

Relato de Caso

***Escherichia coli* Produtora de β -lactamases de Espectro Estendido Refratária ao Tratamento com Nitrofurantoína e Fosfomicina: Um Relato de Caso Associado a Nefrolitíase**

Maria Kailane da Silva Rocha ¹, Nayara Santos de Oliveira ², Raquel Rodrigues Mattos ³, Bruna Costa Paes ¹, Isabel Régia Gonçalves Gomes ¹, Letícia Couto Farias ¹, Ana Clara Freitas Barbosa ¹, Cauê Veras Carvalho ¹, Jéssica Sousa Cavalcante ¹, Fernando Victor Monteiro Portela ²

¹ Centro Universitário Christus - (Unichristus), Fortaleza, Ceará, Brasil.

² Laboratório Escola de Análises Clínicas (LEAC), Centro Universitário Christus - (Unichristus), Fortaleza, Ceará, Brasil.

³ Clínica Escola de Saúde e Imagem da Unichristus - (CESIU), Centro Universitário Christus - (Unichristus), Fortaleza, Ceará, Brasil.

* Correspondência: mkailanerocha16@gmail.com.

Citação: Rocha MKS, Oliveira NS, Mattos RR, Paes BC, Gomes IRG, Farias LC, Barbosa ACF, Carvalho CV, Cavalcante JS, Portela FCM. *Escherichia coli* Produtora de β -lactamases de Espectro Estendido Refratária ao Tratamento com Nitrofurantoína e Fosfomicina: Um Relato De Caso Associado a Nefrolitíase. Brazilian Journal of Case Reports. 2026 Jan-Dec;06(1):bjcr232.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2026.6.1.bjcr232>

Recebido: 21 Junho 2026

Aceito: 25 Setembro 2026

Publicado: 16 Outubro 2026

Resumo: As infecções do trato urinário (ITUs) são amplamente prevalentes, sendo a *Escherichia coli* o principal agente etiológico. Diante disso, este estudo tem por objetivo relatar um caso de ITU complicada por nefrolitíase, ocasionada por *E. coli* produtora de ESBL e refratária ao tratamento, destacando aspectos clínicos, perfil de resistência e conduta. O estudo é considerado descritivo (relato de caso) com acompanhamento clínico-laboratorial. O diagnóstico e o perfil de suscetibilidade foram baseados em sumários de urina, uroculturas e sistema automatizado com diretrizes do BrCAST, associados a exames de ultrassonografia e avaliação da resposta terapêutica. A paciente, sexo feminino, caracterizada por ITUs de repetição, bacteriúria persistente causada por *E. coli* produtora de ESBL e nefrolitíase bilateral. Apesar da sensibilidade in vitro à nitrofurantoína, fosfomicina e de internação para antibioticoterapia venosa (piperacilina/tazobactam), o quadro evoluiu com recidivas precoces e falhas terapêuticas sucessivas. A refratariedade decorreu de um mecanismo duplo: limitações farmacocinéticas e proteção física da litíase por provável biofilme bacteriano, evidenciando a ineficácia de terapêuticas puramente conservadoras frente a barreiras obstrutivas. O manejo definitivo de ITUs complicadas por litíase exige obrigatoriamente o controle de fonte por intervenção cirúrgica para depuração total, erradicando o reservatório bacteriano e interrompendo o ciclo infeccioso.

Palavras-chave: Enterobacteriaceae; Litíase; Resistência Bacteriana; Infecções Urinárias; Urocultura.



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

As infecções do trato urinário (ITUs) figuram entre as infecções mais prevalentes no mundo, sendo a maioria dos casos atribuídos a agentes bacterianos, acometendo aproximadamente 150 milhões de pessoas anualmente [1]. A *Escherichia coli* é o principal patógeno isolado, responsável por cerca de 80% dos casos registrados [2]. O manejo clínico dessas infecções tem se tornado um desafio complexo devido à disseminação de cepas de *E. coli* produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL), enzimas capazes de inativar penicilinas, monobactâmicos e cefalosporinas de terceira geração por atividade hidrolítica [3, 4].

Clinicamente, as ITUs variam de quadros assintomáticos a manifestações sintomáticas, sendo classificadas em não complicadas e complicadas [5, 6]. As ITUs não complicadas ocorrem em indivíduos sem alterações anatômicas ou comorbidades, subdividindo-se em inferiores (como a cistite, caracterizada por disúria, polaciúria, hematúria e dor suprapúbica) e superiores (como a pielonefrite) [7, 8]. Por sua vez, as ITUs complicadas estão associadas a fatores de risco que elevam a suscetibilidade ou a falha terapêutica, tais como litíase renal, cateterização, obstrução do trato urinário, imunossupressão e diabetes mellitus [9, 10], manifestando-se com febre, dor no flanco, calafrios, náuseas e vômitos [11]. Além disso, é importante frisar que a anatomia feminina, caracterizada por uma uretra de menor extensão e próxima à região perianal, favorece a ascendência de enterobactérias da microbiota intestinal, tornando as mulheres desproporcionalmente mais suscetíveis [12, 13].

Infecções causadas por enterobactérias produtoras de ESBL podem evoluir de quadros não complicados para condições graves, como a sepse [14]. Adicionalmente, a discordância entre a suscetibilidade *in vitro* e a resposta clínica *in vivo* representa um desafio na prática médica diária. Diante desse cenário, o presente estudo objetiva relatar um caso de ITU associada à nefrolitíase, causada por *E. coli* produtora de ESBL, que apresentou refratariedade clínica aos tratamentos com nitrofurantoína e fosfomicina apesar da sensibilidade demonstrada *in vitro*, destacando os achados clínicos, o perfil de resistência e a conduta terapêutica adotada.

