

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS E CONSUMO
POPULACIONAL DE ANTIBIÓTICOS ASSOCIADOS A
DISTRIBUIÇÃO DE *Escherichia coli* PRODUTORAS DE BETA-
LACTAMASES DE ESPECTRO ESTENDIDO

Aluna: Larissa Hermann de Souza Nunes

Orientador: Prof. Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon

CURITIBA

ABRIL/2022

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS E CONSUMO
POPULACIONAL DE ANTIBIÓTICOS ASSOCIADOS A
DISTRIBUIÇÃO DE *Escherichia coli* PRODUTORAS DE BETA-
LACTAMASES DE ESPECTRO ESTENDIDO**

Dissertação de mestrado acadêmico apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
como requisito parcial para obtenção do título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon

CURITIBA

ABRIL/2022

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Sônia Maria Magalhães da Silva – CRB 9/1191

Nunes, Larissa Hermann de Souza
N972a Aspectos sociodemográficos e consumo populacional de antibióticos
2021 associados a distribuição de Escherichia coli produtoras de beta-lactamases de espectro estendido / Larissa Hermann de Souza Nunes ; orientador: Felipe Francisco Bondan Tuon. – 2021.
69 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2021
Inclui bibliografias

1. Escherichia coli. 2. Beta-Lactamases. 3. Farmacorresistência bacteriana. 4. Antibacterianos. 5. Ciências médicas. I. Tuon, Felipe Francisco Bondan. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná Programa de Pós-Graduação em Ciência da Saúde. III. Título.

CDD 20. ed. – 610



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Medicina e Ciências da Vida
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE DISSERTAÇÃO DO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL
DE MESTRADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.**

Aos **04 dias do mês de abril de 2022 às 16:00**, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação **“Aspectos sociodemográficos e consumo populacional de antibióticos associado a distribuição de Escherichia coli produtoras de beta-lactamases de espectro estendido”** apresentado por **Larissa Hermann de Souza Nunes** para obtenção do título de mestre; Área de concentração: Pesquisa Médica Translacional.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon - Presidente	
Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena (PUCPR)	
Prof. Dr. Guilherme Henrique Campos Furtado (UNIFESP)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon **Conceito:** Aprovada

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena **Conceito:** Aprovada

Prof. Dr. Guilherme Henrique Campos Furtado **Conceito:** Aprovada

Parecer Final: Aprovada

Observações da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon
Presidente da Banca Examinadora

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que nos momentos de dificuldade, ainda nos prendemos a crenças de que alguém cuida de nós.

Agradeço a minha vó, Carmelita Souza Hermann e a minha mãe, Clarice Souza Hermann. Mulheres fortes e a frente do seu entorno que acreditam no meu sonho e abriram o caminho a duras penas para que hoje estivesse aqui. Não tenho palavras para expressar minha gratidão!

Agradeço ao meu marido, Samuel Anderson Nunes, meu maior parceiro, que suportou todas as crises de insegurança e me deu todo o apoio necessário para prosseguir. Os laços do casamento ainda são pequenos perto da nossa cumplicidade. Sonhar junto com você é muito melhor!

Agradeço ao meu orientador, Dr. Felipe Tuon, pela orientação, paciência e ideias que fizeram desta uma experiência inspiradora para mim. Nesse sentido, também agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e a Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) na figura da Escola de Medicina, que me oportunizaram a janela que hoje vislumbro um horizonte superior.

Agradeço a Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba, especialmente a Coordenação de Recursos Materiais – Assistência Farmacêutica e o Laboratório Municipal na pessoa do Sr. Fernando José Vicenzi, que acreditam no projeto e colaboraram com sua realização. Também ao Dr. Adriano Akira Ferreira Hino que também contribuiu para a execução desse projeto.

Também não poderia deixar de agradecer a Lili, parceira das horas escrevendo, deitada do meu lado, precisando aprender a lidar com a frustração de não poder brincar.

Aos amigos, familiares, companheiros de trabalho no Hospital Universitário Cajuru, todos que de alguma forma acreditam nesse projeto e ajudaram de forma direta ou indireta para que ele pudesse ser realizado. O meu mais sincero muito obrigada!

RESUMO

Escherichia coli é a bactéria mais isolada em culturas de urina e com alta prevalência nos casos de infecção urinária que requerem tratamento com antibióticos, entre eles, as cefalosporinas. O tratamento empírico dessas infecções tem sido dificultado pela crescente resistência aos antibióticos, especialmente as cefalosporinas por meio das β -lactamases, porém com padrões variáveis de resistência conforme diferentes populações e localidades. **Objetivo:** analisar a prevalência *E. coli* produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL) isoladas de urinas colhidas no Laboratório Municipal de Curitiba no período de 2011 a 2019, relacionando com o consumo de antibióticos e as condições sanitárias conforme os distritos sanitários. **Métodos:** Estudo ecológico de culturas de urina recebidas no Laboratório Municipal de Curitiba e a dispensação de antibióticos pelo departamento de Assistência Farmacológica da Secretária Municipal de Saúde de Curitiba avaliado pelo *defined daily dose* (DDD)/100.000 habitantes e avaliação dos dados sociodemográficos obtidos pelo Censo nacional realizado em 2011. Para a análise foi utilizado o teste de qui-quadrado para comparar as variáveis qualitativas e as correlações de dados quantitativos foram realizadas por meio de regressão linear ou médias $\pm$ desvio padrão. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** Das culturas de urina, 2,89% tiveram crescimento de *E. coli*, sendo 9,9% dessas consideradas ESBL. A prevalência de ESBL aumentou ao longo dos anos ($p < 0,0001$; R^2 : 0,922), sendo também relacionada ao aumento de idade ($p = 0,007$; R^2 : 0,8725) e ao sexo masculino ($p < 0,001$). Houve diferença estatística na prevalência de ESBL entre os distritos sanitários, porém ela não foi relacionada a nenhuma variável sociodemográfica. O aumento progressivo do consumo de antibióticos entre 2011 e 2019 foi associado ao aumento da prevalência de ESBL nas culturas de urina (R^2 0,47; $p = 0,0386$). **Conclusão:** No período avaliado, houve crescimento da prevalência de ESBL e foi relacionado ao aumento de consumo de antibióticos. O aumento da prevalência de ESBL não foi relacionada as condições sociodemográficas, apesar de sua diferença entre os distritos sanitários.

Palavras-Chave: *Escherichia coli*. Beta-Lactamases. Resistência Bacteriana. Antibiótico.

ABSTRACT

Escherichia coli is the most isolated bacteria in urine cultures and has a high prevalence in cases of urinary infection that require treatment with antibiotics, among the antibiotics used are cephalosporins. Empirical treatment of these infections has been hampered by the growing antibiotic resistance, especially cephalosporins through β -lactamases, but with variable patterns of resistance according to different populations and locations. Objective: analyze the prevalence of *E. coli* extended-spectrum β -lactamase-producing (ESBL) isolated from urine collected at the Municipal Laboratory of Curitiba from 2011 to 2019, relating it to antibiotic consumption and sanitary conditions according to health districts. Methods: Ecological study of urine cultures received by the Municipal Laboratory of Curitiba and the dispensing of antibiotics by the Department of Pharmacological Assistance of the Municipal Health Department of Curitiba, evaluated by the defined daily dose (DDD)/100,000 inhabitants and evaluation of sociodemographic data obtained by the Censo carried out in 2010. For the analysis, the chi-square test was used to compare qualitative variables and correlations of quantitative data were performed using linear regression or means $\pm$ standard deviation. A p value <0.05 was considered statistically significant. Results: Of the urine cultures, 2.89% had *E. coli* growth, with 9.9% of these being considered ESBL. The prevalence of ESBL increased over the years ($p < 0.0001$; $R^2: 0.922$), being also related to increasing age ($p 0.007$; $R^2: 0.8725$) and male sex ($p < 0.001$). There was statistical difference in the prevalence of ESBL between health districts but was not related to any sociodemographic variables. The progressive increase in antibiotic consumption between 2011 and 2019 was associated with an increased prevalence of ESBL in urine cultures ($R^2 0.47$; $p 0.0386$). Conclusion: There was an increase in the prevalence of ESBL in the period evaluated, which was related to the increase in antibiotic consumption. The prevalence of ESBL was not related to sociodemographic variables, despite its difference between health districts.

Keywords: *Escherichia coli*. Beta-Lactamases. Drug Resistance. Anti-Bacterial Agents.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Divisão dos Distritos Sanitários em Curitiba	15
Quadro 1	Principais formulações de antibióticos dispensados pela SMSC	16
Quadro 2	Classes de antibióticos que tiveram aumento de consumo ao longo dos anos conforme o distrito sanitário.....	26
Gráfico 1	Porcentagem de culturas com crescimento de <i>E. coli</i> entre 2011 até 2019.....	20
Gráfico 2	Prevalência de <i>E. coli</i> ESBL entre 2011 até 2019	21
Gráfico 3	Distribuição da prevalência de ESBL conforme a faixa etária.....	21
Gráfico 4	Distribuição do consumo de antibióticos ao longo dos anos.....	22
Gráfico 5	Distribuição do consumo de antibióticos conforme os distritos sanitários.....	24
Gráfico 6	Distribuição do consumo de antibióticos ao longo dos anos conforme a os distritos sanitários.....	24
Gráfico 7	Distribuição do consumo de antibióticos conforme a classe entre os distritos sanitários.....	26
Gráfico 8	Relação entre a prevalência de ESBL e o consumo de antibióticos	27
Gráfico 9	Relação entre a prevalência de ESBL e o consumo de antibióticos dividido por classes.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dispensação de antibióticos conforme o DDD de 2011 a 2019 pela SMSC.....	17
Tabela 2	Dados sociodemográficos conforme os distritos sanitários.....	18
Tabela 3	Prevalência de <i>E. coli</i> ESBL conforme sexo e faixa etária	22
Tabela 4	Prevalência de <i>E. coli</i> ESBL conforme o distrito sanitário	22
Tabela 5	Distribuição das variáveis sociodemográficas e a prevalência de ESBL ...	23

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CIC	Cidade Industrial de Curitiba
DDD	<i>defined daily dose</i>
ESBL	β -lactamase de espectro ampliado
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IPPUC	Instituto de Pesquisa e Planejamento Urbano de Curitiba
ITU	Infecção do trato urinário
OMS	Organização Mundial da Saúde
RA	Resistência a antimicrobianos
SMSC	Secretária Municipal de Saúde de Curitiba

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 JUSTIFICATIVA	13
1.2 OBJETIVOS	14
2. MÉTODOS	15
2.1 DESENHO DO ESTUDO	15
2.2 CULTURAS DE URINA	16
2.3 ANTIBIÓTICOS	16
2.4 DADOS DEMOGRÁFICOS.....	18
2.5 ASPECTOS ÉTICOS	18
2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	19
3. RESULTADOS	20
3.1 CULTURAS DE URINA	20
3.2 ANTIBIÓTICOS	22
3.3 CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS	23
4. DISCUSSÃO	28
5. CONCLUSÃO	32
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	43
ANEXO B - ARTIGO EM DESENVOLVIMENTO	47

1. INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITU) estão entre as infecções bacterianas mais comuns em humanos¹. São as infecções que mais requerem tratamento médico e uma das indicações mais comuns para a prescrição de antimicrobianos em mulheres saudáveis.²

A ITU é definida como a infecção de qualquer parte do trato urinário, sendo caracterizada pela invasão de bactérias que frequentemente colonizam o óstio uretral³. A maioria das infecções envolvem a bexiga⁴⁻⁶, causando cistite, também chamada de infecção urinária baixa, que pode evoluir para pielonefrite, denominada de infecção urinária alta, na qual existe acometimento renal. As infecções urinárias altas representam um quadro mais grave, podendo levar a sintomas sistêmicos, bacteremia e até mesmo a um quadro de sepse.⁷

A ITU também pode ser classificada em complicada e não-complicada.⁶ Considera-se como não complicada quando a ITU atinge indivíduos saudáveis que não tenham anormalidades estruturais ou neurológicas do trato urinário; e é considerada como complicada quando está associada a fatores que comprometem o trato urinário ou a defesa do hospedeiro como: obstrução urinária por cálculos, imunossupressão, retenção urinária, presença de corpo estranho no trato urinário como cateter duplo J, entre outros.⁶ A coleta de cultura de urina faz parte do diagnóstico das ITUs, sendo recomendada para posterior adequação do tratamento empírico², especialmente nos casos em homens, na suspeita de pielonefrite, quando já houve falha de tratamento, e em mulheres com sintomas atípicos ou gestantes.^{6,8}

O microrganismo mais isolado nas culturas de urina é a *Escherichia coli*, sendo responsável pela maioria dos casos de infecção urinária, com a prevalência variando entre 65% a 95% dos casos.^{2,7,9-13}

A *Escherichia coli*, uma das principais bactérias de interesse clínico na atualidade¹⁴, é um bacilo Gram negativo comensal, ou seja, ela não é patogênica até adquirir fatores de virulência ou sair do seu sítio natural, que é o trato gastrointestinal de indivíduos saudáveis.¹⁵ Ela também pode ser encontrada no solo, água, vegetais e alimentos mal cozidos.¹⁶⁻¹⁸ Certas cepas podem causar várias doenças como diarreia do viajante, disenteria, pneumonia, quadros de bacteremia, infecções abdominais como diverticulite, peritonite bacteriana espontânea, entre outras.¹⁶

Para o tratamento empírico de infecções urinárias é importante o uso de antibióticos que tenham cobertura para *E coli*. No caso de ITUs baixas não complicadas, entre as primeiras opções de tratamento estão: fosfomicina, pivmecillinam (não disponível no Brasil),

nitrofurantoína ou sulfametoxazol + trimetropina em regiões onde a resistência em *E. coli* é menor que 20%.^{2,19-21}

No caso de pielonefrites, a Sociedade Europeia de Urologia recomenda o uso de fluoroquinolonas e cefalosporinas no tratamento empírico inicial para pacientes ambulatoriais. Para os pacientes com necessidade de internamento hospitalar, além dessas opções é recomendado o uso de aminoglicosídeos e cefalosporinas de espectro estendido.^{19,20} Já o uso de carbapenêmicos deve ser restrito a pacientes com histórico prévio de colonização por bactérias multirresistentes.^{19,22,23} Importante salientar que o uso de penicilinas ou cefalosporinas não são recomendados para o tratamento empírico de cistites não complicadas devido ao dano ecológico colateral de seleção de resistência.¹⁹

A resistência a antimicrobianos (RA) é a habilidade de um microrganismo parar a capacidade do antimicrobiano agir contra ele, e como resultado disso, o tratamento se torna ineficiente e a infecção tende a persistir²⁴. A exposição aos antibióticos é um importante fator para a seleção de bactérias resistentes. Como exemplo, tem-se a exposição a fluoroquinolonas e a cefalosporinas que foram relacionadas ao aumento da resistência a esses respectivos antibióticos nos últimos anos²⁵.

As cefalosporinas são uma classe importante de antibióticos, especialmente as cefalosporinas de terceira geração que atuam nos bacilos Gram negativos, incluindo a *E. coli* e outras bactérias de interesse clínico como: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e outros estreptococos. A ceftriaxona é um dos principais representantes dessa classe pela sua ampla utilização em várias infecções bacterianas como: infecções urinárias, pneumonia, sepse, meningite, infecção de pele e partes moles, artrite séptica, infecções intra-abdominais, infecção urinária e doença inflamatória pélvica.^{2,20}

A resistência a antibióticos é uma preocupação crescente no âmbito da saúde, sendo inclusive alvo de programas da Organização Mundial da Saúde (OMS) desde 2001²⁶, e está relacionada ao consumo de antibióticos²⁵. As ITUs estão entre as infecções bacterianas mais comuns e entre as que mais requerem a prescrição de antimicrobianos², sendo importante seu tratamento correto para evitar complicações e óbitos⁷.

