gerados desses estudos são analisados e assim descobertos o nome específico de cada gene de resistência, possibilitando a criação de novos fármacos ou barreiras agindo diretamente no DNA da bactéria (Medau et al., 2007).

Identificação de *Escherichia coli* requer conhecimento sobre os sorotipos prevalentes e fatores de virulência perfis permite a classificação em patogênico / não-patogênico. No entanto, algumas destas bactérias não expressam antigênio in vitro flagelar. Neste caso, o PCR-restrição do comprimento do fragmento de polimorfismo (RFLP-PCR) e a sequenciação do fliC podem ser adequados para a identificação de antigênios através da substituição da tradicional sorologia. O PCR-RFLP onde foi demonstrado que funciona com mais rapidez que o antigênio de serotipagem H em *E. coli* (Moura et al., 2013).

4. Considerações Finais

As infecções de trato urinário (ITU) são consideravelmente comuns na rotina ambulatorial, tornando-se um problema em potencial da assistência em saúde. Encontra-se entre as cinco principais causas de infecção hospitalar, apresentando complicações que poderiam ser diminuídas e até mesmo evitadas através de algumas medidas simples de prevenção. Com isso, foi visto que se tem a necessidade de um maior estudo sobre a resistência desses patógenos para que possa ser evitado uma grande piora no seu tratamento.

Referências

- Baron, E. J., Miller, J. M., Weinstein, M. P., Richter, S. S., Gilligan, P. H., Thomson, R. B. J. R., *et al.* (2013). A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013;57(4): e22-121.
- Chang, R., Greene, M. T., Chenoweth, C. E., *et al.* (2011). Epidemiology of hospital-acquired urinary tract-related bloodstream infection at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 32 (11): 1127-9.
- Charnay, P. *et al.* (2008). Biosynthesis of hepatitis B surface antigen in *E. coli*. *Nature.* 286:893-5.
- Clewell, D. B. (2009). Plasmid drug resistance and gene transfer in the genus *Streptococcus*. *Microbiol. Rev.*, 45:409-36.
- Dangelo, J.G.; & Fattini, C. A. (2005). Anatomia humana sistêmica e segmentar. (2ª ed.). Editora: *Atheneu*.
- Dembry, L.; Marcus, M.; Zervos, J.; Hierholzer, J. R.W. J. (2008). Nosocomial bacterial infections. In: Evans A. S, Brachman PS, editors. *Bacterial infections of humans: epidemiology and control*. 3th ed. New York: Plenum Publishing Corporation. p. 501- 28.
- Ghafourian, S.; Sekawi, Z.; Neela, V.; *et al.* (2012). Incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in patients with urinary tract infection. Sao Paulo. *Med J.* 130(1):37-43.
- Guggenbichler, J. P.; Assadian, O.; Boeswald, M.; Kramer, A. (2011). Incidence and clinical implication of nosocomial infections associated with implantable biomaterials - catheters, ventilator-associated pneumonia, urinary tract infections. *GMS Krankenhaushyg Interdiszip.* 6(1): Doc 18.
- Guyton, A. C.; Hall, J. E. (2006). Tratado de fisiologia médica. São Paulo. Editora: *Elsevier*.
- Hopwood, D. A. & Merrick, M. J. (2007). Genetics of antibiotic production. *Bacteriol. Rev.* 41:595-635.
- Kauark, F. S.; Manhaes, F. C.; Medeiros, C. H. (2010). Metodologia da pesquisa: um guia prático. Bahia. Editora: *Via Litterarum*.
- Medau, R.; Mui, T. S. (2007). *Editor: Biblioteca Digital De Teses E Dissertações Da Usp.*
- Moura, C.; Tiba, M. R.; Silva, M. J.; Leite, D. S. (2013). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 01 abril., 33(4), 417-422.
- Netter, Frank H. (2000). Atlas de Anatomia Humana. 2ed.
- Richet, H. M. (2010). Better antimicrobial resistance surveillance efforts are needed. *ASM News.* Jun; 67(6):304-9.
- Weizstein, R. A. (2010). Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics. *Emerg Infect Dis.* 7 (2):188-92.