2. Relato de Caso

Paciente, 49 anos, sexo feminino, procedente de Itapajé - CE, sem outras comorbidades conhecidas, negando histórico de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e doenças autoimunes, iniciou acompanhamento na Clínica Escola de Saúde e Imagem da Unichristus (CESIU), com queixas de disúria, urina turva há 1 mês, diurese noturna associada à urgência urinária, perda de urina aos esforços (espirros, tosse e ao carregar peso), febre não aferida há 20 dias, com resolução ao uso de dipirona. Além disso, relatou sensação de esvaziamento vesical incompleto e dor lombar, há aproximadamente um ano, com diagnóstico prévio de litíase renal, apresentando piora progressiva nos últimos meses. A paciente foi submetida à antibioticoterapia com cefalexina para tratamento de um quadro sugestivo de infecção do trato urinário (ITU). Após cinco meses, a paciente retornou ao ambulatório apresentando melhora parcial do quadro de infecção urinária após tratamento com cefalexina, mantendo episódios esporádicos de disúria e dor suprapúbica, sem necessidade de nova antibioticoterapia. Permanecia com sintomas de incontinência urinária aos esforços, além de urgência miccional e noctúria, sendo então encaminhada ao ambulatório de uro-ginecologia para avaliação especializada.

Depois de um intervalo de 14 meses, a paciente foi atendida novamente na clínica referindo quadro persistente de disúria e urina de coloração amarelo-escura há aproximadamente um ano. Relatou ainda persistência de incontinência urinária aos esforços, além de sensação de esvaziamento vesical incompleto. Referia episódios de noctúria, despertando até 4 vezes durante a noite, com evolução de aproximadamente 5 anos. Diante do quadro clínico, foram levantadas as hipóteses diagnósticas de ITU e incontinência urinária mista. Foram então solicitados exames laboratoriais, incluindo sumário de urina e urocultura, além de estudo urodinâmico para investigação complementar.

A paciente foi submetida à ultrassonografia das vias urinárias para investigação de ITU de repetição e nefrolitíase. O exame evidenciou rins tópicos com dimensões preservadas e contornos regulares, apresentando parênquima com espessura e ecogenicidade dentro da normalidade. Observou-se nefrolitíase bilateral, caracterizada pela presença de cálculos renais ecogênicos com sombra acústica posterior em grupamentos calicinais de ambos os rins, com dimensões entre 0,7 cm e 1,6 cm. Foi identificada ainda hidronefrose bilateral, moderada à direita e leve à esquerda. A bexiga apresentava repleção adequada (volume aproximado de 356,9 mL), paredes regulares e conteúdo anecoide.

Passado 1 mês, a paciente compareceu ao ambulatório relatando melhora das queixas de disúria e da coloração urinária previamente escurecida. Entretanto, persistiam episódios de incontinência urinária aos grandes esforços, além de escape urinário em pequenos esforços, sensação de esvaziamento vesical incompleto e noctúria. Foi realizado o sumário de urina no Laboratório Escola de Análises Clínicas da Unichristus (LEAC), o qual evidenciou urina de aspecto turvo, leucocitúria (+++) e hematúria (>10 por campo) (Tabela 1).

Tabela 1. Progressão do quadro clínico ao longo do acompanhamento ambulatorial.

Consulta	Sintomas	Outros Exames	EAS	Cultura*	Tratamento
1ª	Disúria, noctúria, incontinência, febre não aferida e lombalgia	Hemograma			
		(leucocitose, neutrofilia)	-	-	Cefalexina
		Bioquímicos (Hiperuricemia)			(7 dias)
2ª	Disúria, urina escura, incontinência, noctúria, dor pélvica	-	-	-	-
Intervalo de Atendimento (1 Ano)					
3ª	Disúria, noctúria, retenção urinária, incontinência	Estudo urodinâmico (litíase renal)	Esterase +++		
			Hematúria +	<i>E. coli</i>	
			Bacteriúria +++	(ESBL)	-
4ª	Noctúria, retenção urinária, incontinência	-	Esterase +++		
			Hematúria +++	<i>E. coli</i>	Fosfomicina
			Bacteriúria +++ Oxalato +	(ESBL)	(3g - UD)
5ª	Disúria, noctúria, retenção urinária, incontinência	-	Esterase +++		
			Hematúria ++	<i>E. coli</i>	Nitrofurantoína
			Bacteriúria +++	(ESBL)	(14 dias)
6ª	Disúria, poliúria, retenção urinária, incontinência, urgência urinária.	-	Esterase +++		
			Hematúria ++	<i>E. coli</i>	Fosfomicina
			Bacteriúria +++	(ESBL)	(1 SCH - 1x/Sem durante 2 sem)
7ª	Disúria, poliúria, retenção urinária, incontinência, urgência urinária.	-	-	-	Piperacilina/tazobactam (Endovenoso)
8ª	Disúria, poliúria, retenção urinária, incontinência, urgência miccional.	-	Esterase +++		
			Hematúria ++	<i>E. coli</i>	Fosfomicina UD + Nitrofurantoína - 6m
			Bacteriúria +++	(ESBL)	Imunoprofilaxia oral / Estriol vaginal

*Resultado das culturas representado pela Tabela 2.

Foi realizada também a urocultura (Figura 1) (Figura 2), a qual demonstrou crescimento de *E. coli* produtora de β -lactamase de espectro estendido (ESBL) >100.000 UFC/mL, com resistência à cefalexina e cefuroxima e sensibilidade à fosfomicina e nitrofurantoína (Tabela 2). As uroculturas foram processadas conforme o Procedimento Operacional Padrão (POP) do LEAC, utilizando análise quantitativa e qualitativa. Com auxílio da alça bacteriológica de 1 uL, as amostras foram semeadas em ágar CLED (Figura 2A e 2B) e MacConkey, com técnica de semeio quantitativo e semi-quantitativo, respectivamente. Após a semeadura, as placas foram incubadas em estufa a $34 \pm 2^\circ\text{C}$ por um período de 24 a 48 horas. Foram consideradas positivas as amostras que apresentaram crescimento de microrganismos com contagem igual ou superior a 100.000 UFC/mL.

Tabela 2. Evolução do perfil de suscetibilidade antimicrobiana ao longo de diferentes períodos.