A resistência aos antibióticos da classe das cefalosporinas é através do desenvolvimento de uma enzima chamada β -lactamase, que hidrolisa o anel dos β -lactâmicos destruindo-os²⁷. Essa resistência é conhecida como β -lactamases de espectro ampliado e abreviada como ESBL, sendo frequentemente encontrada em *K. pneumoniae* e *E. coli*²⁸, tornando-as resistentes as penicilinas, aztreonam e as cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração²⁹. Os genes

que codificam esse tipo de resistência frequentemente são alocados nos plasmídeos, sendo facilmente transmitidos de bactéria para bactéria dentro do trato gastrointestinal, e de pessoa para pessoa via contato direto ou ambiental, como o contato com água contaminada.³⁰⁻³²

Em 1980 já foram isoladas as primeiras cepas de ESBL em hospitais europeus e se disseminaram em países de baixa renda, sugerindo que a contaminação da água e as condições sanitárias têm papel importante em sua transmissão^{31,32}, especialmente após os anos 2000,^{23,25} levando, inclusive, a impactos econômicos³².

Os fatores de riscos para a presença de *E. coli* ESBL podem ser divididos em relacionados ao paciente, relacionados ao contato com assistência à saúde e os relacionados a condições sociodemográficas. Entre os fatores relacionados ao paciente identificam-se: sexo masculino, idade maior que 55 ou 65 anos, diabetes mellitus, recorrência de infecções do trato urinário e baixa funcionalidade.^{14,33-36} Entre os fatores relacionados ao contato com assistência à saúde tem-se: uso prévio de antibiótico e especialmente o uso de cefalosporinas, hospitalização recente, procedimento cirúrgico recente e residência em instituição de longa permanência.^{14,33-35}

O uso prévio de antibióticos é um fator de risco fortemente associado a presença de ESBL, porém não existe uma padronização na definição desse uso prévio. Alguns estudos consideram antibioticoterapia nos últimos 3 meses e em outros estudos incluem qualquer uso no último ano.^{34,37,38} Além das diferenças na definição do uso prévio de antibiótico, outro fator de confusão é a antibioticoprofilaxia, utilizada em pacientes com ITUs recorrentes, que, por si só, é um fator de risco para a presença de ESBL³⁴. Nesse caso, chama atenção o uso de nitrofurantína³⁸, cuja utilização foi relacionada com aumento da prevalência de ESBL. No entanto, esse é o antibiótico usado como profilaxia no caso de ITUs recorrentes,³⁷ e também é a escolha no tratamento de cistite não complicada em mulheres,⁶ além de outros estudos que relacionam o consumo geral de antibióticos ao aumento da resistência a ceftriaxona e a antibióticos em geral.^{39,40}

Entre os fatores socioeconômicos relacionados a prevalência de ESBL tem-se a porcentagem da população maior de 65 anos, dificuldade em acesso a água potável, pobreza, alta densidade populacional³¹, presença de criação de animais de corte³² e o *deprivation index*⁴¹. O *deprivation index* é um variável que inclui: a renda familiar média, a porcentagem da população maior que 15 anos que completou o ensino médio, porcentagem da população considerada *bluecollar workers* (trabalhadores manuais como metalúrgicos e pedreiros) e a porcentagem da população economicamente ativa que está desempregada⁴².

Estima-se que atualmente mais de 1,1 bilhão de habitantes no Sudeste Asiático, 280 milhões no Pacífico Oriental e 110 milhões na África são portadores de ESBL⁴³. Sua prevalência era de 4,6% das ITUs adquiridas no Reino Unido no ano de 2006, passando para 6,6% em 2014, representando um aumento da resistência de 44%⁴⁴. Nos Estados Unidos, entre 2011 a 2020 foi identificado um aumento de 30% na prevalência de ESBL em culturas de urina de pacientes ambulatoriais²². Ao se considerar a resistência a ceftriaxona, encontram-se prevalências mais altas como até de 80,5% em pacientes internados na Etiópia, ou de 72 a 85% em paciente internados em um hospital universitário na Índia.^{39,45}

No Brasil, a prevalência de *E. coli* ESBL encontrada em amostras de urina de pacientes com cistite foi de 7,1%, enquanto em outras amostras, como hemoculturas de pacientes internados, a prevalência encontrada foi de 8,9%⁴⁶. Em amostras de urina coletadas em um hospital no sul do Brasil entre 2012 a 2013, a prevalência foi de 11%⁴⁷.

Com relação a dados de Curitiba, em 2009 foram avaliadas 67.650 culturas de urina coletadas no principal laboratório privado da cidade e nos ambulatórios de um hospital terciário, e apenas 3,2% das *E. coli* eram resistentes a cefalosporinas⁴⁸.

Apesar de existirem estudos conflitantes se a presença de ESBL é relacionada a piores desfechos, a ascensão da prevalência populacional ao longo dos anos, especialmente comunitária, impacta a escolha de tratamento empíricos para as ITUs.^{14,35,49} E, embora a RA das *E. coli* aumentaram nos últimos 30 anos, percebe-se que os padrões de resistência são variáveis, dependendo do perfil dos pacientes avaliados e a região geográfica.^{19,21,50}

1.1. JUSTIFICATIVA

A maior parte das ITUs são causadas pela *E. coli*, impondo a necessidade de avaliações locais da suscetibilidade a antibiótico para a correta seleção do tratamento empírico, já que os padrões de resistência variam entre as regiões e países, não sendo possível desenvolver uma recomendação universal em relação ao tratamento.

Considerando a ausência de estudos específicos sobre a RA das *E. coli* em ambiente comunitário direcionados à cidade de Curitiba, fica claro a importância de identificar o perfil de resistência para a elaboração de diretrizes para guiar tratamentos empíricos de ITUs e outras infecções causadas por *E.colis*, além de entender quais são os aspectos sociodemográficos e o impacto do consumo de antibióticos na prevalência de *E. coli* ESBL, para a adoção de medidas de saúde direcionadas ao controle de resistência.

1.2. OBJETIVOS

1.2.1. Objetivo geral

Determinar a prevalência *Escherichia coli* produtoras de ESBL isoladas de urinas colhidas no Laboratório Municipal de Curitiba no período de 2011 a 2019.

1.2.2. Objetivos específicos

Avaliar a distribuição das *E. coli* produtoras de ESBL no município de Curitiba conforme os distritos sanitários.

Relacionar a prevalência *E. coli* produtoras de ESBL com o consumo de antibióticos.

Relacionar a prevalência *E. coli* produtoras de ESBL com diversas condições sociodemográficas.

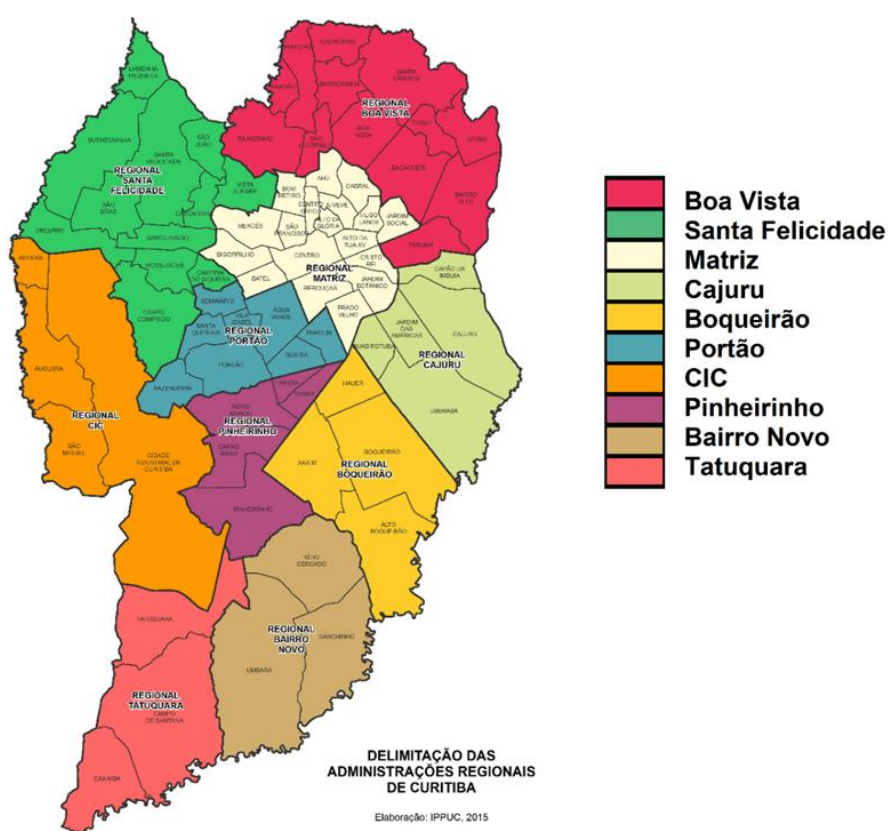
2. MÉTODOS

2.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo ecológico de culturas de urina recebidas no Laboratório Municipal de Curitiba e a dispensação de antibióticos pelo departamento de Assistência Farmacológica da Secretária Municipal de Saúde de Curitiba (SMSC) entre janeiro de 2011 a dezembro de 2019. Além disso, foram incluídos na avaliação os dados sociodemográficos obtidos pelo Censo realizado em 2010 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁵¹.

A cidade de Curitiba fica localizada na região sul do Brasil e é a capital do estado do Paraná. Sua população segundo o Censo de 2011 era de 1.751.907 habitantes⁵¹. A área do município é de 434 km² e foi organizada em 10 distritos sanitários^{52,53}.

Figura 1 - Divisão dos Distritos Sanitários em Curitiba



Fonte: Adaptado de IPPUC (2015). Disponível em: <https://mid.curitiba.pr.gov.br/2015/00173040.jpg>

2.2 CULTURAS DE URINA

As coletas de urina foram realizadas mediante pedido médico em Unidades Básicas de Saúde e Unidades de Pronto Atendimento vinculadas ao Sistema Único de Saúde (SUS). Todas as culturas de urina que são solicitadas nas unidades de saúde dentro âmbito do SUS de Curitiba são encaminhadas para o Laboratório Municipal. O Laboratório Municipal só não executa culturas de pacientes provenientes da rede de saúde suplementar, que no Paraná corresponde a 28,4% da população em geral⁵⁴.

As orientações para a coleta de amostras de urinas incluem serem coletadas do jato médio de urina em frascos estéreis, sendo o perfil de susceptibilidade definido através do teste de sensibilidade a antimicrobianos, conforme a norma técnica vigente no Laboratório Municipal do período da coleta e processamento do exame. Para tal, a identificação bacteriana foi realizada pelo MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry*) (MS-Vitek, Biomerieux, Marcy-l'Étoile, France). O teste de sensibilidade foi pelo método automatizado VITEK-2 (Biomerieux, Marcy-l'Étoile, France).

Foram incluídas as culturas de urina com crescimento bacteriano de *E. coli* ≥ 100.000 unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL) e somente de uma bactéria. Foram excluídas as culturas com dados incompletos e polimicrobianas. Para a presença de ESBL, foi considerado o teste fenotípico presente no cartão VITEK® 2 GN ID (Biomerieux, Marcy-l'Étoile, France). Resultados do teste de ESBL inconclusivos foram descartados.

2.3 ANTIBIÓTICOS

Foram utilizados os dados referentes a dispensação de antibióticos pelo departamento de Assistência Farmacológica da SMSC para as unidades básicas de saúde e unidades de pronto atendimento na cidade vinculadas ao SUS, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2019, sendo também segmentados pelos distritos sanitários definidos pelo IPPUC⁵².

A SMSC disponibiliza nas unidades básicas de saúde e unidades de pronto atendimento 21 antibióticos em 36 diferentes formulações, sendo dispensado 148.125.505 unidades dessas formulações nos anos avaliados. Entre esses, foram selecionadas 19 formulações de maior uso, conforme o quadro 1.

Quadro 1 - Principais formulações de antibióticos dispensados pela SMSC

Apresentações Enterais	Apresentações parenterais
amoxicilina + clavulanato 250mg + 62,5 mg/5mL, suspensão oral	ampicilina 1g, embalada em frasco-ampola
amoxicilina 500mg comprimido	ceftriaxona 1g, frasco ampola
azitromicina 500mg comprimido	ciprofloxacino 200mg, bolsa
cefalexina 500mg comprimido	gentamicina 40mg/ml, ampola
claritromicina 500mg, comprimido	metronidazol 500mg, frasco-ampola
doxiciclina 100mg, comprimido	penicilina benzatina 1.200.000UI, ampola
eritromicina 250mg/5ml, suspensão oral	penicilina benzatina 600.000UI, ampola
fosfomicina 3g granulado, envelope	penicilina procaína 400.000UI, ampola
levofloxacino 500mg, comprimido	
metronidazol 250mg, comprimido;	
metronidazol 40mg/ml, suspensão oral	
sulfametoxazol + trimetoprim, 400mg + 80mg, solução concentrada	

Fonte: Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba, elaborado pela autora, 2021.

O consumo de antimicrobianos foi avaliado a partir do *defined daily dose* (DDD) conforme definido pela OMS,⁵⁵ considerando a população de cada distrito sanitário medida pelo Censo⁵¹ e multiplicado por 100.000 habitantes. No ano de 2011, o consumo de antibióticos foi discrepante em relação aos anos posteriores, sendo optado por usar dados utilizados apenas para análises cumulativas e as não individualizadas anualmente. Os antibióticos de maior consumo tiveram as formulações selecionadas para a análise no presente estudo, conforme tabela 1.

Tabela 1 - Dispensação de antibióticos conforme o DDD de 2011 a 2019 pela SMSC

Antibióticos	DDD em 100.000 habitantes
Metronidazol	18720,42
Amoxicilina	15304,24
Sulfametoxazol + trimetoprim	8212,74
Cefalexina	6142,63
Azitromicina	6035,22
Doxiciclina	3318,41
Levofloxacino	2964,64
Amoxicilina + clavulanato	2406,01
Eritromicina	807,04
Ceftriaxona	392,62
Claritromicina	377,89
Ciprofloxacino	43,19
Fosfomicina	31,81
Gentamicina	7,29
Penicilina	3,56
Ampicilina	0,98

Fonte: Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba, elaborado pela autora, 2021.

2.4 DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Foram incluídas as informações de cada distrito sanitário adquiridas através do Censo realizado no ano de 2010 pelo IBGE. As informações utilizadas descrevem as condições sanitárias, econômicas e demográficas de cada distrito incluindo: número de domicílios, número de habitantes, densidade populacional, número de domicílios com esgoto a céu aberto, número de habitantes maiores que 65 anos, número de habitantes com renda per capita menor que 315 dólares. Foi definido como domicílio com esgoto a céu aberto as residências que o escoadouro do banheiro ou sanitário de uso dos moradores do domicílio particular permanente quando ligado a uma fossa rústica ou diretamente a uma vala a céu aberto, rio, lago ou mar, não sendo encaminhado para fossa séptica ou rede geral de esgoto⁵⁶.

Os dados referentes a de cada distrito sanitário estão na tabela 2 abaixo.

Tabela 2 – Dados sociodemográficos conforme os distritos sanitários

Distritos Sanitários	Número de Domicílios	População	Densidade populacional	Esgoto a céu aberto	% habitantes > 65 anos	Baixa renda (< US 315)
BAIRRO NOVO	43685	143899	3,294013964	0,7%	3,7%	13,7%
BOA VISTA	84312	255878	3,034894202	2,1%	7,8%	8,2%
BOQUEIRÃO	63599	200316	3,149672165	3,5%	6,1%	9,9%
CAJURU	67749	216661	3,197995542	3,1%	6,7%	10,5%
CIC	56508	183675	3,250424719	1,2%	4,2%	12,9%
MATRIZ	72673	176310	2,426072957	0,7%	12,9%	3,2%
PINHEIRINHO	42920	131858	3,072180801	2,1%	6,7%	9,6%
PORTÃO	59831	171492	2,866273337	1,4%	8,5%	6,2%
SANTA FELICIDADE	56171	167708	2,985668761	2,0%	7,5%	6,4%
TATUQUARA	28104	95182	3,386777683	10,8%	2,8%	16,0%
TOTAL / MÉDIAS	575552	1742979	3,066397413	2,8%	6,7%	9,7%

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, elaborado pela autora, 2011.

