



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE



**PERFIL DE RESISTÊNCIA DAS BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS
COMUMENTE ASSOCIADAS À INFECÇÕES DO TRATO URINÁ-
RIO EM IDOSOS EM GOIÂNIA – GO, NO PERÍODO DE 2011-
2015.**

CHRISTIANO PATRÍCIO PÓVOA

**Goiânia
2016**



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE



**PERFIL DE RESISTÊNCIA DAS BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS
COMUMENTE ASSOCIADAS ÀS INFECÇÕES DO TRATO URI-
NÁRIO EM IDOSOS EM GOIÂNIA – GO, NO PERÍODO DE 2011-
2015.**

CHRISTIANO PATRÍCIO PÓVOA

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho

Co-orientadora: Profa. Dra. Milca Severino Pereira

**Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em Ci-
ências Ambientais e Saúde, da Pró-Rei-
toria de Pós-Graduação e Pesquisa da
Universidade Católica de Goiás, como
requisito parcial para obtenção do tí-
tulo de Mestre em Ciências Ambientais
e Saúde.**

Goiânia

2016

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a todos aqueles que, de alguma maneira, me ensinaram algo. Todos os que colaboraram para que eu seja quem sou hoje. Vocês sempre estarão na minha memória.

Aos que vieram antes de mim e àqueles que virão depois, colaborando para o desenvolvimento da humanidade. A história de subir nos ombros de gigantes é a de todos que trabalham com ciência.

Também a toda a equipe que me auxiliou durante a realização da pesquisa. Somos equipe. O lema “Um por todos e todos por um” é válido entre nós.

Aos pacientes anônimos, que sem saber, me ajudaram na confecção desse trabalho, sofrendo os sintomas de tudo o que foi pesquisado aqui. O sofrimento de vocês foi transformado em números, sem que jamais eu me esqueça que são seres humanos que precisam e merecem auxílio.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, sempre, em qualquer coisa da vida, agradeço a Deus, aos Deuses, à Inteligência Infinita, ao Grande Arquiteto do Universo, ao Poder Superior do Universo que nos ensina a cada segundo.

Aos meus pais, Luzia Zênia e Joaquim (*in memoriam*), que sempre me incentivaram a estudar e acreditaram em mim, me dando carinho, apoio e tudo o necessário para me ajudar a ser quem sou hoje.

Ao meu irmão Helton e sua família, que sempre me acolheram e me deram apoio e carinho.

Agradeço ao Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho, que me orientou não só em relação a esse trabalho, mas que foi para mim um verdadeiro educador e mestre, ensinando-me não só os conhecimentos necessários ao mestrado, mas também como ser um pesquisador e um educador que faz a diferença no mundo. Os ditados e motes dele certamente me acompanharão junto com todo o conhecimento adquirido.

À Prof.^a. Dr.^a. Milca Severino Pereira, pela co-orientação e pelo apoio e incentivo, com palavras sempre encorajadoras.

Aos professores do MCAS, em especial à Prof.^a. Dr.^a. Vera, Prof.^a. Dr.^a. Araci, Prof.^a. Dr.^a. Flávia, Prof. Dr. Nelson, Prof. Dr. Paulo Roberto, Prof.^a. Dr.^a. Graziela, Prof. Dr. Wilson e a todos os outros, e aos professores do meu curso de graduação, que tanto me ensinaram.

Um agradecimento especial ao Jader, pelo auxílio, paciência, atenção e prontidão em ajudar sempre.

Sou eternamente agradecido e eterno devedor à minha ex-esposa Renata Carvalho Resende, por todo apoio e torcida que tive não só durante o mestrado, mas desde que a conheci.

Aos amigos que fiz durante o mestrado, em especial Fabiana, Laiane, Israel, Sonis, Thiago e muitos outros. Obrigado pelo apoio e pelo carinho.

Às equipes dos laboratórios participantes, que me aguentaram (e também a muitos outros) na coleta de dados, no dia a dia e me acolheram sempre com carinho e respeito.

Aos amigos de trabalho, à direção e aos alunos das escolas que trabalhei (e algumas ainda trabalho) que sempre me deram apoio para seguir adiante. Em especial, aos meus alunos, que me deram tanto carinho e força sempre.

Um agradecimento especial à minha Skjaldmær. Sem você, nada na minha vida seria possível e eu não teria forças para continuar.