Antimicrobiano	3ª Consulta		4ª Consulta		5ª Consulta		6ª Consulta		8ª Consulta	
	CIM (ug/mL)	INT	CIM (ug/mL)	INT	CIM (ug/mL)	INT	CIM (ug/mL)	INT	CIM (ug/mL)	INT
Amicacina	≤ 8	S	≤ 8	S	≤ 8	S	≤ 8	S	≤ 8	S
Ampicilina	> 8	R*	> 8	R*	> 8	R*	> 4	R*	> 8	R*
Aztreonam	> 4	R*	> 4	R*	> 4	R*	> 4	R*	> 4	R*
Cefalexina	> 16	R*	> 16	R*	> 16	R*	> 16	R*	> 16	R*
Cefepime	> 4	R*	> 4	R*	> 4	R*	> 4	R*	> 4	R*
Cefotaxima	16	R*	16	R*	8	R*	8	R*	16	R*
Ceftazidima	> 4	R*	> 4	R*	> 4	R*	> 4	R*	> 4	R*
Ciprofloxacina	> 1	R*	> 1	R*	> 1	R*	> 1	R*	> 1	R*
Ertapenem	≤ 0.12	S	≤ 0.12	S	≤ 0.12	S	≤ 0.12	S	≤ 0.12	S
Fosfomicina	≤ 8	S	≤ 8	S	≤ 8	S	≤ 8	S	≤ 8	S
Gentamicina	≤ 2	S	≤ 2	S	≤ 2	S	≤ 2	S	≤ 2	S
Imipenem	≤ 2	S	≤ 2	S	≤ 2	S	≤ 2	S	≤ 2	S
Levofloxacina	> 1	R	> 1	R	> 1	R	> 1	R	> 1	R
Meropenem	≤ 0.12	S	≤ 0.12	S	≤ 0.12	S	≤ 0.12	S	≤ 0.12	S
Nitrofurantoína	≤ 64	S	≤ 64	S	≤ 64	S	≤ 64	S	≤ 64	S
Pip/Tazo	≤ 8	S	≤ 8	S	≤ 8	S	≤ 8	S	≤ 8	S
Tobramicina	≤ 2	S	≤ 2	S	≤ 2	S	≤ 2	S	≤ 2	S
Observações:	ESBL +		ESBL +		ESBL +		ESBL +		ESBL +	

* Cepa produtora de Beta-lactamase de Largo Espectro (ESBL). (CIM) - Concentração Inibitória Mínima. (INT)- Interpretação categórica da suscetibilidade antimicrobiana segundo critérios do BrCAST. (S) Sensível: Alta probabilidade de sucesso terapêutico utilizando o regime de dosagem padrão do antimicrobiano. (R) Resistente: Alta probabilidade de falha terapêutica mesmo quando há aumento da exposição. (ESBL) Beta-lactamase de espectro estendido.

Figura 1. Microscopia do sedimento urinário

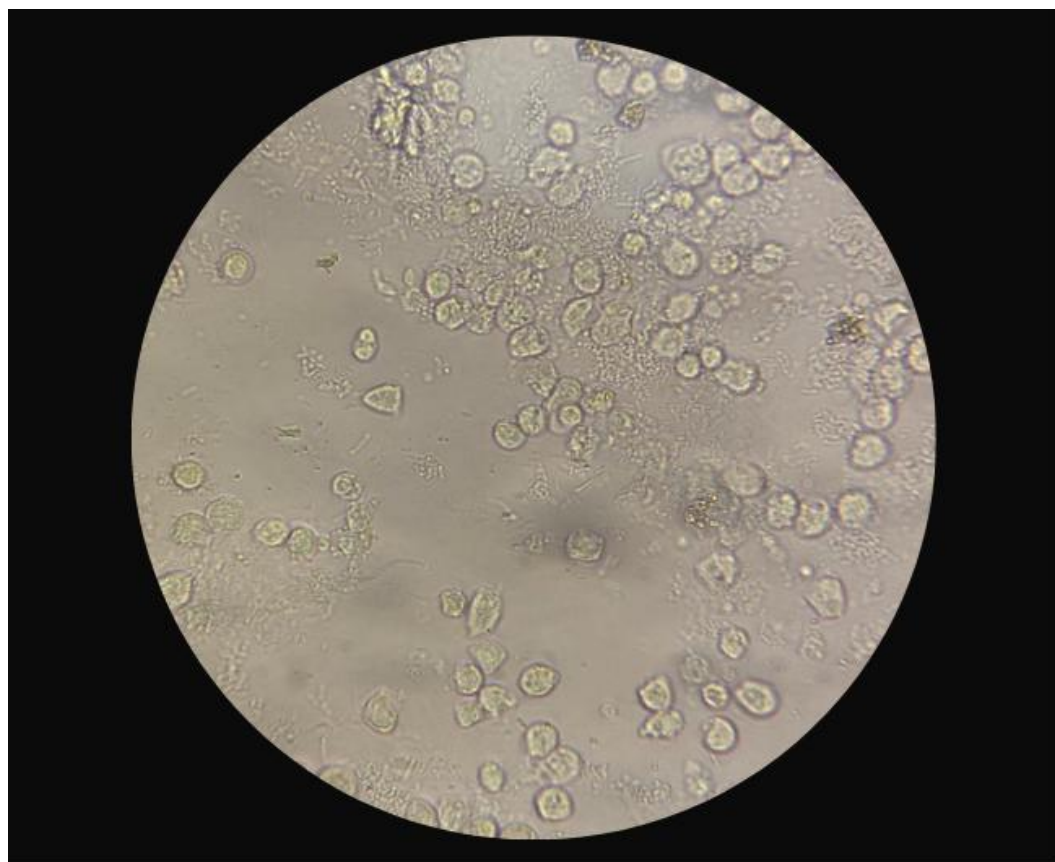
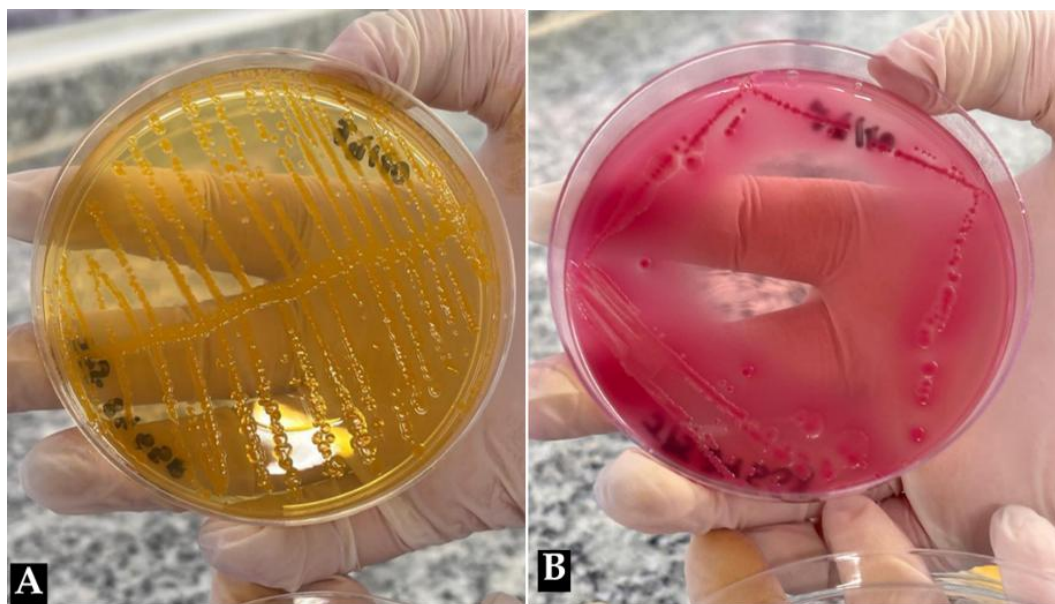