2.5 ASPECTOS ÉTICOS

Foi dispensada a aplicação de Termo de Consentimento Livre Esclarecido por se tratar de um estudo retrospectivo, sem intervenção e sem manuseio de amostras clínicas de pacientes. Os dados pessoais dos pacientes se resumem-se a idade, sexo e distrito sanitário e os resultados de cultura, porém, sem identificação individual do paciente. Todos os dados foram mantidos de forma sigilosa sob responsabilidade do pesquisador principal.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, sob o protocolo n.º 25256819.3.0000.0020, e em seguida aprovado na Comissão de Ética em Pesquisa da Secretária Municipal de Saúde, sob o protocolo n.º 69668217.7.3001.0101.

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados referentes ao local de coleta da cultura de urina e da distribuição dos antibióticos foram segmentados por distritos sanitários, conforme a divisão realizada pelo IPPUC⁵². O consumo de antimicrobianos foi avaliado a partir do DDD/100.000 habitantes.

As análises estatísticas foram realizadas conforme o tipo de variável, utilizando-se o teste de qui-quadrado para comparar as variáveis qualitativas, e as correlações de dados quantitativos foram realizadas por meio de regressão linear ou médias $\pm$ desvio padrão (DP). Para avaliar a associação de fatores de risco com a prevalência de ESBL foi utilizado o cálculo de risco relativo com intervalo de confiança de 95%. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

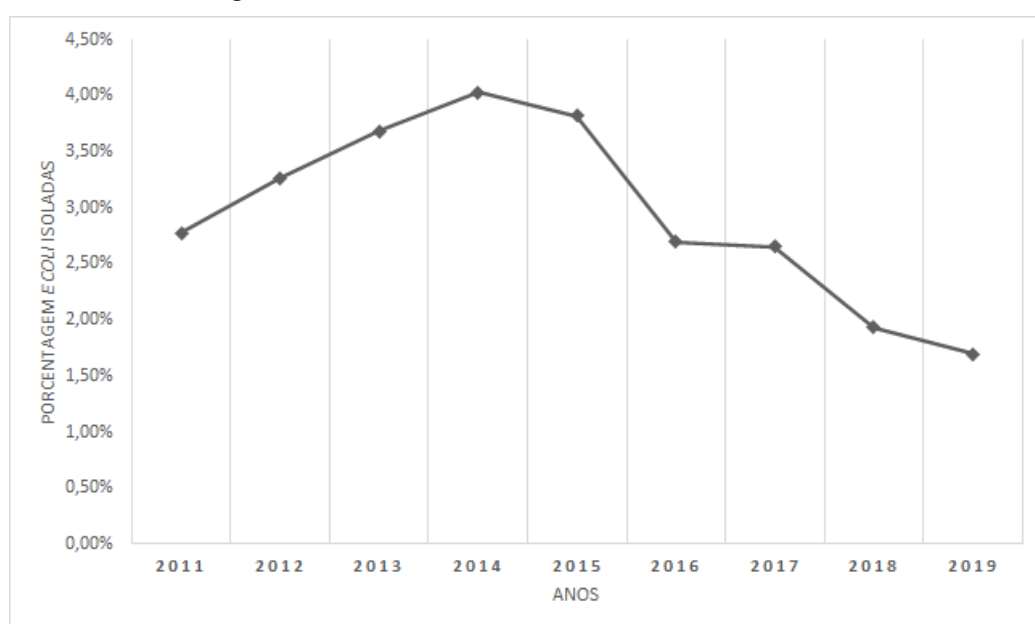
A análise estatística foi realizada no programa SPSS Statistics 23 (IBM, Armonk, NY). Os gráficos foram elaborados no GraphPad Prism 7.0 (Graphpad, San Diego, CA) e no Microsoft Excel versão 2021 (Microsoft, Redmond, WA).

3. RESULTADOS

3.1 CULTURAS DE URINA

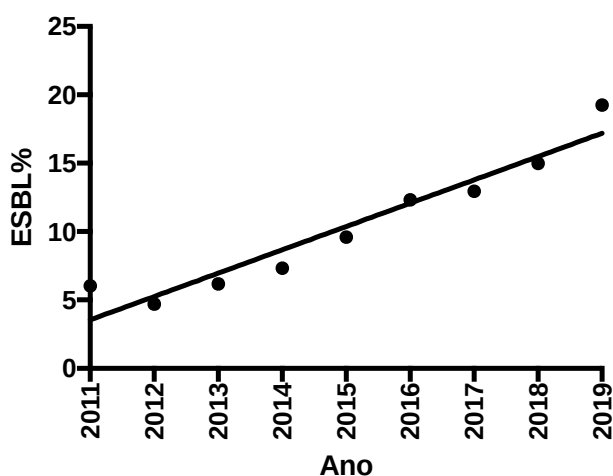
No período de janeiro de 2011 a dezembro de 2019 foram realizadas 886.535 culturas de urinas, sendo que 25.642 (2,89%) tiveram crescimento de *E. coli*, com variação na porcentagem isolada conforme o gráfico 1.

Gráfico 1 – Porcentagem de culturas com crescimento de *E. coli* entre 2011 até 2019.



Fonte: a autora, 2021.

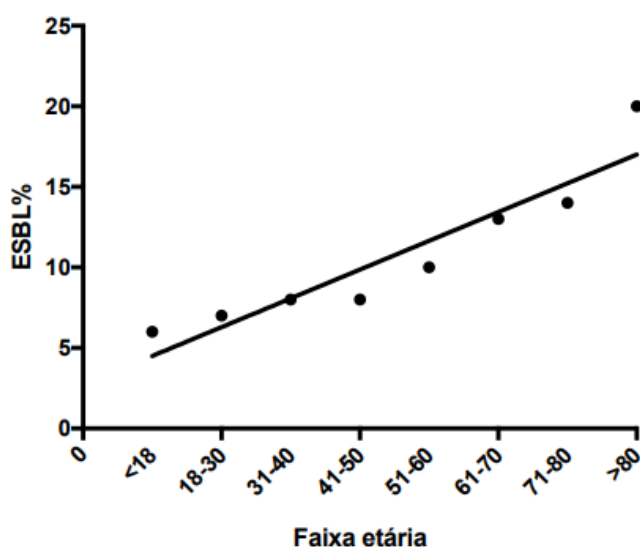
Dentre as 25.642 *E. coli* isoladas, 2.540 (9,9%) foram consideradas ESBL. Apenas 15 amostras tiveram resultados inconclusivos para o teste de ESBL. A prevalência de ESBL na urina apresentou aumento progressivo ao longo dos anos ($p < 0,0001$; R^2 : 0,922), variando de 4,7% em 2012 até 19,26% em 2019, conforme o gráfico 2.

Gráfico 2 – Prevalência de *E. coli* ESBL entre 2011 até 2019

Fonte: a autora, 2021

Quando avaliadas características dos pacientes que tiveram *E. coli* ESBL isolada na cultura de urina, há um aumento progressivo da prevalência de ESBL conforme o aumento da idade ($p = 0,007$; $R^2: 0,8725$), partindo de 5,9% em menores de 18 anos para 20% em maiores de 80 anos, sendo a média de idade dos pacientes com ESBL isolada na urina de $53,1 \pm 22,8$ anos. O risco relativo de isolar *E. coli* ESBL em culturas de urina de pacientes maiores de 60 anos foi 2,07 [1,90-2,25; $p < 0,001$].

Gráfico 3 – Distribuição da prevalência de ESBL conforme a faixa etária



Fonte: a autora, 2021.

Em números absolutos, há maior presença de ESBL em culturas de urina coletadas de pacientes do sexo feminino (2192) do que do sexo masculino (348), mas o percentual de ESBL

foi maior em homens (18,8%) do que mulheres (9,2%; $p < 0,001$). Inclusive, esse percentual foi maior quando avaliado de forma estratificada por faixa etária, exceto entre os menores de 18 anos e entre 51 e 60 anos, quando o percentual foi semelhante, conforme tabela 3.

Tabela 3 – Prevalência de *E. coli* ESBL conforme sexo e faixa etária

Faixa Etária	Sexo Feminino			Sexo Masculino			Valor de P
	não-ESBL	ESBL	ESBL%	não-ESBL	ESBL	ESBL%	
<18	2481	152	5,8%	254	20	7,3%	0.308
18-30	4989	363	6,8%	96	24	20,0%	< 0.001
31-40	3000	254	7,8%	113	30	21,0%	< 0.001
41-50	2496	199	7,4%	108	21	16,3%	< 0.001
51-60	2789	305	9,9%	193	28	12,7%	0.179
61-70	2824	398	12,4%	306	80	20,7%	< 0.001
71-80	2013	301	13,0%	313	84	21,2%	< 0.001
>80	1001	220	18,0%	124	61	33,0%	< 0.001
Total	21593	2192	9,2%	1507	348	18,8%	< 0.001

Fonte: a autora, 2021.

3.2 DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Entre os distritos sanitários, a prevalência foi semelhante, variando de 8,5% a 11,6%. Os distritos sanitários com maior prevalência foram Pinheirinho (11,6%), Portão (11,3%) e Matriz (10,8%). A menor prevalência foi no distrito do Boa Vista (8,5%), conforme Tabela 4.

Tabela 4 – Prevalência de *E. coli* ESBL conforme o distrito sanitário

Distritos Sanitários	não-ESBL		ESBL	
Bairro Novo	2296	91%	241	9,5%
Boa Vista	3012	91%	281	8,5%
Boqueirão	3573	90%	406	10,2%
Cajuru	3151	91%	316	9,1%
Cidade Industrial	3062	90%	338	9,9%
Matriz	784	89%	95	10,8%
Pinheirinho	2381	88%	314	11,6%
Portão	1731	89%	220	11,3%
Santa Felicidade	1991	91%	204	9,3%
Tatuquara	1119	90%	125	10,0%
Total	23100		2540	9,90%

Fonte: a autora, 2021.

Há diferença estatisticamente significativa na prevalência de ESBL entre os distritos sanitários do Boa Vista, Pinheirinho e Portão em comparação com os demais conforme a tabela 5, porém, essa diferença não foi relacionada a nenhuma variável sociodemográfica. Entre as variáveis avaliadas, a porcentagem de esgoto a céu aberto apresenta o mesmo valor no distrito sanitário do Pinheirinho e Boa Vista, onde apresentam respectivamente a maior e menor prevalência de ESBL.

Tabela 5 – Distribuição das variáveis sociodemográficas e a prevalência de ESBL

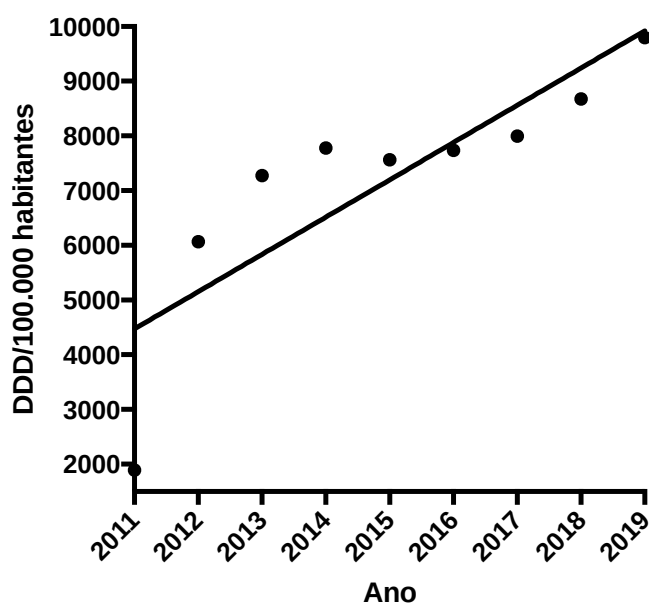
Distritos Sanitários	Número de Domicílios	População	Densidade populacional	Esgoto a céu aberto	% habitantes > 65 anos	Baixa renda (< US 315)	% ESBL	ESBL entre Distritos (valor p)
BAIRRO NOVO	43685	143899	3,294013964	0,7%	3,7%	13,7%	9,5%	.473948
BOA VISTA	84312	255878	3,034894202	2,1%	7,8%	8,2%	8,5%	.004837
BOQUEIRÃO	63599	200316	3,149672165	3,5%	6,1%	9,9%	10,2%	.489094
CAJURU	67749	216661	3,197995542	3,1%	6,7%	10,5%	9,1%	.094845
CIC	56508	183675	3,250424719	1,2%	4,2%	12,9%	9,9%	.935381
MATRIZ	72673	176310	2,426072957	0,7%	12,9%	3,2%	10,8%	.360542
PINHEIRINHO	42920	131858	3,072180801	2,1%	6,7%	9,6%	11,6%	.001663
PORTÃO	59831	171492	2,866273337	1,4%	8,5%	6,2%	11,3%	.034559
SANTA FELICIDADE	56171	167708	2,985668761	2,0%	7,5%	6,4%	9,3%	.318104
TATUQUARA	28104	95182	3,386777683	10,8%	2,8%	16,0%	10,0%	.859964
TOTAL / MÉDIAS	575552	1742979	3,066397413	2,8%	6,7%	9,7%	9,9%	

Fonte: a autora, 2021.

3.3 CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

O consumo de antibióticos avaliado pelo DDD/100.000 habitantes foi crescente ao longo dos anos, conforme o Gráfico 4, a média de consumo anual foi de $7196,85 \pm 2230,52$.

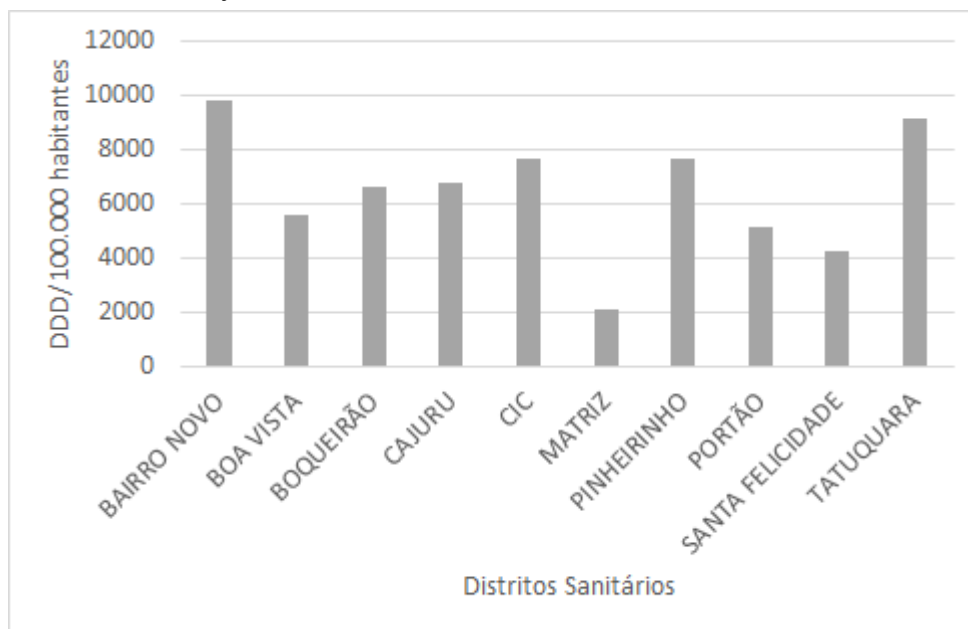
Gráfico 4 – Distribuição do consumo de antibiótico ao longo dos anos.



Fonte: a autora, 2021.

Os distritos sanitários apresentaram variação do consumo acumulado. Entre os maiores consumos se destacam o distrito do Bairro Novo (9819,95) e o distrito do Tatuquara (9121,73), e de menor consumo, o distrito sanitário da Matriz (2091,83), conforme demonstra o gráfico 5.

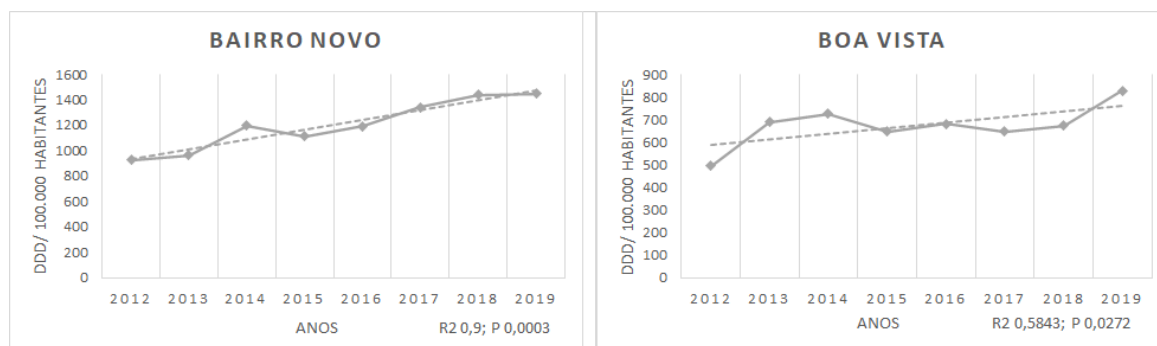
Gráfico 5 – Distribuição do consumo de antibióticos conforme os distritos sanitários



Fonte: a autora, 2021

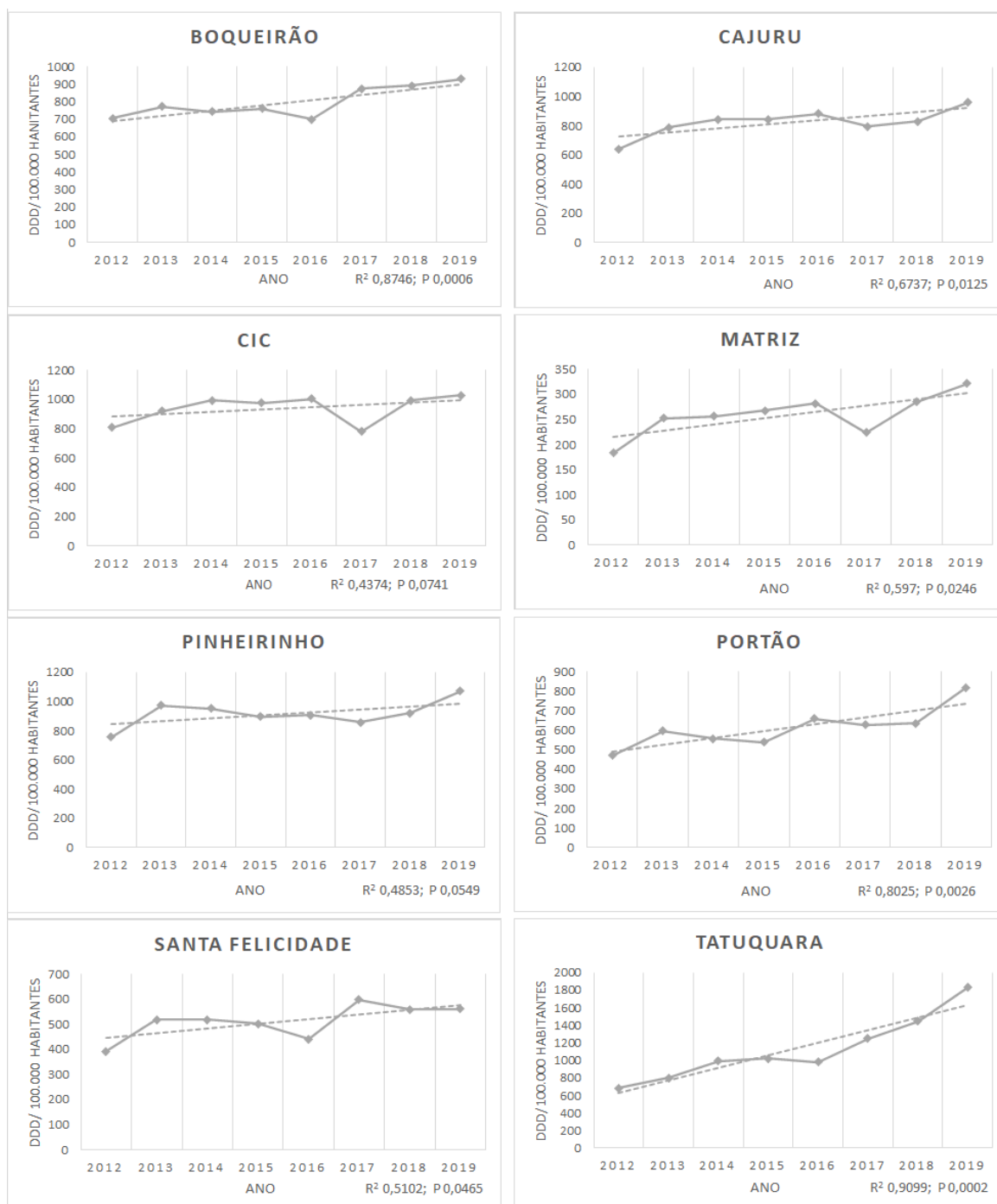
Quando avaliado cada distrito sanitário, considerando a partir do ano 2012, apesar de variações, a maioria dos distritos sanitários aumentou o consumo ao longo dos anos, exceto o distrito do CIC e do Pinheirinho, conforme gráfico 6.

Gráfico 6 – Consumo de antibióticos ao longo dos anos conforme os distritos sanitários.



Fonte: a autora, 2021.

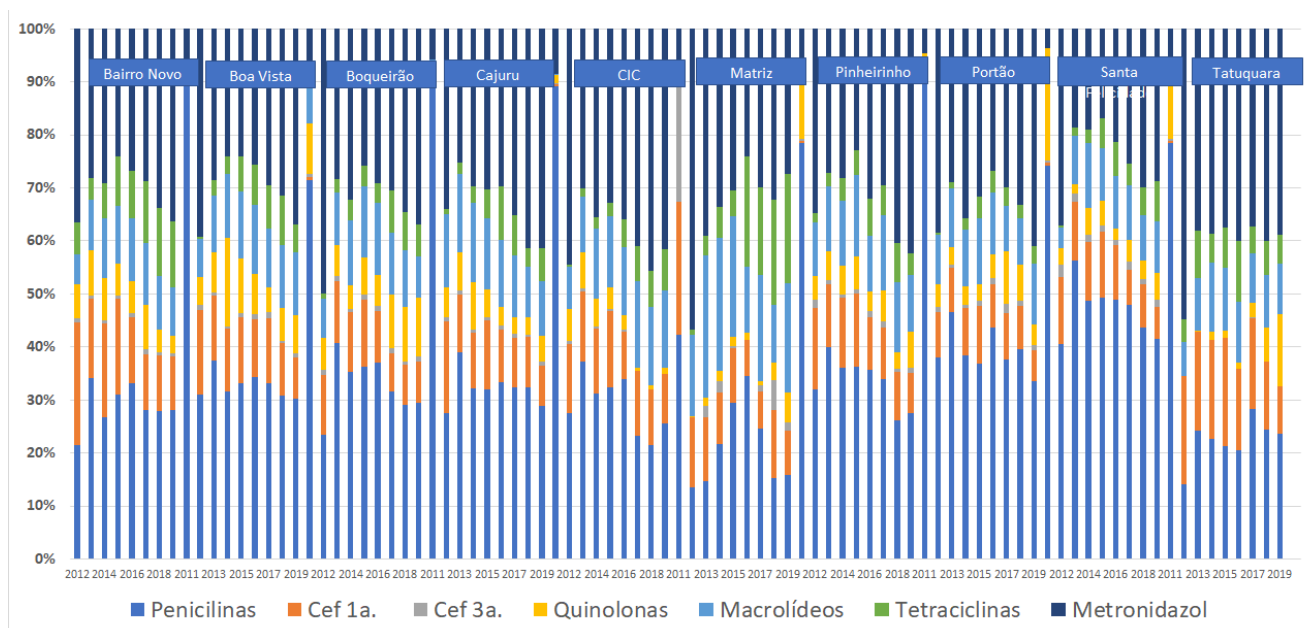
Gráfico 6 Continuação – Consumo de antibióticos ao longo dos anos conforme os distritos sanitários.



Fonte: a autora, 2021.

As classes de antibióticos mais consumidos foram, em ordem decrescente: metronidazol (18.677,76), penicilinas (17.716,75), cefalosporinas de primeira geração (6.535,25), macrolídeos (6.413,11), tetraciclina (3.318,41) e cefalosporinas de terceira geração (392,62). Também houve variação das classes mais consumidas, a depender do distrito sanitário, conforme Gráfico 7 abaixo.

Gráfico 7 - Consumo de antibióticos conforme a classe entre os distritos sanitários.



Fonte: a autora, 2021.

Legenda: Cef 1a: cefalosporina de primeira geração, Cef 3a.: cefalosporina de terceira geração.

Entre as classes de antibióticos, algumas apresentaram aumento de consumo significativo ao longo dos anos, porém outras classes mantiveram o consumo estável, dependendo do distrito sanitário analisado, conforme o Quadro 2.

Quadro 2 – Classes de antibióticos que tiveram aumento de consumo ao longo dos anos conforme o distrito sanitário

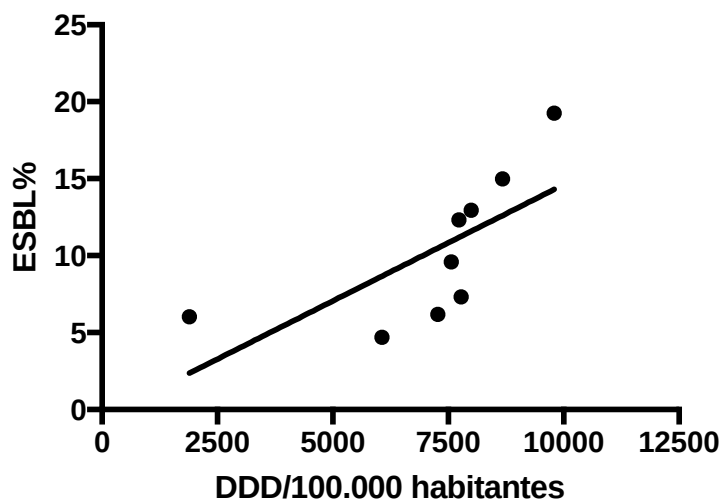
Distrito	Penicilinas	Cef 1a.	Cef 3a.	Quinolonas	Macrolídeos	Tetraciclina	Metronidazol
BAIRRO NOVO	+	-	-	-	+	+	+
BOA VISTA	-	-	-	-	+	+	-
BOQUEIRÃO	-	-	-	+	-	+	-
CAJURU	-	-	-	-	-	-	+
CIC	-	-	+	+	+	+	+
MATRIZ	-	-	-	+	-	+	-
PINHEIRINHO	-	-	-	-	-	+	+
PORTÃO	+	-	+	-	-	+	+
SANTA FELICIDADE	-	-	-	-	-	+	-
TATUQUARA	+	-	-	+	+	+	+

Fonte: a autora, 2021.

Legenda: + corresponde relação com significância estatística definida por $p < 0,05$; - corresponde relação sem significância estatística. Cef 1a: cefalosporina de primeira geração, Cef 3a.: cefalosporina de terceira geração.

Foi encontrado associação entre o consumo de ao longo dos anos com o aumento da prevalência de ESBL nas culturas de urina (R^2 0,47; $p = 0.0386$), conforme Gráfico 8 abaixo.

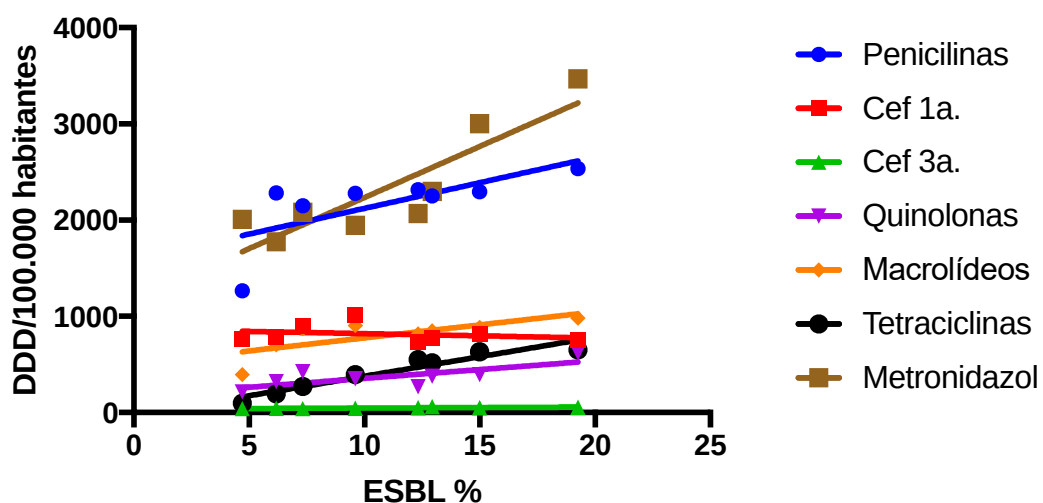
Gráfico 8 - Relação entre a prevalência de ESBL e o consumo de antibióticos.



Fonte: a autora, 2021.

A relação entre a prevalência de ESBL e o consumo de antibióticos também foi avaliada conforme as classes de antibióticos, tal como demonstrado no Gráfico 9.

Gráfico 9 - Relação entre a prevalência de ESBL e o consumo de antibióticos dividido por classes.



Fonte: a autora, 2021.

Legenda: Cef 1a: cefalosporina de primeira geração, Cef 3a.: cefalosporina de terceira geração.

Essa relação mostrou significância estática para: cefalosporinas de terceira geração (R^2 0,61; $p = 0.0218$), quinolonas (R^2 0,54; $p = 0.0355$), macrolídeos (R^2 0,53; $p = 0.0405$), tetraciclina (R^2 0,91; $p = 0.0002$) e metronidazol (R^2 0,77; $p = 0.0038$).

4. DISCUSSÃO

O presente estudo traça o perfil das *E. coli* isoladas em culturas de urina durante nove anos no sistema público de saúde de uma grande cidade brasileira, demonstrando a magnitude do aumento da resistência a antibióticos no ambiente comunitário. A prevalência de ESBL no período avaliado quadruplicou e esse aumento expressivo da prevalência de infecções comunitárias por ESBL vem sendo observado ao redor do mundo,^{35,57}

As características dos pacientes que tiveram *E. coli* ESBL isoladas na urina foram semelhantes às encontradas em outras populações, como a maior prevalência no sexo masculino e com o aumento da idade.^{14,33–36} O aumento geral da população idosa está relacionado ao aumento da prevalência de resistência a antibióticos²⁶, e essa tendência gera preocupações pelo risco de sobrecarga do sistema de saúde devido ao crescente envelhecimento populacional, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil⁵⁸. Os pacientes idosos têm alto risco de desenvolver ITUs por múltiplos fatores como: imunossenescência, incontinência urinária, hiperplasia prostática benigna, desnutrição, imobilidade, condições que levam a imunossupressão (diabetes mellitus, malignidade, entre outros) e hospitalizações frequentes¹⁹. Além disso, o tratamento empírico de infecções se torna mais desafiador pelo maior risco de efeitos adversos e da necessidade de ajustes devido ao declínio da função renal e hepática.^{19,36}

O aumento da RA se mostra como obstáculo para a escolha de antibióticos empíricos no tratamento de ITUs em geral. A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas recomenda que quando a prevalência de resistência a determinado antibiótico ultrapassa 20%, não é mais recomendado o seu uso para tratamento empírico², limite muito próximo aos 19,26% de prevalência de *E. coli* ESBL identificado no ano de 2019. As cefalosporinas, especialmente a ceftriaxona, estão entre os antibióticos de escolha para tratamento de pielonefrite, especialmente em áreas onde a resistência a fluoroquinolonas é maior que 10%².

É importante identificar os fatores de risco para a presença de ESBL justamente pela necessidade de adequação do tratamento empírico. A presença de ESBL está associada a maior mortalidade e atraso na terapia eficaz devido a necessidade do uso inicial de antibióticos de amplo espectro⁴⁹. As opções de tratamento para ITU em casos de pacientes com fatores de risco ou colonização prévia por ESBL é complexo. Entre as opções para o tratamento de cistite destaca-se o uso de fosfomicina, que a susceptibilidade identificada é de 96,8%⁵⁹, ou o uso de

sulfametoxazol + trimetropina.^{2,8,60} Nos casos de pielonefrite em pacientes com necessidade de hospitalização, as opções incluem fluoroquinolonas, carbapenêmicos e aminoglicosídeos.^{2,23,44}

A prevalência de ESBL também é relacionada a aspectos sociodemográficos como *deprivation index*⁴¹, a gestão e destino do lixo, criação de animais de corte, gestão da água potável, indicadores gerais de qualidade de vida e assistência a saúde.^{27,32,61} A maior prevalência em países em desenvolvimento como na Ásia^{5,62-64} e África⁴⁵ foi inicialmente relacionada a piores condições socioeconômicas.