Figura 2. Crescimento bacteriano. A. Crescimento bacteriano em ágar CLED. B. Crescimento bacteriano em ágar MacConkey.



A análise microscópica foi realizada em duas etapas. Primeiramente, assim que as amostras de urina chegaram ao laboratório, elas foram submetidas à centrifugação a 1500 rpm por 5 minutos, com posterior descarte do sobrenadante e preparo da lâmina com o sedimento. Em seguida, a lâmina foi submetida à secagem em temperatura ambiente e

corada pelo método de Gram, possibilitando a visualização preliminar da morfologia bacteriana [15]. Os testes de identificação e suscetibilidade aos antimicrobianos foram realizados utilizando o painel combinado para bactérias Gram-negativas MicroScan® NC53 da Beckman Coulter®, com leitura por meio de sistema semiautomatizado autoSCAN-4. Este sistema utiliza a metodologia de microdiluição em caldo e colorimetria para os testes.

Após a inoculação da suspensão bacteriana padronizada (equivalente ao padrão de turbidez McFarland 0,5), foi adicionado óleo mineral (2 gotas) nos poços correspondentes a glicose, ureia, lisina, sulfeto de hidrogênio (H_2S), arginina, ornitina e base de descarboxilase, a fim de criar condições adequadas de anaerobiose. Em seguida, o painel foi incubado a 35 °C por 24 horas. Após o período de incubação, reagentes colorimétricos específicos foram adicionados em determinados poços para reações bioquímicas. No poço de nitrito foram adicionados ácido sulfanílico (1 gota) e N, N-dimetil (1 gota, após 5 segundos), no poço de indol adicionou-se reagente Kovacs (3 gotas), no poço da fenilalanina desaminase adicionou-se cloreto férrico (1 gota) e no poço de Voges-Proskauer foram adicionados KOH (1 gota) e alfa-naftol (1 gota, após 20 segundos).

A leitura e a interpretação das reações bioquímicas foram realizadas automaticamente pelo sistema do MicroScan®, por meio do software de análise, que identificou a espécie bacteriana *E. coli* com probabilidade superior a 98% e perfil morfológico compatível com o observado nas placas de cultivo. A interpretação dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos foi realizada conforme os pontos de corte estabelecidos pelo *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST)*, versão vigente a partir de 13 de abril de 2024 (Tabela 2). Nos casos em que não havia critérios específicos disponíveis para o gênero ou espécie analisada, foram utilizados os parâmetros recomendados pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), conforme o documento Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (CLSI M100-S24).

Diante dos achados, foi iniciado tratamento com fosfomicina 3 g em dose única, sendo solicitada nova urocultura e programado retorno em um mês. Após 2 meses, a paciente compareceu para reavaliação após tratamento prévio com fosfomicina 3 g em dose única, referindo persistência de disúria e manutenção do quadro urinário previamente descrito, com apenas melhora parcial da sensação de esvaziamento vesical incompleto e sem alterações de odor ou coloração da urina. A nova urocultura demonstrou novamente crescimento de *E. coli* produtora de ESBL >100.000 UFC/mL, sensível à nitrofurantoína (Tabela 2). Diante da persistência da infecção urinária, foi instituído tratamento com nitrofurantoína por 14 dias (Tabela 1), sendo solicitados novo sumário de urina e urocultura para controle.

Durante uma nova avaliação, após 2 meses, a paciente relatou a permanência dos sintomas urinários compatíveis com ITU, mesmo após tratamento com nitrofurantoína por sete dias. A urocultura realizada 11 semanas após a anterior, identificou o crescimento de *E. coli* produtora de ESBL >100.000 UFC/mL, apresentando resistência a penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos, fluoroquinolonas e sulfonamidas, com manutenção da sensibilidade a carbapenêmicos, aminoglicosídeos, penicilinas associadas a inibidores de β -lactamase, além de fosfomicina e nitrofurantoína (Tabela 2). Diante do isolamento de *E. coli* produtora de ESBL em urocultura e da evolução clínica, foi instituído novo esquema terapêutico com fosfomicina (Tabela 1), além da solicitação de controle com sumário de urina e urocultura. Considerando o antecedente de nefrolitíase bilateral associada à hidronefrose, foi realizado encaminhamento para avaliação urológica especializada.

Após aproximadamente dois meses da avaliação anterior, a paciente compareceu para uma nova consulta de acompanhamento. Apesar do tratamento prévio com fosfomicina na posologia de um sachê semanal por duas semanas, a paciente informou a persistência dos sintomas da ITU. Relatou ainda segmento com urologista devido à nefrolitíase bilateral associada à hidronefrose, com indicação de abordagem cirúrgica. Diante da persistência do quadro clínico, do histórico de tratamentos ambulatoriais prévios e do perfil microbiológico previamente identificado (*E. coli* ESBL), foi indicado encaminhamento

para internação hospitalar, com o objetivo de monitoramento clínico e laboratorial, instituição de antibioticoterapia venosa guiada por teste de sensibilidade, avaliação de possíveis complicações infecciosas, incluindo pielonefrite e definição da necessidade de suporte hospitalar. Além disso, foram reforçadas orientações quanto à importância do tratamento adequado para resolução do quadro e prevenção de complicações.