Quando isoladas bactérias da família *Enterobacteriaceae* em amostras ambientais e de fezes de bovinos na Nigéria, 100% apresentavam genes de resistência a antibióticos, incluindo genes que codificam a produção de ESBL⁶⁵. É importante salientar que a família *Enterobacteriaceae* é um reservatório para plasmídeos que evoluem rapidamente e podem ser responsáveis pela aquisição e transferência de resistência⁶⁶. A possibilidade de transferência de plasmídeos para indivíduos próximos, após uma pessoa ser tratada com determinado antimicrobiano, auxilia na variação das prevalências de RA⁶⁷.

A prevalência de ESBL encontrada na água potável também é um indicador importante pela associação entre populações que bebem água contaminada com *E. coli* resistente com tomar-se carregador de *E. coli* resistente¹⁸. Dados da prevalência de ESBL de fontes de água que iriam para consumo humano em Dhaka, Bangladesh foi de 9%⁶⁸. Já no Canadá, em poços privados de água usada para consumo humano em propriedades rurais, 10,5% de *E. coli* isoladas eram resistentes a pelo menos um antibiótico, e 3,7% eram resistentes a mais de 3 antibióticos¹⁷.

A contaminação de ambientes por antibióticos, como rios, estações de tratamento de água, hospitais e fazendas, mesmo que em baixas concentrações, está relacionada a seleção de bactérias resistentes⁶¹. Por esse motivo, tem-se planejado estratégias para evitar o descarte de urina de pacientes em tratamento com antibiótico no esgoto geral.^{61,64}

O presente estudo sugere que os aspectos sociodemográficos que interferem na prevalência de ESBL são complexos, pois um mesmo distrito sanitário apresenta fatores relacionados com maior e menor prevalência de *E. coli* ESBL. Como por exemplo, o distrito sanitário do Tatuquara apresenta a maior porcentagem de domicílios com esgoto a céu aberto e baixa renda^{32,64}, o que é relacionado a maior prevalência de ESBL, mas também apresenta a menor porcentagem de habitantes maiores que 65 anos, que é relacionado a menor prevalência de ESBL^{26,34}. Outro ponto importante é que a porcentagem de domicílios com esgoto a céu aberto é mesma dentre os distritos sanitários que apresentaram maior e menor prevalência de

ESBL, apontando novamente para a complexidade dos fatores que interferem na prevalência de *E. coli* ESBL no contexto comunitário.

A crescente resistência a antibióticos já é uma preocupação de longa data pela OMS, sendo o desenvolvimento de novos antibióticos para infecções causadas por bactérias da *Enterobacteriaceae* produtoras ESBL como a prioridade crítica⁶⁹. Inclusive, em 2019, na Septuagésima Segunda Assembleia Mundial de Saúde a OMS reafirmou a necessidade de um compromisso global para combater tal resistência⁷⁰. Dentro desse esforço, no Brasil é bem definido o papel das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar buscando o consumo racional de antimicrobianos, germicidas e materiais médico-hospitalares. Essas comissões foram instituídas por lei a partir de 1998, por meio da Portaria n.º 2.616 do Ministério da Saúde⁷¹. O incentivo ao uso racional de antibióticos também é o objetivo dos programas de *Antimicrobial Stewardship*, que buscam reduzir o uso inapropriado de antibióticos, melhorando o desfecho dos pacientes. Porém, tanto esses programas quanto as comissões de controle de infecção são bem estabelecidos no ambiente hospitalar, enquanto ainda é inicial a organização de processos e protocolos para pacientes ambulatoriais que correspondem a maioria das prescrições de antibióticos.^{26,72-74}

Na Europa, em 2001, foi lançado o *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* que, entre as suas competências, inclui a avaliação do consumo ambulatorial de antibióticos utilizando a padronização pelo DDD⁷⁵. Essa avaliação demonstrou aumento do consumo de antibióticos entre 1997 e 2009⁷⁶, e dados mais recentes do ano de 2019 apontam para redução do consumo em países como Itália, França, Alemanha e Reino Unido. Porém, outros países como a Espanha apresentaram aumento expressivo do consumo⁷⁷. No Japão, o consumo aumentou de 14,7 para 15,8 em 4 quando avaliado pelo DDD por 1000 habitantes/dia, sendo que 92,6% eram formulações orais, e 77% eram cefalosporinas orais de terceira geração, macrolídeos e fluoroquinolonas⁷⁴.

Quando avaliado na América do Sul, o Brasil é o líder em consumo de antibióticos^{78,79}. Já foram tomadas medidas para o controle desse consumo, tais como a restrição de venda sem receita e o relatório obrigatório de dispensação farmacêutica. No entanto, tiveram pouco efeito e o país apresentou aumento de consumo em 18% entre 2013 e 2016⁸⁰, demonstrando que novas medidas devem ser tomadas.

O presente estudo justamente traz atenção para o aumento do consumo de antibióticos no contexto de infecções comunitárias, passando de um DDD/100.000 habitantes de 6.064,15

em 2012 para 9.795,84 em 2019, o que representa um aumento de 38,1% em 8 anos. Dados globais demonstram que o consumo de antibióticos aumentou 39% quando avaliado DDD/1.000 habitantes/dia entre 2000 a 2015, além de projeções para o ano de 2030 com aumento de 200% com relação a 2015, caso nenhuma política para o controle do consumo seja implementada⁷⁸. É importante salientar que essas projeções foram feitas antes da pandemia de COVID-19, sem considerar seu impacto no consumo de antimicrobianos, sendo que já existem estudos demonstrando o aumento de consumo nesse período, inclusive analisando dados brasileiros.⁸¹⁻⁸³

A relação entre o consumo de antibióticos e a prevalência de *E. coli* ESBL foi reforçada pelo presente estudo³⁹, demonstrando tanto a relação com o consumo de cefalosporinas de terceira geração como de outros antibióticos, não diretamente relacionados a esse mecanismo de seleção de resistência²⁴.

Dentre as limitações do estudo, é possível apontar que não foram avaliados os dados referentes as características dos pacientes que coletam culturas como diabetes mellitus, procedimento urológico recente, uso de antibioticoterapia recente ou infecção associada a serviço de saúde, que já foram amplamente relacionadas a prevalência de ESBL.^{14,33,35} Além disso, esse estudo contemplou apenas dados de culturas de urinas e de consumo de antibióticos realizados dentro do SUS, não incluindo dados de farmácias ou laboratórios particulares, podendo subestimar o número de culturas de urina e o consumo de antibióticos em distritos sanitários com maior renda per capita pelo maior uso do sistema de saúde suplementar, como por exemplo, o distrito da Matriz.^{51,84}

Considerando isso, o impacto da crescente resistência de antibióticos ainda é incerto. Sabe-se que incluem tanto impactos sociais quanto econômicos^{58,85}, podendo inclusive levar o retorno das taxas de mortalidade por infecções bacterianas a padrões anteriores ao uso de antibióticos⁷³. A vigilância e a compreensão dos fatores associados a esse aumento são essenciais para a adoção de medidas visando seu controle⁷⁹.

5. CONCLUSÃO

1 – A prevalência *Escherichia coli* produtoras de ESBL isoladas de urinas colhidas no Laboratório Municipal de Curitiba no período de 2011 a 2019 foi de 9,9% com aumento progressivo, variando de 4,7% em 2012 até 19,26% em 2019.

2 - A distribuição das *E. coli* produtoras de ESBL apresentou diferença estatística entre os distritos sanitários.

3 - Houve aumento progressivo do consumo de antibióticos ao longo dos anos e foi confirmada a associação entre o consumo de antibióticos ao longo dos anos com o aumento da prevalência de ESBL nas culturas de urina.

4 – Apesar de existir diferenças entre as condições sociodemográficas entre os distritos sanitários, não foi possível identificar relação com a prevalência *E. coli* produtoras de ESBL com diversas condições sociodemográficas.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo organiza e analisa dados significativos para a estruturação e adoção de medidas para incentivar o consumo racional de antibióticos e controlar a crescente resistência bacteriana. Eles serão apresentados à SMSC para auxiliar no planejamento de um sistema de vigilância de resistência, além de ajudar a atualizar as indicações de tratamento empírico.

Além disso, esse estudo serve de levantamento inicial para próximas etapas que irá realizar a análise genética de *E. coli* ESBL de amostras obtidas em culturas de urina pelo Laboratório Municipal, e avaliar a contaminação por ESBL nos rios que cruzam a cidade de Curitiba.

REFERÊNCIAS

1. Hooton TM. Uncomplicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1028-1037. doi:10.1056/NEJMcp1104429
2. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, 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. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):103-120. doi:10.1093/cid/ciq257
3. Foxman B. Urinary tract infection syndromes. Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1-13. doi:10.1016/j.idc.2013.09.003
4. Anger JT, Saigal CS, Wang M, Yano EM. 433: Urologic Disease Burden in the United States: Veteran Users of VA Health Care. *J Urol*. 2007;177(4S):145-145. doi:10.1016/s0022-5347(18)30686-4
5. Ki M, Park T, Choi BY, Foxman B. The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997-1999. *Am J Epidemiol*. 2004;160(10):985-993. doi:10.1093/aje/kwh308
6. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, et al. EAU 2020 Guidelines on Urological Infections. *Eur Assoc Urol*. Published online 2020:33-40. http://www.uroweb.org/gls/pdf/15_Urological_Infections.pdf
7. Cortes-Penfield NW, Trautner BW, Jump RLP. Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(4):673-688. doi:10.1016/j.idc.2017.07.002
8. Concia E, Bragantini D, Mazzaferri F. Clinical evaluation of guidelines and therapeutic approaches in multi drug-resistant urinary tract infections. *J Chemother*. 2017;29(December):19-28. doi:10.1080/1120009X.2017.1380397
9. McLellan L, Hunstad D. Urinary tract infection: pathogenesis and complications. *Trends Mol Med*. 2016;22(11):946-957. doi:10.1016/j.molmed.2016.09.003. Urinary
10. Laupland KB, Ross T, Pitout JDD, Church DL, Gregson DB. Community-onset urinary tract infections: A population-based assessment. *Infection*. 2007;35(3):150-153. doi:10.1007/s15010-007-6180-2
11. Sierra-Díaz E, Hernández-Ríos CJ, Bravo-Cuellar A. Antibiotic resistance:

- Microbiological profile of urinary tract infections in Mexico. *Cir y Cir (English Ed.* 2019;87(2):176-182. doi:10.24875/CIRU.18000494
12. Braoios A, Turatti TF, Meredija LCS, Campos TRS, Denadai FHM. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: Etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. *J Bras Patol e Med Lab.* 2009;45(6):449-456. doi:10.1590/s1676-24442009000600003
 13. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-284. doi:10.1038/nrmicro3432
 14. Park SH, Choi SM, Lee DG, et al. Impact of extended-spectrum β -lactamase production on treatment outcomes of acute pyelonephritis caused by *Escherichia coli* in patients without health care-associated risk factors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(4):1962-1968. doi:10.1128/AAC.04821-14
 15. Mota LM, Vilar FC, Dias LBA, Nunes TF, Moriguti JC. Uso racional de antimicrobianos. *Med (Ribeirão Preto).* 2010;43(2):164-172.
<http://www.fmrp.usp.br/revista>
 16. Mueller M, Tainter CR. *Escherichia Coli.* Vol 24.; 2021. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.02291-1
 17. Coleman BL, Louie M, Salvadori MI, et al. Contamination of Canadian private drinking water sources with antimicrobial resistant *Escherichia coli*. *Water Res.* 2013;47(9):3026-3036. doi:10.1016/j.watres.2013.03.008
 18. Coleman BL. The role of drinking water as a source of transmission of antimicrobial resistant *Escherichia coli*. 2010;71(4-):2349.
 19. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. *Eur Assoc Urol 2021.* Published online 2021:18-20.
 20. Kang C, Kim J, Park DW, et al. Guia de practiga clinica de ITU. 2018;50(1):67-100.
 21. Concia E, Bragantini D, Mazzaferri F. Clinical evaluation of guidelines and therapeutic approaches in multi drug-resistant urinary tract infections. *J Chemother.* 2017;29:19-28. doi:10.1080/1120009X.2017.1380397
 22. Dunne MW, Aronin SI, Yu KC, Watts JA, Gupta V. A multicenter analysis of trends in resistance in urinary Enterobacterales isolates from ambulatory patients in the United States: 2011–2020. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):1-12. doi:10.1186/s12879-022-07167-

y

23. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SMD, Kamal MA. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi J Biol Sci.* 2015;22(1):90-101. doi:10.1016/j.sjbs.2014.08.002
24. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol.* 2014;11(1):33-39. doi:10.1016/j.ddtec.2014.02.001
25. Lee DS, Lee SJ, Choe HS, Giacobbe DR. Community-Acquired Urinary Tract Infection by *Escherichia coli* in the Era of Antibiotic Resistance. *Biomed Res Int.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/7656752
26. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health.* 2015;109(7):309-318. doi:10.1179/2047773215Y.0000000030
27. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: Mechanisms and clinical implications. *BMJ.* 2016;352:h6420. doi:10.1136/bmj.h6420
28. Dalmarco EM, Blatt SL, Córdova CMM de. Identificação Laboratorial de β -Lactamases de Espectro Estendido (ESBLs) - Revisão. *Rbac.* 2006;38(3):171-177. <http://www.odontologiasobral.ufc.br/wp-content/uploads/2011/02/paper3.pdf>
29. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657-686. doi:10.1128/CMR.18.4.657-686.2005
30. Barbosa RC, Correia e Silva CM, Hizukn SM, Cavassin ED, Perugini MRE. Beta-lactamase de espectro estendido: prevalência e comparação de métodos de screening. *Semin Ciências Biológicas e da Saúde.* 1999;20(2):17. doi:10.5433/1679-0367.1999v20n2p17
31. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremon A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: Toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(4):744-758. doi:10.1128/CMR.00023-13
32. Dagher LA, Hassan J, Kharroubi S, Jaafar H, Kassem II. Nationwide Assessment of Water Quality in Rivers across Lebanon by Quantifying Fecal Indicators Densities and Profiling Antibiotic Resistance of *Escherichia coli*. *Antibiotics.* 2021;10(7):883. doi:10.3390/antibiotics10070883
33. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, et al. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in

- Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):682-690. doi:10.1086/604713
34. Larramendy S, Deglaire V, Dusollier P, et al. Risk factors of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* community acquired urinary tract infections: A systematic review. *Infect Drug Resist*. 2020;13:3945-3955. doi:10.2147/IDR.S269033
 35. Raphael E, Glymour MM, Chambers HF. Trends in prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from patients with community- and healthcare-associated bacteriuria: results from 2014 to 2020 in an urban safety-net healthcare system. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):1-13. doi:10.1186/s13756-021-00983-y
 36. Gajdács M, Ábrók M, Lázár A, Burián K. Urinary tract infections in elderly patients: A 10-year study on their epidemiology and antibiotic resistance based on the who access, watch, reserve (aware) classification. *Antibiotics*. 2021;10(9). doi:10.3390/antibiotics10091098
 37. Søgaaard M, Heide-Jørgensen U, Vandenbroucke JP, Schønheyder HC, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Risk factors for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* urinary tract infection in the community in Denmark: a case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(12):952-960. doi:10.1016/j.cmi.2017.03.026
 38. Nisha K V., Veena SA, Rathika SD, Vijaya SM, Avinash SK. Antimicrobial susceptibility, risk factors and prevalence of bla cefotaximase, temoneira, and sulfhydryl variable genes among *Escherichia coli* in community-acquired pediatric urinary tract infection. *J Lab Physicians*. 2017;9(03):156-162. doi:10.4103/0974-2727.208262
 39. Joseph NM, Bhanupriya B, Shewade DG, Harish BN. Relationship between antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Clin Diagnostic Res*. 2015;9(2):DC08-DC12. doi:10.7860/JCDR/2015/11029.5537
 40. McDonnell L, Armstrong D, Ashworth M, Dregan A, Malik U, White P. National disparities in the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in Europe: An observational study in 29 Countries. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(11):292-300. doi:10.1093/jac/dkx248
 41. Larramendy S, Gaultier A, Fournier JP, Caillon J, Moret L, Beaudeau F. Local

- characteristics associated with higher prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: An observational, cross-sectional study. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(3):789-795. doi:10.1093/jac/dkaa514
42. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: Variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health.* 2009;9:1-12. doi:10.1186/1471-2458-9-33
 43. Semret M, Haraoui LP. Antimicrobial Resistance in the Tropics. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(1):231-245. doi:10.1016/j.idc.2018.10.009
 44. Toner L, Papa N, Aliyu SH, Dev H, Lawrentschuk N, Al-Hayek S. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospital urinary tract infections: incidence and antibiotic susceptibility profile over 9 years. *World J Urol.* 2016;34(7):1031-1037. doi:10.1007/s00345-015-1718-x
 45. Dadi BR, Abebe T, Zhang L, Mihret A, Abebe W, Amogne W. Drug resistance and plasmid profile of uropathogenic *Escherichia coli* among urinary tract infection patients in addis abeba. *J Infect Dev Ctries.* 2018;12(8):608-615. doi:10.3855/JIDC.9916
 46. Gonçalves LF, De Oliveira Martins P, De Melo ABF, et al. Multidrug resistance dissemination by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infection in the Central-Western Region, Brazil. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016;6:1-4. doi:10.1016/j.jgar.2016.02.003
 47. Pereira JL, Volcão LM, Klafke GB, et al. Antimicrobial Resistance and Molecular Characterization of Extended-Spectrum β -Lactamases of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. Isolates from urinary tract infections in southern Brazil. *Microb Drug Resist.* 2019;25(2):173-181. doi:10.1089/mdr.2018.0046
 48. Rocha JL, Tuon FF, Johnson JR. Sex, drugs, bugs, and age: Rational selection of empirical therapy for outpatient urinary tract infection in an era of extensive antimicrobial resistance. *Brazilian J Infect Dis.* 2012;16(2):115-121. doi:10.1016/S1413-8670(12)70291-X
 49. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(5):913-920. doi:10.1093/jac/dkm318

50. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: The ECO·SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(1):45-51.
doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.013
51. IBGE. *Indicadores Sociais Municipais*. Vol 28.; 2011.
52. Instituto de Pesquisa e Planejamento Urbano de Curitiba. Dados Geográficos. Published 2021. <https://ippuc.org.br/geodownloads/geo.htm>
53. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Área territorial brasileira 2020. Published online 2021. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/curitiba/panorama>
54. IBGE. *Pesquisa Nacional de Saúde 2019: Informações Sobre Domicílios, Acesso e Utilização Dos Serviços de Saúde.*; 2020.
<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf>
55. World Health Organization. ATC/DDD Index 2021. Published 2021.
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
56. IBGE. Glossário. In: *Atlas Do Censo Demográfico 2010*.
https://censo2010.ibge.gov.br/apps/atlas/pdf/209_213_Glossario_ATLASDEMO2010.pdf
57. Kassakian SZ, Mermel LA. Changing epidemiology of infections due to extended spectrum beta-lactamase producing bacteria. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2014;3(1):1-6. doi:10.1186/2047-2994-3-9
58. Jakovljevic MB, Milovanovic O. Growing Burden of Non-Communicable Diseases in the Emerging Health Markets: The Case of BRICS. *Front Public Heal*. 2015;3(April):1-5. doi:10.3389/fpubh.2015.00065
59. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(2):111-120. doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.03.009
60. Anger, Jennifer; Una Lee; A. Lenore Ackerman, MD, PhD; Roger Chou, MD; Bilal Chughtai, MD; J. Quentin Clemens, MD; Duane Hickling, MD, MSCI; Anil Kapoor, MD; Kimberly S. Kenton, MD, MS; Melissa R. Kaufman, MD, PhD; Mary Ann Rondonina, Ann Stapleton MLSTCC. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline (2019) - American Urological

- Association. Published online 2019. <https://www.auanet.org/guidelines/recurrent-uti>
61. Andersson DI, Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(7):465-478. doi:10.1038/nrmicro3270
 62. Reuland EA, Sonder GJB, Stolte I, et al. Travel to Asia and traveller's diarrhoea with antibiotic treatment are independent risk factors for acquiring ciprofloxacin-resistant and extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae—a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(8):731.e1-731.e7. doi:10.1016/j.cmi.2016.05.003
 63. Tansawai U, Walsh TR, Niumsup PR. Extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* among backyard poultry farms , farmers , and environments in Thailand. *Poult Sci.* 2016;98(6):2622-2631. doi:10.3382/ps/pez009
 64. Diwan V, Tamhankar AJ, Khandal RK, et al. Antibiotics and antibiotic-resistant bacteria in waters associated with a hospital in Ujjain, India. *BMC Public Health.* 2010;10. doi:10.1186/1471-2458-10-414
 65. Jesumirhewe C, Springer B, Allerberger F, Ruppitsch W. Genetic Characterization of Antibiotic Resistant Enterobacteriaceae Isolates From Bovine Animals and the Environment in Nigeria. *Front Microbiol.* 2022;13(February):1-10. doi:10.3389/fmicb.2022.793541
 66. Carattoli A. Plasmids and the spread of resistance. *Int J Med Microbiol.* 2013;303(6-7):298-304. doi:10.1016/j.ijmm.2013.02.001
 67. Kiffer CRV, Camargo ECG, Shimakura SE, et al. A spatial approach for the epidemiology of antibiotic use and resistance in community-based studies: The emergence of urban clusters of *Escherichia coli* quinolone resistance in Sao Paulo, Brasil. *Int J Health Geogr.* 2011;10(1):17. doi:10.1186/1476-072X-10-17
 68. Talukdar PK, Rahman M, Rahman M, et al. Antimicrobial Resistance, Virulence Factors and Genetic Diversity of *Escherichia coli* Isolates from Household Water Supply in Dhaka, Bangladesh. *PLoS One.* 2013;8(4):1-8. doi:10.1371/journal.pone.0061090
 69. WHO. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Published 2017. Accessed February 20, 2022. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
 70. WHO. Antimicrobial resistance. Published online 2019:1-4.

71. Saúde M. *PORTARIA Nº 2616,;* 1998.
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html
72. McKenzie D, Rawlins M, Del Mar C. Antimicrobial stewardship: What's it all about? *Aust Prescr.* 2013;36(4):116-120. doi:10.18773/austprescr.2013.045
73. Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, et al. Combating antimicrobial resistance: Policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis.* 2011;52(SUPPL. 5):397-428. doi:10.1093/cid/cir153
74. Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, et al. Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009–2013). *J Glob Antimicrob Resist.* 2016;7:19-23. doi:10.1016/j.jgar.2016.07.002
75. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Heal Care.* 2007;16(6):440-445. doi:10.1136/qshc.2006.021121
76. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(SUPPL. 6):3-12. doi:10.1093/jac/dkr453
77. European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network. Published 2020.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>
78. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(15):E3463-E3470. doi:10.1073/pnas.1717295115
79. World Health Organization. *WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption,;* 2018.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf>
80. Neves e Castro PB, da Silva Rodrigues DA, Roeser HMP, da Fonseca Santiago A, de Cássia Franco Afonso RJ. Antibiotic consumption in developing countries defies global commitments: an overview on Brazilian growth in consumption. *Environ Sci Pollut Res.* 2020;27(17):21013-21020. doi:10.1007/s11356-020-08574-x
81. Guisado-Gil AB, Infante-Domínguez C, Peñalva G, et al. Impact of the COVID-19

- pandemic on antimicrobial consumption and hospital-acquired candidemia and multidrug-resistant bloodstream infections. *Antibiotics*. 2020;9(11):1-11. doi:10.3390/antibiotics9110816
82. Da Silva CF, Deutschendorf C, Nagel FM, Dalmora CH, Dos Santos RP, Lisboa TC. Impact of the pandemic on antimicrobial consumption patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(9):1170-1172. doi:10.1017/ice.2020.1227
 83. Giacomelli A, Ridolfo AL, Oreni L, et al. Consumption of antibiotics at an Italian university hospital during the early months of the COVID-19 pandemic: Were all antibiotic prescriptions appropriate? *Pharmacol Res*. 2021;164(January):105403. doi:10.1016/j.phrs.2020.105403
 84. Ferreira Fontenelle L. Nível socioeconômico, cobertura por plano de saúde, e autoexclusão do Sistema Único de Saúde. Published online 2017. [http://www.epidemio-ufpel.org.br/uploads/teses/Tese 2017-10-23.pdf](http://www.epidemio-ufpel.org.br/uploads/teses/Tese%202017-10-23.pdf)
 85. Barriere SL. Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(2):151-153. doi:10.1517/14656566.2015.983077

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

SECRETARIA MUNICIPAL DA
SAÚDE DE CURITIBA - SMS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DISTRIBUIÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DE PACIENTES COM CULTURA DE URINA POSITIVA PARA *Escherichia coli* PRODUTORAS DE BETA-LACTAMASES DE ESPECTRO ESTENDIDO E RESISTENTES A CIPROFLOXACINO NA CIDADE DE CURITIBA

Pesquisador: FELIPE FRANCISCO BONDAN TUON

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 25256819.3.3001.0101

Instituição Proponente: Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.918.283

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo ecológico observacional transversal em que se pretende determinar a prevalência de *Escherichia coli* produtoras de Beta-Lactamase de Espectro Estendido - ESBL resistentes à ciprofloxacino através dos dados de uroculturas disponibilizados pelo Laboratório Municipal de Curitiba. Segundo o pesquisador, a maior parte das infecções do trato urinário - ITUs são causadas pela *E. coli*, necessitando de estudos locais da suscetibilidade a antimicrobianos para a correta seleção do tratamento empírico, já que os padrões de resistência variam entre as regiões e países, não sendo possível desenvolver uma recomendação universal em relação ao tratamento.

Serão utilizados:

- dados relacionados a uroculturas de pacientes que coletaram amostras de urinas de jato médio em frascos estéreis admitidas no laboratório municipal de Curitiba, mediante a pedido médico, a partir de janeiro de 2011 até a dezembro de 2019.
- dados obtidos da Coordenação de Assistência Farmacêutica da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba referentes a distribuição de antibióticos para cada uma das unidades de saúde, incluindo unidades básicas de saúde e unidades de pronto atendimento na cidade de Curitiba a partir de janeiro de 2011 até a vigência deste estudo.
- as informações de cada distrito sanitário adquiridas através do Censo realizado no ano de 2010

Endereço: Rua Atilio Bório, 680

Bairro: Cristo Rei

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.050-250

Telefone: (41)3360-4961

E-mail: etica@sms.curitiba.pr.gov.br

SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE CURITIBA - SMS



Continuação do Parecer: 3.918.283

associados a maior resistência a fluorquinolonas e a prevalência de ESBL para a adoção de medidas de saúde nesta população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide campo Conclusões ou pendências.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão de acordo. Foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, com a justificativa do pesquisador de tratar-se de um estudo retrospectivo, sem intervenção, sem manuseio de amostras clínicas de pacientes. Serão analisados apenas resultados de cultura de urina retrospectivos e seus dados como sexo e idade.

Recomendações:

Vide campo Conclusões ou pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador apresentou as respostas aos questionamentos do parecer anterior: descreveu os riscos e benefícios da pesquisa, corrigiu o termo "Coordenação de Assistência Farmacêutica da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba" no item 4.2 Consumo de antibióticos e informou que não será analisado o consumo de antimicrobianos não padronizados pela Secretaria Municipal da Saúde e sua possível interferência nos resultados. Portanto o parecer é de Aprovado. Em cumprimento à Resolução CNS 466/12, este Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá receber relatórios parciais sobre o andamento do estudo, bem como o relatório completo ao final do estudo. Eventuais notificações, ou modificações que gerem emendas ao protocolo original, devem ser apresentadas tempestivamente, identificando a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas. Salientamos a necessidade de entrar previamente em contato com a Equipe, de posse do Termos de Aprovação da Pesquisa, para agendar as atividades necessárias com a Chefia local.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado do CEP/SMS-Curitiba ratifica o parecer do(s) relator(es).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	10/03/2020		Aceito

Endereço: Rua Atilio Bório, 680

Bairro: Cristo Rei

CEP: 80.050-250

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-4961

E-mail: etica@sms.curitiba.pr.gov.br

**SECRETARIA MUNICIPAL DA
SAÚDE DE CURITIBA - SMS**



Continuação do Parecer: 3.918.283

Básicas do Projeto	ETO_1485153.pdf	10:50:53		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROEJETO2.docx	10/03/2020 10:49:03	FELIPE FRANCISCO BONDAN TUON	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	EMENDA.docx	10/03/2020 10:48:31	FELIPE FRANCISCO BONDAN TUON	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoDispensaTCLE.pdf	28/01/2020 08:24:48	antonio dercy silveira filho	Aceito
Outros	Termodeconfidencialidade.pdf	28/01/2020 08:24:24	antonio dercy silveira filho	Aceito
Cronograma	Cronogramaatualizado.pdf	21/01/2020 09:21:52	antonio dercy silveira filho	Aceito
Outros	Requerimento.pdf	21/01/2020 09:17:44	antonio dercy silveira filho	Aceito
Outros	Declaracaoociencialaboratorio.pdf	21/01/2020 09:14:20	antonio dercy silveira filho	Aceito
Outros	Declaracaoocienciafarmacia.pdf	21/01/2020 09:14:04	antonio dercy silveira filho	Aceito
Outros	Declaracaoausenciaustos.pdf	21/01/2020 09:13:48	antonio dercy silveira filho	Aceito
Outros	Declaracaoausenciaconflito.pdf	21/01/2020 09:12:49	antonio dercy silveira filho	Aceito
Outros	orcamento.pdf	26/11/2019 11:03:27	LARISSA HERMANN DE SOUZA NUNES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD.pdf	26/11/2019 11:02:20	LARISSA HERMANN DE SOUZA NUNES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2_Projeto.pdf	19/10/2019 20:23:22	LARISSA HERMANN DE SOUZA NUNES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Atilio Bório, 680

Bairro: Cristo Rei

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-4961

CEP: 80.050-250

E-mail: etica@sms.curitiba.pr.gov.br

SECRETARIA MUNICIPAL DA
SAÚDE DE CURITIBA - SMS



Continuação do Parecer: 3.918.283

CURITIBA, 16 de Março de 2020

Assinado por:
antonio dercy silveira filho
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Atilio Bório, 680

Bairro: Cristo Rei

CEP: 80.050-250

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-4961

E-mail: etica@sms.curitiba.pr.gov.br

ANEXO B – ARTIGO EM DESENVOLVIMENTO

TITLE:

Populational antibiotic consume and sociodemographic aspects contributing to Extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli*

RUNNING TITLE:

Escherichia coli ESBL

AUTHORS:

Larissa Hermann de Souza Nunes, MD, MSc (1); Victoria Stadler Tasca Ribeiro, MSc (1), Fernando José Vicenzi, MSc (2), Adriano Akira Ferreira Hino (3), João Paulo Telles, MD, PhD (1), Felipe Francisco Tuon, MD, PhD (1*)

1- Laboratory of Emerging Infectious Diseases (LEID), School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brazil, 80215-901

2- Municipal Laboratory of Curitiba, Curitiba, PR, Brazil, 81050-290

3- Pontifícia Universidade Católica do Paraná. School of Life Sciences. Research Group on Physical Activity and Quality of Life. Curitiba, PR. Brazil, 80215-901

***Corresponding author:**

Felipe F. Tuon

Escola de Medicina – Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Adress: R. Imaculada Conceição, 1155 - Prado Velho, Curitiba - PR, Brazil

ZIP Code 80215-901 - Telephone: +55 (41) 3271-2247

E-mail: felipe.tuon@pucpr.br

ABSTRACT

Background: Empirical treatment of *E. coli* has been hampered by widespread resistance, especially by extended spectrum β -lactamases (ESBL), varying according to social aspects and community antimicrobial use. The aim of this study was to analyze a prevalence of *E. coli* ESBL isolated in urine cultures in a large city in Brazil between 2011 and 2019, relating it to antibiotic consumption and sanitary conditions. **Methods:** Ecological study correlating ESBL-producing *E. coli* isolates in urine samples with antibiotic populational consume and sociodemographic data. **Results:** Of 886,535 cultures urine samples, *E. coli* was identified in 2.89%, with 9.9% of these isolates producing ESBL. The prevalence of ESBL increased over the years ($p < 0.0001$; R^2 : 0.922), from 4.7% (2011) to 19.26% (2019). The increase of ESBL incidence correlated with ageing (p 0.007; R^2 : 0.8725) and male sex ($p < 0.001$). The progressive increase in antibiotic consumption between 2011 and 2019 was associated with an increased prevalence of ESBL in urine cultures (R^2 0.47; $p=0.0386$). **Conclusion:** There was an increase in the prevalence of ESBL-producing *E. coli*, which was related to the increase in antibiotic consumption.