Cerca de um mês, após avaliação anterior, a paciente compareceu ao ambulatório para acompanhamento do quadro clínico, a qual relatou que no início de outubro de 2025, foi internada por oito dias em um hospital no município de Itapajé, conforme orientação prévia, ocasião em que recebeu antibioticoterapia venosa com piperacilina/tazobactam por sete dias. Relatou que recebeu alta hospitalar assintomática, entretanto, cerca de quatro dias antes da consulta, passou a apresentar novamente sintomas urinários compatíveis com ITU recorrente. Diante da recorrência dos sintomas após tratamento hospitalar, foram solicitados novo sumário de urina, urocultura e exames laboratoriais, com o objetivo de reavaliação clínica e microbiológica do quadro.

A paciente retornou à clínica após 3 semanas para avaliação dos exames solicitados, referindo persistência de disúria e urgência urinária. Negava necessidade de nova antibioticoterapia ou internações desde a última avaliação, bem como febre ou outros sintomas sistêmicos. O novo sumário de urina realizado evidenciou hemoglobina (++) , leucocitúria (+++), nitrito positivo e microbiota homogênea constituída por bacilos Gram-negativos. A urocultura, por sua vez, voltou a evidenciar crescimento de *E. coli* produtora de ESBL >100.000 UFC/mL, com sensibilidade a aminoglicosídeos, carbapenêmicos, penicilinas associadas a inibidores de β -lactamase, fosfomicina, nitrofurantoína e sulfametoxazol-trimetoprim, com resistência a penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e fluoroquinolonas (Tabela 2). Diante dos achados clínicos e microbiológicos, foi instituído tratamento com fosfomicina em dose única, associado à profilaxia com nitrofurantoína por seis meses, enquanto a paciente aguarda abordagem cirúrgica da nefrolitíase. Foram também introduzidas medidas adjuvantes, incluindo imunoprofilaxia oral e estriol vaginal, com o objetivo de auxiliar no controle das infecções urinárias recorrentes e dos sintomas associados.

3. Discussão e Conclusão

A associação entre litíase renal e infecções do trato urinário (ITU) recorrentes é amplamente documentada e reflete o perfil da paciente em questão [16, 17, 18]. A formação dos cálculos envolve fatores como desidratação, erros alimentares, anomalias anatômicas, alterações de pH e volume urinário, hipocitratúria e supersaturação por cálcio, oxalato ou ácido úrico [19, 20, 21]. O quadro pode variar de assintomático a manifestações de disúria, hematúria e sintomas gastrointestinais, apresentações parcialmente observadas na paciente [21]. Quando a litíase coexistente associa-se a patógenos resistentes, como a *Escherichia coli* produtora de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), a complexidade clínica eleva-se, impondo severos desafios à escolha antimicrobiana [10].

No manejo das ITUs não complicadas, nitrofurantoína e fosfomicina figuram como primeira escolha, reservando-se os beta-lactâmicos para cenários de resistência [22]. Estudos recentes destacam que isolados urinários de *E. coli* produtora de ESBL mantêm expressiva sensibilidade in vitro à fosfomicina (> 90%) [23] e à nitrofurantoína (> 80%) [24, 25]. Contudo, apesar da sensibilidade observada nos exames, a paciente apresentou falhas terapêuticas sucessivas, o que evidencia a necessidade de reavaliar o esquema farmacológico segundo as diretrizes internacionais vigentes. Tais recidivas servem como um alerta clínico de que o quadro pode ter transcendido uma ITU simples, exigindo a investigação de fatores ocultos, a exemplo de anormalidades anatômicas ou funcionais, esvaziamento vesical incompleto ou litíase renal, os quais abrigam biofilmes bacterianos que protegem os patógenos da ação antimicrobiana [26].

A fosfomicina foi administrada em dose semanal com o intuito de atuar na profilaxia secundária para ITUs recorrentes, e não como terapia para um quadro agudo [27, 28].

Contudo, esse intervalo semanal diverge da posologia recomendada pelas diretrizes internacionais, que estabelecem a dose única de 3g para cistites agudas não complicadas ou intervalos mais curtos, a cada 48 a 72 horas, quando empregada em infecções complexas [26]. Sob a ótica farmacodinâmica, embora o fármaco alcance concentrações urinárias elevadas, intervalos tão prolongados mantêm a concentração urinária substancialmente abaixo da Concentração Inibitória Mínima (CIM) para os uropatógenos, desprovendo o efeito bactericida e possivelmente favorecendo a falha terapêutica e a seleção de cepas resistentes [29, 30]. Adicionalmente, o uso da nitrofurantoína diante do acometimento do trato urinário superior, evidenciado por dor lombar e hidronefrose, ocorreu como uma alternativa de manejo ambulatorial enquanto a uropatia era investigada. Entretanto, por apresentar rápida excreção renal e níveis séricos e teciduais parenquimatosos insignificantes ou indetectáveis, a nitrofurantoína é formalmente contra indicada em quadros de suspeita de pielonefrite ou ITU complicada com uropatia obstrutiva, nos quais o controle microbiológico depende criticamente de antibióticos com elevada biodisponibilidade parenquimatosa e sérica [31, 32, 30, 26].

Somada às limitações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, a persistência dos sintomas clínicos, apesar da sensibilidade *in vitro*, pode ser explicada pelo possível microambiente do biofilme [33]. Na nefrolitíase, a *E. coli* organiza-se em microcolônias envoltas por matriz extracelular, aderidas à superfície e ao interior dos cálculos renais [34]. Essas comunidades bacterianas estruturadas exibem uma tolerância antimicrobiana consideravelmente elevada, exigindo frequentemente concentrações de 10 a 1.000 vezes superiores às CIMs planctônicas convencionais para sua erradicação [35, 36]. Esse nicho protetor pode justificar a aparente falha terapêutica e a refratariedade do quadro mesmo após esquemas prolongados.

Diante do insucesso oral, a transição para a via parenteral com piperacilina/tazobactam encontra respaldo na literatura. Em estudo retrospectivo com ITUs complicadas por *E. coli* produtora de ESBL, Zhang e colaboradores (2023) observaram taxa de sucesso clínico de 73% com piperacilina/tazobactam, índice comparável ao meropenem (75%) [37]. De forma idêntica, Branton et al. (2023) não identificaram diferença estatística relevante na cura clínica entre piperacilina/tazobactam (96,9%) e carbapenêmicos (95,7%) em pacientes hospitalizados [38]. Contudo, a recaída sintomática observada após o tratamento parenteral reforça que a antibioticoterapia isolada é insuficiente para a resolução definitiva na presença de litíase.

A recorrência precoce após sete dias de piperacilina/tazobactam intravenosa ilustra a falha na estratégia puramente supressiva diante de uma infecção do trato superior complicada. Os possíveis biofilmes formados sobre cálculos renais significativos (> 1 cm) reduzem drasticamente a difusão de beta-lactâmicos, mesmo aqueles com atividade contra cepas produtoras de ESBL, como a piperacilina/tazobactam [39, 40, 41]. O insucesso terapêutico aqui relatado sugere que, na ausência do controle de fonte, isto é, a remoção do cálculo, o tempo de terapia é um fator secundário diante da barreira mecânica. Contudo, reconhece-se que, perante a persistência de sintomas obstrutivos e o histórico de multiresistência, a otimização farmacológica com carbapenêmicos teria sido a conduta mais robusta para reduzir a carga bacteriana, ainda que, sem a intervenção urológica, a falha microbiológica fosse, em última análise, inevitável.

O desfecho clínico desta paciente sublinha uma conduta comum, pautada na tentativa persistente de eliminação da bacteriúria em detrimento da resolução da causa raiz obstrutiva. Durante mais de dois anos, a priorização de antibacterianos orais (fosfomicina e nitrofurantoína) em um cenário de hidronefrose e cálculos caliciais (atingindo até 1,6 cm) configurou uma estratégia terapêutica ineficaz, visto que tais agentes possuem farmacocinética voltada predominantemente ao trato urinário inferior, sendo incapazes de erradicar reservatórios litíasicos no trato superior. A manutenção do manejo ambulatorial com tratamentos conservadores sucessivos, frente à uropatia obstrutiva bilateral e aos sin-

tomas progressivos, pode ter retardado a resolução do quadro, prolongando a vulnerabilidade da paciente a complicações graves, como a inflamação renal crônica e a urosepse. Este caso demonstra que, em pacientes com litíase e ITU recorrente, a intervenção cirúrgica não se caracteriza como procedimento eletivo postergável, mas como uma urgência funcional para interromper a perpetuação de multirresistência. A transição da conduta clínica da antibioticoterapia repetitiva para a desobstrução cirúrgica representa a verdadeira chave para a cura.

Nesse contexto, as diretrizes das principais sociedades urológicas internacionais, como a European Association of Urology (EAU Guidelines on Urolithiasis) e a American Urological Association (AUA Guidelines on Surgical Management of Kidney and Ureteral Stones), estabelecem categoricamente que a ausência completa de fragmentos calculosos é a única intervenção capaz de interromper o ciclo infeccioso perpetuado pela litíase [42, 43, 27]. Para atingir essa eliminação definitiva, a Nefrolitotripsia Percutânea (NLPC) é consagrada pelas diretrizes da EAU e da AUA como a modalidade cirúrgica de primeira linha e padrão-ouro para cálculos complexos ou coraliformes de grande volume (> 2 cm ou multifocais), dada sua alta taxa de depuração em um único procedimento e capacidade de descompressão do sistema coletor [43, 27]. Em casos de litíase moderada, ou como complemento intervencionista, a Ureterorenolitotripsia Flexível a Laser (ULT-F) atua como uma opção minimamente invasiva eficaz para alcançar cálculos de difícil acesso e retirar fragmentos residuais [44, 27]. A relevância clínica dessa depuração total reside no fato de que mesmo fragmentos residuais microscópicos podem reter biofilmes bacterianos viáveis em sua matriz mineral; portanto, apenas o desbridamento cirúrgico completo e a liberação desobstrutiva da via urinária eliminam o reservatório bacteriano, restabelecem a dinâmica do fluxo urinário e previnem a progressão para pielonefrite crônica, atrofia renal e urosepse [42, 27]. Este estudo apresenta limitações metodológicas importantes que devem ser pontuadas. Primeiramente, a ausência de dados seriados de creatinina sérica e da taxa de filtração glomerular (TFG) limita uma avaliação mais aprofundada do impacto real da hidronefrose bilateral e da terapia antimicrobiana sobre a função renal da paciente. Em segundo lugar, embora o perfil de refratariedade clínica e a persistência infecciosa sugiram fortemente a hipótese de formação de biofilme associado à litíase renal, fenômeno amplamente descrito na literatura como gerador de alta tolerância antimicrobiana, a confirmação morfológica ou microbiológica direta do biofilme não pôde ser realizada, uma vez que a paciente ainda aguarda o procedimento cirúrgico para a remoção dos cálculos. Deste modo, a participação do biofilme permanece como uma inferência clínico-literária, mas carente de validação laboratorial direta por microscopia.

Em suma, o caso clínico evidencia que a refratariedade infecciosa decorre de um mecanismo duplo: as limitações farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos regimes orais e parenterais empregados e a proteção física conferida pela litíase renal via possível formação de biofilme. Embora a otimização farmacológica com carbapenêmicos represente a escolha mais robusta no manejo de resgate de cepas produtoras de ESBL em ITU complicada, o sucesso terapêutico definitivo depende fundamentalmente do controle de fonte via intervenção cirúrgica (NLPC/ULT-F) para depuração total dos cálculos, única conduta alinhada às diretrizes internacionais capaz de erradicar o possível biofilme e interromper o ciclo de recorrência.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa: O consentimento informado por escrito foi obtido do representante legal da paciente, e o estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Nenhum.