Keywords: *Escherichia coli*; beta-lactamases; drug resistance; extended-spectrum beta-lactamases; public health.

INTRODUCTION

Urinary tract infections (UTI) are among the most common bacterial infections in humans (1), and one of the most common indications for prescribing antimicrobials in healthy women (2). Collecting a urine culture is part of the diagnosis of UTI, and the most isolated microorganism in urine cultures is *Escherichia coli*, accounting for most cases of UTI, with prevalence ranging from 65% to 95% of cases (3-6).

Antibiotic exposure is an important factor in the selection of resistant bacteria. Moreover, *E. coli* is one of the major bacteria of clinical interest for causing various diseases, and for the rising antimicrobial resistance (AMR) (7). Although the AMR of *E. coli* has increased in the last 30 years, it has been seen that resistance patterns are variable, depending on the profile of the patients evaluated and the geographic region (8).

Cephalosporins are an important class of antibiotics, especially third generation cephalosporins that act on Gram negative bacilli, including *E. coli* and other bacteria of clinical interest (2). Resistance to this class of antibiotics is through the development of an enzyme called beta-lactamase, which hydrolyzes the beta-lactam ring, destroying them (9). This resistance is known as extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) and is frequently found in *E. coli* (10).

Considering that the AMR is an increasing concern in the field of health, including being the target of World Health Organization (WHO) programs since 2001, it is important to know the resistance profile to guide empirical UTI treatments and understand which sociodemographic factors are related to a higher prevalence of ESBL, for the adoption of targeted health measures. The aim of this study was to determine the prevalence of ESBL-producing *E. coli* isolated from

urine collected at the Curitiba Municipal Laboratory from 2011 to 2019. Secondly, were to evaluate the distribution of ESBL-producing *E. coli* in the city of Curitiba according to health districts and relate ESBL-producing *E. coli* prevalence to antibiotic consumption and the prevalence to sociodemographic conditions.

METHODS

Study design

Ecological study of urine cultures received at the Municipal Laboratory of Curitiba and the dispensing of antibiotics by the Pharmacological Assistance department of the Municipal Health Department of Curitiba (SMSC) between January 2011 and December 2019. In addition, they were included in the assessment of sociodemographic data obtained by the census carried out in 2010 by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) (11). The city of Curitiba is the largest city in Southern Brazil, and it is the capital of Paraná State, with 1,751,907 inhabitants. Moreover, the area is 434 km² and it is divided into 10 health districts (Figure 1).

Ethical aspects

The application of the Informed Consent Form was waived since this is a retrospective study, without intervention and without handling clinical samples from patients. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Pontifícia Universidade Católica do Paraná, under protocol No. 25256819.3.0000.0020, and then approved by the Research Ethics Committee of the Municipal Health Secretary, under protocol N°. 69668217.7 .3001.0101.

Settings

Urocultures

All urine cultures were performed upon medical request in outpatient care facilities linked to the Unified Health System (SUS), did not include cultures of patients from the supplementary health network. The urine samples were collected from the midstream stream of urine in sterile vials. The bacterial identification was performed by MALDI-TOF MS (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) (bioMérieux, Marcy-l'Étoile,

France). The sensitivity test was performed using the automated VITEK-2 method (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) being defined through the antimicrobial susceptibility test, according to the technical standard at the Municipal Laboratory during the period of processing of the exam. Were include all urine cultures with bacterial growth of only *E. coli* with $\geq 100,000$ colony-forming units per milliliter (CFU/mL). Cultures with incomplete data our polymicrobial were excluded. For the presence of ESBL, the phenotypic test present on the VITEK® 2 GN ID card (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) was considered. Inconclusive ESBL test results were excluded.

Antibiotics consumption

Data referring to the dispensing of antibiotics by the Pharmacological Assistance department of the SMSC for the basic health units and emergency care units linked to the SUS, from January 2011 to December 2019. The SMSC provides 21 antibiotics in 36 different formulations, 148,125,505 units of these formulations were dispensed in the period, 19 of the most used formulations were selected (Supplement table 1).

Antimicrobial consumption was assessed using the defined daily dose (DDD) as defined by the WHO considering the population segmented by each health district and multiplied by 100,000 inhabitants. In 2011, the consumption of antibiotics was different compared to subsequent years, and it was use data only for cumulative analyzes and not for those annually individualized. The most consumed antibiotics had the formulations selected for analysis in the present study, as shown in (Supplement table 2).

Socio-demographic data

Information for each sanitary district was acquired after local census by IBGE (11). The information used describes the sanitary, economic, and demographic conditions as: number of households, number of inhabitants, population density, percentage of households with open sewer, number of inhabitants over 65 years of age, number of inhabitants less than US\$ 315. The prevalence of open sewage was defined as the percentage of households in which the drain from the bathroom or toilet used by residents is not routed to a septic tank or general sewage system.

Statistical analysis

The data referring to the place of collection of the urine culture and the distribution of antibiotics were segmented by health districts, according to the division carried out by IPPUC. Antimicrobial consumption was evaluated from the DDD. Statistical analyzes were performed according to the type of variable, using the chi-square test to compare qualitative variables and correlations of quantitative data were performed using linear regression. A p value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Urocultures

In the period from January 2011 to December 2019, 886,535 cultures of urine were performed, and 25,642 (2.89%) had *E. coli* growth. Among the 25,642 *E. coli* isolated, 2,540 (9.9%) were considered ESBL. Only 15 samples had inconclusive results for the ESBL test. The prevalence of ESBL in urine showed a progressive increase over the years ($p < 0.0001$; R^2 : 0.922), ranging from 4.7% in 2012 to 19.26% in 2019 (Figure S1).

When evaluating the characteristics of patients who had *E. coli* ESBL isolated in urine culture, there is a progressive increase in the prevalence of ESBL with increasing age (p 0.007; R^2 : 0.8725). There was a higher prevalence in male patients (18.8%) than female (9.2%; $p < 0.001$), except among those under 18 and between 51 and 60 years old, when the percentage was similar (figure 2) and Table 1.

Antibiotics consumption

The consumption of antibiotics assessed by the DDD/100,000 inhabitants has increased over the years, the average annual consumption was 7196.85 [SD +-2230.52]. Between the health districts was variation in accumulated consumption. The highest consumptions were in Bairro Novo district (9819.95) and in Tatuquara district (9121.73) stand out, and the lowest consumption, the sanitary district of Matriz (2091.83), as shown in Supplement figure 1. And almost all districts have increased on antibiotics consumption over the years, except for the CIC and Pinheirinho district. The most consumed classes of antibiotics were, in descending order: metronidazole (18,677.76), penicillin (17,716.75), first-generation cephalosporins (6,535.25), macrolides (6,413.11), tetracyclines (3,318.41) and third generation cephalosporins (392.62).

An association was found between the consumption of over the years with the increase in the prevalence of ESBL in urine cultures (R^2 0.47; p 0.0386), as shown in figure 2. The relationship between ESBL prevalence and antibiotic consumption was also assessed according to antibiotic classes, as shown in figure 2. Moreover, this relationship showed statistical significance for: third generation cephalosporins (R^2 0.61; p 0.0218), quinolones (R^2 0.54; p 0.0355), macrolides (R^2 0.53; p 0.0405), tetracyclines (R^2 0.91; p 0.0002) and metronidazole (R^2 0.77; p 0.0038) (figure 3).

Socio-demographic data

Among health districts, there was difference between the sociodemographic variables (Table 2) and was statistical difference in the prevalence of ESBL (Table 2), but there were not any sociodemographic variables relate.

DISCUSSION

The present study outlines the profile of *E. coli* isolated in urine cultures over nine years in the outpatient facilities on the public health system of a large city, demonstrating the magnitude of the increase in antibiotic resistance in the community setting. The prevalence of ESBL in the period evaluated quadrupled and this significant increase in the prevalence of community based ESBL infections has been observed all over the world (12).

It is important to identify risk factors for the presence of ESBL, as they are associated with higher mortality and delay in effective therapy due to the need for the initial use of broad-spectrum antibiotics (13). The characteristics of patients who had ESBL isolated in their urine were like those found in other populations, such as a higher prevalence in males and with increasing age (7, 14, 15). The general increase in elderly populations is also related to the increase in the prevalence of antibiotic resistance (16).

Furthermore, ESBL prevalence is also related to sociodemographic indicators such as deprivation index, waste management and disposal, drinking water management, general indicators of quality of life and health care (9, 17, 18). The higher prevalence in developing countries such as Asia and Africa were initially related to worse socioeconomic conditions (19-23).

The present study found a difference between the health districts, but the difference was not directly related to any sociodemographic variable, this suggests that several factors interfere in the prevalence of ESBL in the community, a given health district may have factors related to higher and lower prevalence. Boa Vista and Pinheirinho sanitary districts have the same amount

of open sewer, but have, respectively, the smallest and the highest prevalence of ESBL. Other example is Tatuquara sanitary district, who has the highest percentage of households with open sewer and low income, which is related to the highest prevalence of ESBL (22, 24). At the same time, Tatuquara has the lowest percentage of inhabitants over 65 years of age, which is related to a lower prevalence of ESBL (15, 16). This variation demonstrates the prevalence patterns of ESBL are complex, being related from the concentration of antibiotics in river waters, raising animals, and even the number blue-collar workers (22, 24, 25).

Increasing antibiotic resistance is already a long-standing concern for the WHO, which in 2019, at the Seventy-second World Health Assembly, reaffirmed the need for a global commitment to combat such resistance. In Brazil, the role of the Nosocomial Infection Control Committees, established by law in 1998, which seeks the rational use of antimicrobials, germicides, and medical materials, is already well define. Encouraging the rational use of antibiotics is also in line with the Antimicrobial Stewardship programs, which seek to reduce the inappropriate use of antibiotics, improving patient outcomes. However, these programs and commissions are already well established for monitoring inpatient care facilities like hospitals. The rationalization of the consumption of antibiotics for outpatients, which corresponds to most prescriptions, is still initial (16, 26, 27).

This study draws attention to the increased consumption of antibiotics in the context of community infections, from a DDD/100,000 population of 6,064.15 in 2012 to 9,795.84 in 2019, which represents an increase of 38.1% in eight years old. Global data show that the antibiotic consumption rate increased 39% in DDDs per 1,000 inhabitants per day between 2000 and 2015, in addition to projections for the year 2030 with an increase of 200% compared

to 2015, if no policy for the control of the consumption is implemented (28). It is noteworthy that these data were projected without analyzing the impact of the COVID-19 pandemic, and that there are already studies showing the increase in consumption during this period, including analyzing Brazilian data (29-32).

When evaluated in South America, Brazil is the leader in antibiotic consumption (33). Measures have already been taken to control consumption, such as restricting over-the-counter sales and the mandatory dispensing report, however, they had little effect and the country showed an 18% increase in consumption between 2013 and 2016, demonstrating that new measures must be adopted (34). This study reinforces the relationship between antibiotic consumption and the prevalence of *E. coli* ESBL, showing both the relationship with the consumption of third generation cephalosporins and other antibiotics, not directly related to this resistance selection mechanisms (35, 36). The contamination of environments by antibiotics, such as rivers, water treatment plants, hospitals, and farms, even in low concentrations, is related to the selection of resistant bacteria (18).

On the limitations of the study, it is possible to point out that the data referring to the characteristics of patients was limited, didn't contain information's such as diabetes mellitus, recent urological procedure, use of recent antibiotic therapy or healthcare service-associated infection that have impact on the prevalence of ESBL (7, 14, 37). In addition, this study only included data on urine cultures and antibiotic consumption carried out within the SUS, not including data from pharmacies or private laboratories, which may underestimate the number of urine cultures and the consumption of antibiotics in health districts with higher incomes due to greater use of the supplementary health system, such as the Matriz district.

The impact of rising antibiotic resistance is still uncertain. It is known that they include both social and economic impacts, which can lead to a return of mortality rates from bacterial infections to pre-antibiotic use patterns (26, 38). Surveillance and understanding of the factors associated with this increase are essential for the adoption of measures.

The prevalence of ESBL-producing *E. coli* isolated from urine collected at the Municipal Laboratory of Curitiba from 2011 to 2019 was 9.9%, with progressive increase, ranging from 4.7% in 2012 to 19.26% in 2019. There was a progressive increase in antibiotic consumption over the years, and the association between antibiotic consumption over the years with the increase in the prevalence of ESBL in urine cultures was confirmed.

Although there are differences between the sociodemographic conditions and the prevalence of ESBL-producing *E. coli* between the health districts, it was not possible to identify a relationship any specific socio demographic variable.

Conflict of interest:

Felipe Tuon is a CNPq (National Council for Scientific and Technological Development) researcher. The other authors declare that they have no conflicts of interest.

Financial support:

None.

Acknowledgments:

None.

Authors' contributions:

F.F.T.; L.H.S.N. – Conceptualization

F.F. T.- Supervision

F.F.T; L.H.S.N.; F.J.V. - Methodology

L.H.S.N.; J.P.T.- Investigation

V.S.T.R.; L.H.S.N. - Manuscript writing - original draft preparation

V.S.T.R.; F.F.T.- Manuscript writing - review and editing

REFERENCES

1. Kahlmeter G, Eco.Sens. 2003. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 51:69-76.
2. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE, Infectious Diseases Society of A, European Society for M, Infectious D. 2011. 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. *Clin Infect Dis* 52:e103-20.
3. Cortes-Penfield NW, Trautner BW, Jump RLP. 2017. Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am* 31:673-688.
4. McLellan LK, Hunstad DA. 2016. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med* 22:946-957.
5. Sierra-Diaz E, Hernandez-Rios CJ, Bravo-Cuellar A. 2019. Antibiotic resistance: Microbiological profile of urinary tract infections in Mexico. *Cir Cir* 87:176-182.
6. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. 2015. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 13:269-84.
7. Park SH, Choi SM, Lee DG, Cho SY, Lee HJ, Choi JK, Choi JH, Yoo JH. 2015. Impact of extended-spectrum beta-lactamase production on treatment outcomes of acute pyelonephritis caused by *Escherichia coli* in patients without health care-associated risk factors. *Antimicrob Agents Chemother* 59:1962-8.
8. Kahlmeter G, Poulsen HO. 2012. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO.SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* 39:45-51.
9. Iredell J, Brown J, Tagg K. 2016. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ* 352:h6420.
10. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. 2021. Extended-spectrum beta-lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist* 3:dlab092.
11. IBGE. 2011. Indicadores sociais municipais. 28.
12. Kassakian SZ, Mermel LA. 2014. Changing epidemiology of infections due to extended spectrum beta-lactamase producing bacteria. *Antimicrob Resist Infect Control* 3:9.