Referência

1. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Marra M, Zummo S, Biondo C. Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. *Pathogens*. 2023 Apr 20;12(4):623. doi: 10.3390/pathogens12040623.
2. Barbosa ES, Leite CJ, Mendes DC, Brígido HPC. Prevalência e perfil de resistência de *Escherichia coli* isoladas de infecções do trato urinário. *Research, Society and Development*. 2022 Jan 22;11(1):e0611124280. doi:10.33448/rsd-v11i1.24280.
3. Nasrollahian S, Graham JP, Halaji M. A review of the mechanisms that confer antibiotic resistance in pathotypes of *E. coli*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Apr 4;14:1387497. doi: 10.3389/fcimb.2024.1387497.
4. Pana ZD, Zaoutis T. Treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLs) infections: what have we learned until now? *F1000Res*. 2018 Aug 29;7:F1000 Faculty Rev-1347. doi: 10.12688/f1000research.14822.1.
5. Kot B. Antibiotic Resistance Among Uropathogenic *Escherichia coli*. *Pol J Microbiol*. 2019 Dec;68(4):403-415. doi: 10.33073/pjm-2019-048.
6. Lindesay Neto E, Souza LF. Infecção do trato urinário, morfofisiologia urinária, etiologia, prevalência, sintomas e tratamento: uma revisão bibliográfica. *Revista Artigos.Com*. 2021 Nov 19;31:e9166.
7. Kaur R, Kaur R. Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Postgrad Med J*. 2021 Dec;97(1154):803-812. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139090.
8. Pereira ALO, Cintra LP, Ruffo MC, Faria JR, Montenegro AEN, Lisboa LR, Faria TG, Dias IM, Vial O, Cassimiro MS. Abordagem abrangente das infecções do trato urinário: aspectos fisiopatológicos e estratégias terapêuticas. *Brazilian Journal of Health Review*. 2023 Aug 30;6(4):19220-19232. doi:10.34119/bjhrv6n4-410.
9. Silva PPA, Araújo YB, Leal GKG, Silva Júnior J. Fatores de risco para infecções no trato urinário: revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2021 Jan 31;13(1):e5812. doi:10.25248/reas.e5812.2021.
10. Zagaglia C, Ammendolia MG, Maurizi L, Nicoletti M, Longhi C. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli* Strains-New Strategies for an Old Pathogen. *Microorganisms*. 2022 Jul 14;10(7):1425. doi: 10.3390/microorganisms10071425.
11. Carvalho RJ, Pereira EBC, Severo AJ. Manual da Atenção Primária: Infecção do Trato Urinário. Editora Pasteur. 2021;82-86. doi:10.29327/543816.
12. Saramela MM, Fernandes TRL. Avaliação da fase pré-analítica do exame de urina de rotina em laboratório privado da cidade de Maringá, Paraná, Brasil. *J Bras Patol Med Lab*. 2021;57:e2512021. doi:10.5935/1676-2444.20210013.
13. Passos LCX, Brito MTFM. Ocorrência de infecção urinária comunitária em pacientes atendidos em laboratório privado em Belém – PA. *Rev Bras Anal Clin*. 2023;55(4). doi:10.21877/2448-3877.202202149.
14. Carneiro AA, Garcia PG, Tavella PG. Prevalência de Enterobacterales isoladas em amostras de hemoculturas de pacientes em um hospital privado de Juiz de Fora-MG. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2022 Mar 2;53(4):405-410. doi:10.21877/2448-3877.202201985.
15. Yang SSD, Yang CC, Chen YS, Chang SJ, Hsieh CH, Wang CC. A performance comparison of the fully automated urine particle analyzer UF-5000 with UF-1000i and Gram staining in predicting bacterial growth patterns in women with uncomplicated urinary tract infections. *BMC Urol*. 2021 Feb 5;21(1):24. doi: 10.1186/s12894-021-00791-x.
16. Ripa F, Pietropaolo A, Montanari E, Hameed BMZ, Gauhar V, Somani BK. Association of Kidney Stones and Recurrent UTIs: the Chicken and Egg Situation. A Systematic Review of Literature. *Curr Urol Rep*. 2022 Sep;23(9):165-174. doi: 10.1007/s11934-022-01103-y.
17. Krishnakanth AVB, Hegde P, Chawla A, Pillai SB, Laguna P, de la Rosette J. Unravelling the added value of urinary stone cultures towards infectious complications following treatment of renal stones. *Antibiotics (Basel)*. 2026 Jan 4;15(1):52. doi: 10.3390/antibiotics15010052.
18. Caragea ME, Caragea DC, Assani MZ, Siloși I, Boldeanu MV, Radu L, et al. Mechanisms linking recurrent bacterial urinary tract infections to chronic kidney disease progression. *Int J Mol Sci*. 2026 May 31;27(11):4999. doi: 10.3390/ijms27114999.
19. Erinmez M, Ozturk M. Urinary Tract Infection in Patients with Urolithiasis: A Large Retrospective Observational Study of Clinical Features and Microbiological Spectrum. *Pathogens*. 2026 Jan 16;15(1):98. doi: 10.3390/pathogens15010098.
20. Loureiro PRAC, Santos LB, Oliveira MVA, Fernandes TA. Risk factors for the development of renal lithiasis: an integrative review. *Rev Soc Cient*. 2024;7(1):5047-5062. doi: 10.61411/rsc202483117.
21. Carvalho M, Matos ACC, Santos DR, Barreto D, Barreto FC, Rodrigues FG, et al. Brazilian Guidelines on evaluation and clinical management of nephrolithiasis: Brazilian Society of Nephrology. *Braz J Nephrol*. 2025 Apr-Jun;47(2):e20240189. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2024-0189en.
22. Oliveira MCF, Canellas ALB, Berbert LC, Cardoso AM, Silva VA, Garutti SST, Rangel DHF, Dias RCS, Perini JA, Souza CRVM, Chagas TPG, Laport MS, Pellegrino FLPC. Assessment of Antimicrobial Resistance and Virulence of Biofilm-Forming Uropathogenic *Escherichia coli* from Rio de Janeiro. *Antibiotics (Basel)*. 2025 Aug 29;14(9):869. doi: 10.3390/antibiotics14090869.
23. Thakur P, Kaur N, Chauhan S, Abdelmonem R, Amponsah RD. Fosfomycin resistance in extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* isolated from urinary tract-infected patients in a tertiary care hospital. *J Med Microbiol*. 2025 Jul;74(7):002039. doi: 10.1099/jmm.0.002039. Erratum in: *J Med Microbiol*. 2025 Sep;74(9). doi: 10.1099/jmm.0.002076.
24. Korkmazer R, Kayaaslan B, Kaya-Kalem A, Oktay Z, Eser F, Hasanoğlu İ, Güner R. Causative Microorganisms in Community-Acquired Urinary Tract Infections and Risk Factors for the Development of Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Species. *Infect Dis Clin Microbiol*. 2024 Jun 28;6(2):112-122. doi: 10.36519/idcm.2024.340.

25. Saeed NK, Al Khawaja S, Al-Biltagi M. Antimicrobial Susceptibilities of Urinary Extended-spectrum β -lactamase *Escherichia coli* to Fosfomicin. *Oman Med J*. 2021 Nov 10;36(6):e314. doi: 10.5001/omj.2021.95. PMID: 34804597; PMCID: PMC8581151.
26. EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY (EAU). EAU Guidelines on Urological Infections. Arnheim: EAUa, 2024.
27. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *J Urol*. 2019 Aug;202(2):282-289. doi: 10.1097/JU.000000000000296. Epub 2019 Jul 8. Update in: *J Urol*. 2022 Oct;208(4):754-756. doi: 10.1097/JU.0000000000002888.
28. Finley CR, Falk J, Korownyk CS. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection. *Can Fam Physician*. 2022 Dec;68(12):896. doi: 10.46747/cfp.6812896.
29. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomicin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018 May 1;319(17):1781-1789. doi: 10.1001/jama.2018.3627.
30. Squadrito FJ, del Portal D. Nitrofurantoin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Updated 2023 May 29.
31. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, 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 Mar 1;52(5):e103-e120. doi: 10.1093/cid/ciq257.
32. Cunha BA, Schoch PE, Hage JR. Nitrofurantoin: preferred empiric therapy for community-acquired lower urinary tract infections. *Mayo Clin Proc*. 2011 Dec;86(12):1243-1244. doi: 10.4065/mcp.2011.0411.
33. Uruén C, Chopo-Escuin G, Tommassen J, Mainar-Jaime RC, Arenas J. Biofilms as promoters of bacterial antibiotic resistance and tolerance. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Jan;10(1):3. doi: 10.3390/antibiotics10010003.
34. Schmidt WC, Mousavi A, Li J, Yang R, Gonzalez Marin G, Schreiber HL 4th, Hammann RES, Obernuefemann CLP, Bergeron K, Klim A, Wong D, Du K, Hultgren SJ, Chen Q, Celestian A, Wong GCL, Scotland KB. Intercalated bacterial biofilms are intrinsic internal components of calcium-based kidney stones. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2026 Feb 3;123(5):e2517066123. doi: 10.1073/pnas.2517066123.
35. Yang S, Li X, Cang W, Mu D, Ji S, An Y, et al. Biofilm tolerance, resistance and infections increasing threat of public health. *Microb Cell*. 2023 Sep 26;10(11):233-247. doi: 10.15698/mic2023.11.807.
36. Mukashema H, Yadufashije C, Tuyishimire A, Imurinde Y, Rugira Niyonkuru B, Muhimpundu L, Nshimiyimana A, Musabyumuremyi C, Muhizi E, Muhire P, Habyarimana T. Profile of Biofilm Formation and Antimicrobial Susceptibility Patterns of *Escherichia coli* Isolated from Adult Patients Presenting with Urinary Tract Infections at Ruhengeri Level Two Teaching Hospital, Rwanda. *Infect Drug Resist*. 2026 Feb 18;19:559490. doi: 10.2147/IDR.S559490.
37. Zhang W, Yan CY, Li SR, Fan TT, Cao SS, Cui B, Li MY, Fan BY, Ji B, Wang L, Cui F, Cui J, Wang L, Guan Y, Wang JW. Efficacy and safety of piperacillin-tazobactam compared with meropenem in treating complicated urinary tract infections including acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 May 3;13:1093842. doi: 10.3389/fcimb.2023.1093842.
38. Branton AC, Vu CH, Venugopalan V, Santevecchi BA, Cherabuddi K, Ramphal R, Manohar T, Desear KE. Re-evaluation of cefepime or piperacillin/tazobactam to decrease use of carbapenems in ESBL-producing Enterobacterales urinary tract infections (REDUCE-UTI). *JAC Antimicrob Resist*. 2023 Mar 17;5(2):dlad021. doi: 10.1093/jacamr/dlad021.
39. Keikha M, Karbalaee M. Biofilm formation status in ESBL-producing bacteria recovered from clinical specimens of patients: a systematic review and meta-analysis. *Infect Disord Drug Targets*. 2023;23(2):e200922208987. doi: 10.2174/1871526522666220920141631.
40. Mohammed MMM, Sirekbasan S, Tawfeeq AA. Biofilm formation and antibiotic resistance in patients with urolithiasis: assessment of phenotypic and genotypic. *Adiyaman Univ Saglik Bil Derg*. 2024;10(1):16-23. doi: 10.30569/adiyamansaglik.1403447.
41. Tamma PD, Bonomo RA, Heil EL, Justo JA, Satlin MJ, Mathers AJ. Infectious Diseases Society of America 2026 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. 2026 Aug 8;ciag481. doi: 10.1093/cid/ciag481.
42. Aiyer I, et al. Infection stones and biofilms: pathophysiology and clinical management. *J Endourol*. 2021;35(Suppl 2):S12-S19.
43. American Urological Association. Surgical management of kidney and ureteral stones: AUA guideline. Linthicum (MD): American Urological Association; 2024.
44. Katz MD, Patel S. Structural and functional sequelae of complex staghorn calculi. *Urol Clin North Am*. 2020;47(2):185-195.