13. Schwaber MJ, Carmeli Y. 2007. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 60:913-20.
14. Ben-Ami R, Rodriguez-Bano J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, Azap OK, Arpin C, Pascual A, Livermore DM, Garau J, Carmeli Y. 2009. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 49:682-90.
15. Larramendy S, Deglaire V, Dusollier P, Fournier JP, Caillon J, Beaudeau F, Moret L. 2020. Risk Factors of Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Producing *Escherichia coli* Community Acquired Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Infect Drug Resist* 13:3945-3955.
16. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. 2015. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health* 109:309-18.
17. Larramendy S, Gaultier A, Fournier JP, Caillon J, Moret L, Beaudeau F. 2021. Local characteristics associated with higher prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: an observational, cross-sectional study. *J Antimicrob Chemother* 76:789-795.
18. Andersson DI, Hughes D. 2014. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nat Rev Microbiol* 12:465-78.
19. Ki M, Park T, Choi B, Foxman B. 2004. The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997-1999. *Am J Epidemiol* 160:985-93.
20. Reuland EA, Sonder GJ, Stolte I, Al Naiemi N, Koek A, Linde GB, van de Laar TJ, Vandenbroucke-Grauls CM, van Dam AP. 2016. Travel to Asia and traveller's diarrhoea with antibiotic treatment are independent risk factors for acquiring ciprofloxacin-resistant and extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae-a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 22:731 e1-7.
21. Tansawai U, Walsh TR, Niumsup PR. 2019. Extended spectrum ss-lactamase-producing *Escherichia coli* among backyard poultry farms, farmers, and environments in Thailand. *Poult Sci* 98:2622-2631.
22. Diwan V, Tamhankar AJ, Khandal RK, Sen S, Aggarwal M, Marothi Y, Iyer RV, Sundblad-Tonderski K, Stalsby-Lundborg C. 2010. Antibiotics and antibiotic-resistant bacteria in waters associated with a hospital in Ujjain, India. *BMC Public Health* 10:414.
23. Regasa Dadi B, Abebe T, Zhang L, Mihret A, Abebe W, Amogne W. 2018. Drug resistance and plasmid profile of uropathogenic *Escherichia coli* among urinary tract infection patients in Addis Abeba. *J Infect Dev Ctries* 12:608-615.
24. Dagher LA, Hassan J, Kharroubi S, Jaafar H, Kassem, II. 2021. Nationwide Assessment of Water Quality in Rivers across Lebanon by Quantifying Fecal

Indicators Densities and Profiling Antibiotic Resistance of *Escherichia coli*. Antibiotics (Basel) 10.

25. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hemon D. 2009. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. BMC Public Health 9:33.
26. Infectious Diseases Society of A, Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, Eisenstein BI, Gerding D, Lynfield R, Reller LB, Rex J, Schwartz D, Septimus E, Tenover FC, Gilbert DN. 2011. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. Clin Infect Dis 52 Suppl 5:S397-428.
27. Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, Watanabe T, Fujimoto S, Takayama K, Murakami N, Okuda M. 2016. Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013). J Glob Antimicrob Resist 7:19-23.
28. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, Goossens H, Laxminarayan R. 2018. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Proc Natl Acad Sci U S A 115:E3463-E3470.
29. Guisado-Gil AB, Infante-Dominguez C, Penalva G, Praena J, Roca C, Navarro-Amuedo MD, Aguilar-Guisado M, Espinosa-Aguilera N, Poyato-Borrego M, Romero-Rodriguez N, Aldabo T, Salto-Alejandro S, Ruiz-Perez de Pipaon M, Lepe JA, Martin-Gutierrez G, Gil-Navarro MV, Molina J, Pachon J, Cisneros JM, On Behalf Of The Prioam T. 2020. Impact of the COVID-19 Pandemic on Antimicrobial Consumption and Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections. Antibiotics (Basel) 9.
30. de Carvalho Hessel Dias VM, Tuon F, de Jesus Capelo P, Telles JP, Fortaleza C, Pellegrino Baena C. 2021. Trend analysis of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and antimicrobial consumption in the post-COVID-19 era: an extra challenge for healthcare institutions. J Hosp Infect 120:43-47.
31. da Silva CF, Deutschendorf C, Nagel FM, Dalmora CH, Dos Santos RP, Lisboa TC. 2021. Impact of the pandemic on antimicrobial consumption patterns. Infect Control Hosp Epidemiol 42:1170-1172.
32. Giacomelli A, Ridolfo AL, Oreni L, Vimercati S, Albrecht M, Cattaneo D, Rimoldi SG, Rizzardini G, Galli M, Antinori S. 2021. Consumption of antibiotics at an Italian university hospital during the early months of the COVID-19 pandemic: Were all antibiotic prescriptions appropriate? Pharmacol Res 164:105403.
33. Hooton TM. 2012. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med 366:1028-37.
34. Neves ECPB, da Silva Rodrigues DA, Roeser HMP, da Fonseca Santiago A, de Cassia Franco Afonso RJ. 2020. Antibiotic consumption in developing countries defies global

commitments: an overview on Brazilian growth in consumption. *Environ Sci Pollut Res Int* 27:21013-21020.

35. Joseph NM, Bhanupriya B, Shewade DG, Harish BN. 2015. Relationship between Antimicrobial Consumption and the Incidence of Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates. *J Clin Diagn Res* 9:DC08-12.
36. Martinez JL. 2014. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol* 11:33-9.
37. Raphael E, Glymour MM, Chambers HF. 2021. Trends in prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from patients with community- and healthcare-associated bacteriuria: results from 2014 to 2020 in an urban safety-net healthcare system. *Antimicrob Resist Infect Control* 10:118.
38. Barriere SL. 2015. Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance. *Expert Opin Pharmacother* 16:151-3.

Figure 2 - Incidence of ESBL-producing *E. coli* along the time (A) in a Brazilian city, correlating with antibiotic consume (B) and age (C). The consume of antibiotic (measure in DDD/100,000 in-habitants) has increased along the time (D).

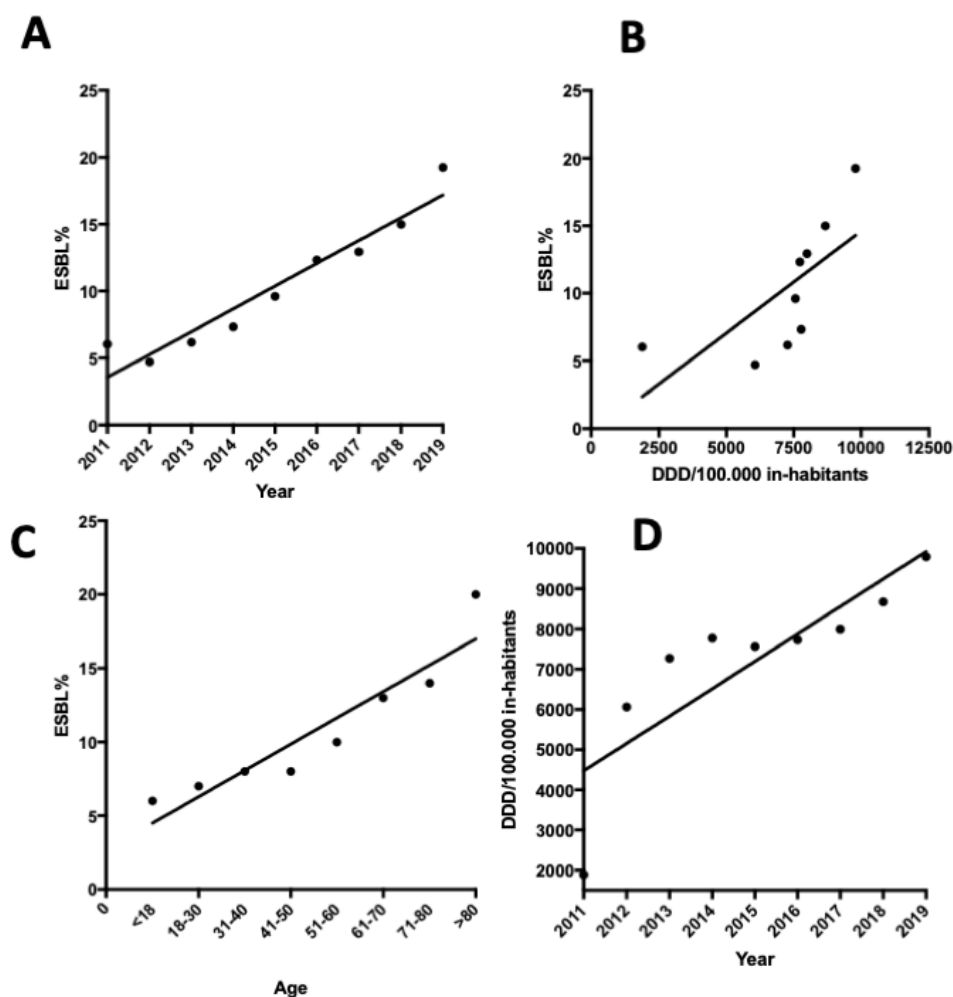


Table 1 - Prevalence of *E. coli* ESBL according to sex and age group

Age	Feminin			Masculin			P value
	Non-ESBL	ESBL	ESBL%	Non-ESBL	ESBL	ESBL%	
<18	2481	152	5,8	254	20	7,3	0.308
18-30	4989	363	6,8	96	24	20,0	<0.001
31-40	3000	254	7,8	113	30	21,0	<0.001
41-50	2496	199	7,4	108	21	16,3	<0.001
51-60	2789	305	9,9	193	28	12,7	0.179
61-70	2824	398	12,4	306	80	20,7	<0.001
71-80	2013	301	13,0	313	84	21,2	<0.001
>80	1001	220	18,0	124	61	33,0	<0.001
Total	21593	2192	9,2	1507	348	-	-

Table 2 - Distribution of sociodemographic variables and the prevalence of ESBL

Health districts	Number of habitations	Population	Populational density	Open sewage %	% habitants >65 years old	Low income (<US\$ 315)	% ESBL	ESBL among health districts (P value)
Bairro Novo	43685	143899	3,294013964	0,7	3,7	13,7	9,5	.473948
Boa Vista	84312	255878	3,034894202	2,1	7,8	8,2	8,5	.004837
Boqueirão	63599	200316	3,149672165	3,5	6,1	9,9	10,2	.489094
Cajuru	67749	216661	3,197995542	3,1	6,7	10,5	9,1	.094845
CIC	56508	183675	3,250424719	1,2	4,2	12,9	9,9	.935381
Matriz	72673	176310	2,426072957	0,7	12,9	3,2	10,8	.360542
Pinheirinho	42920	131858	3,072180801	2,1	6,7	9,6	11,6	.001663
Portão	59831	171492	2,866273337	1,4	8,5	6,2	11,3	.034559
Santa Felicidade	56171	167708	2,985668761	2,0	7,5	6,4	9,3	.318104
Tatuquara	28104	95182	3,386777683	10,8	2,8	16,0	10,0	.859964
Total/Mean	57552	1742979	3,066397413	2,8	6,7	9,7	9,9	-

Supplementary material 1.

Table 1 – Main formulations of the antibiotics dispensed by SMSC. Source: SMSC and elaborated by the authors

Enteral formulations	Parenteral formulations
amoxicilin + clavulanic acid 250mg + 62,5mg/5mL, oral suspension amoxicilin 500mg, pill azitromicin 500mg, pill cephalexin 500mg, pill clarithromycin 500mg, pill doxicilin 100mg, pill erytromycin 250mg/5ml, oral suspension fosfomicin 3g granulated, envelope levofloxacin 500mg, pill metronidazole 250mg, pill metronidazole 40mg/ml, oral suspension Sulfamethoxazole + trimethropim, 400 mg + 80mg, concentraded solution	ampicilin, ampoule bottle ceftriaxone 1g, ampoule bottle ciprofloxacin 200mg, pouch gentamicina 40mg/ml, ampoule metronidazole 500mg, ampoule bottle penincillin benzathine 1.200.000IU, ampoule penincillin benzathine 600.000IU, ampoule penincillin benzathine 400.000IU, ampoule

Supplementary material 2.

Table 2 – Antibiotic dispensation according to the DDD/100.000 habitants between 2011 and 2019. Source: SMSC, elaborated by the authors.

Antibiotic	DDD/100.000 habitants
metronidazole	18720.42
amoxicilin	15304.24
sulfametoxazole + thrimetoprim	8212.74
cefalexin	6142.63
azitromicin	6035.22
doxycyclin	3318.41
levofloxacin	2964.64
amoxicilin + clavulanic acid	2406.01
erythromicin	807.04
ceftriaxone	392.62
clarithromycin	377.89
ciprofloxacin	43.19
fosfomicin	31.81
gentamicin	7.29
penicillin	3.56
ampicillin	0.98

Supplementary material 3.

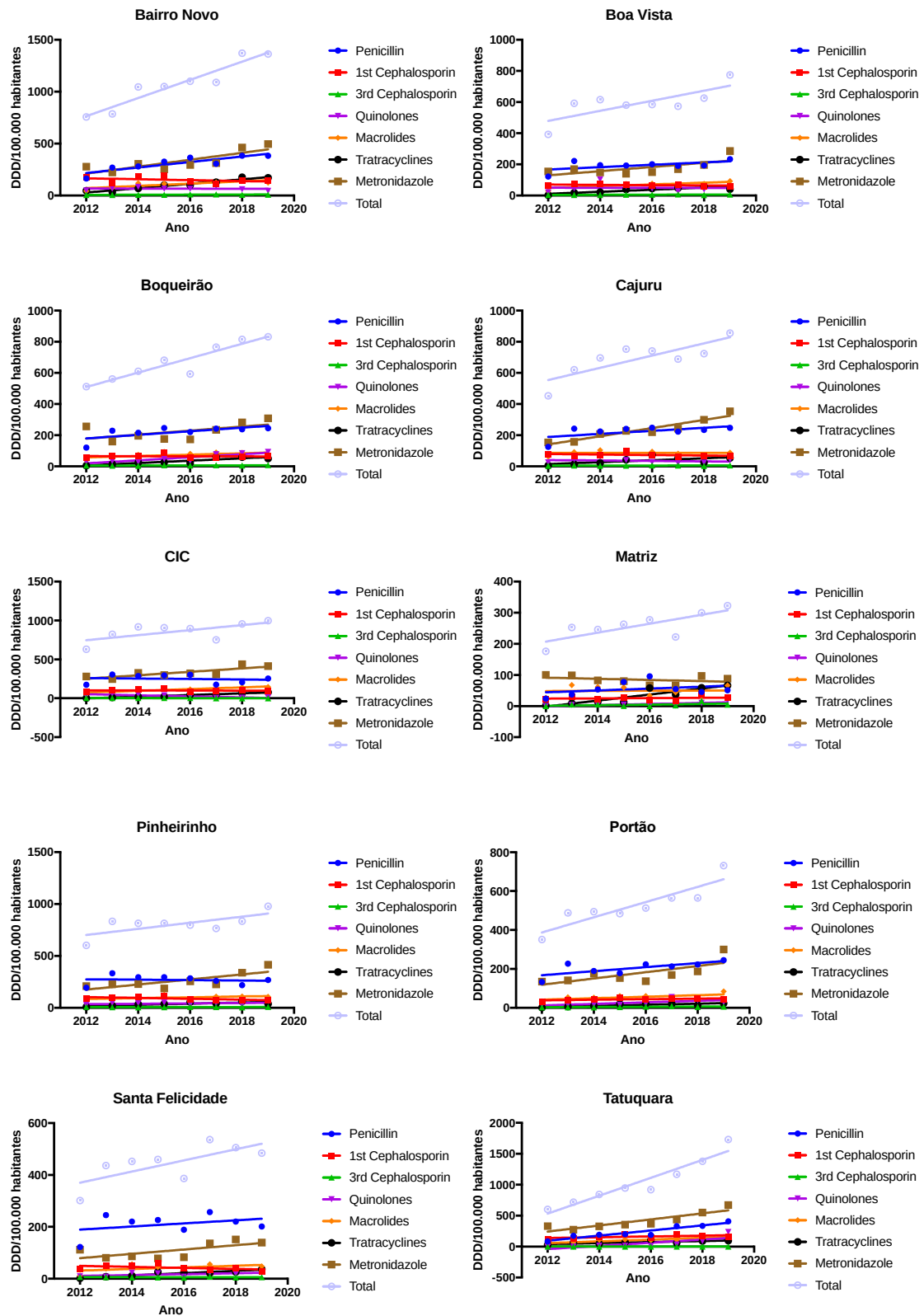


Figure 1. Antibiotics consume in diferente districts in a large Brazilian city between 2012 and 2019.