RESUMO

As infecções no trato urinário (ITU) correspondem a um dos tipos mais comuns de infecção, tanto comunitária quanto nosocomial, sendo as ITU causadas por bactérias são mais comuns, tanto em homens quanto em. O estudo foi descritivo tipo retrospectivo e prospectivo, no período de 2011 a 2016. Foram analisados 3388 antibiogramas de ITU de origem comunitária em idosos. A faixa etária dos pacientes variou de 60 até 100 anos, com média de idade de 73 anos, sendo que 77,28% ocorreram em mulheres e 22,72% em homens. Os microrganismos analisados foram *Escherichia coli* (75,65%), com 80,72% em mulheres e 19,28% em homens, seguido por *Klebsiella pneumoniae*, (16,59%), com 66,73% infecções em mulheres e 33,27% em homens. *Proteus* spp. foi responsável por 5,70% casos, com 70,47% ocorreram em mulheres e 29,53% em homens. *Enterobacter* spp. foi o organismo causador de ITU em 2,07%; 45,71% em mulheres e 54,29% em homens. As maiores prevalências de resistência para *E. coli* foram para Sulfonamida (40,54%), Ciprofloxacina (35,04%), Ácido Nalidíxico (34,92%), Cefalosporinas de 1ª Geração (31,45%), Norfloxacina (24,50%), Penicilinas (23,68%) e Cefalosporinas de 3ª Geração (12,29%), com aumento na evolução da resistência para Cefalosporinas de 2ª Geração ($p = 0,0074$). Para *K. pneumoniae*, as maiores prevalências de resistência ocorreram para Norfloxacina (16,73%), Cefalosporinas de 3ª Geração (20,46%), Ácido Nalidíxico (26,87%), Cefalosporinas de 1ª Geração (29,00%), Penicilinas (33,99%), Sulfonamida (35,05%), Nitrofurantoína (37,90%), Gemifloxacina (46,09%) e Ofloxacina (46,09%) com aumento na evolução da resistência para Carbapenêmicos ($p = 0,0271$) e Cefalosporinas de 1ª Geração ($p = 0,0496$). Para *Proteus* spp., as maiores prevalências de resistência foram para Gatifloxacina (12,95%), Norfloxacina (12,95%), Penicilinas (14,51%), Cefalosporinas de 2ª Geração (21,24%), Sulfonamida (36,27%), Cefalosporinas da 1ª Geração (38,86%), Gemifloxacina (46,11%), Ofloxacina (46,11%), Nitrofurantoína (76,68%), Ácido Nalidíxico (81,87%) e Levofloxacina (81,87%). Para *Enterobacter* spp., as maiores prevalências de resistência foram em relação à Cefalosporinas de 4ª Geração (15,71%), Gatifloxacina (21,43%), Norfloxacina (21,43%), Ciprofloxacina (28,57%), Moxifloxacina (28,57%), Nitrofurantoína (31,43%), Cefalosporinas de 3ª Geração (32,86%), Sulfonamida (38,57%), Gemifloxacina (42,86%), Ofloxacina (42,86%), Cefalosporinas de 1ª

Geração (44,29%), Ácido Nalidíxico (77,14%), Levofloxacina (77,14%) e Penicilinas (97,14%), com aumento na evolução da resistência para Cefalosporinas de 2ª Geração ($p = 0,0057$). Para o tratamento empírico das ITU complicadas, devido à resistência encontrada para os antimicrobianos de primeira escolha, podem ser usados os Aminoglicosídeos, Carbapenêmicos e Monobactama, até que sejam conhecidos os agentes causadores das infecções e a susceptibilidade aos antimicrobianos testados, devendo ser substituídos por antimicrobiano de espectro reduzido, porém com potência elevada.

Palavras-chave: ITU comunitária. Idosos. Resistência a antibióticos. *Escherichia coli*. *Klebsiella pneumoniae*. *Proteus* spp. *Enterobacter* spp.

ABSTRACT

The urinary tract infections (UTI) are one of the most common types of infection, both community as nosocomial, the ITU is caused by bacteria are more common in men and in. The study was descriptive retrospective and prospective type, from 2011 to 2016 were analyzed from 3388 antibiograms of ITU of Community origin in the elderly. The age of patients ranged from 60 to 100 years, with a mean age of 73 years, and 77.28% occurred in women and 22.72% in men. The micro-analyzed organisms were *Escherichia coli* (75.65%) with 80.72% by Women's res and 19.28% in men, followed by *Klebsiella pneumoniae* (16.59%) with 66.73% infection 33.27% in women and in men. *Proteus* spp. It was responsible for 5.70% cases, with 70.47% occurred in women and 29.53% in ho-mens. *Enterobacter* spp. It was the causative organism of UTI in 2.07%; 45.71% women and 54.29% in men. The highest prevalence of resistance to *E. coli* were to sulfonamide (40.54%), Ciprofloxacin (35.04%), Nalidixic acid (34.92%), Cephalosporins 1st Generation (31,45%), Norfloxacin (24 , 50%), Penicillin (23.68%) and 3rd generation cephalosporins (12.29%), an increase in the evolution of resistance to cephalosporins 2nd generation ($p = 0.0074$). For *K. pneumoniae*, the major resistance prevalence occurs to ram for Norfloxacin (16.73%), cephalosporins 3rd Generation (20.46%), Aci-of Nalidixic (26.87%), Cephalosporins 1st Generation (29 , 00%), Penicillin (33.99%), sulfonamide (35.05%), Nitrofurantoin (37.90%), Gemifloxacin (46.09%) and ofloxacin (46.09%) with increased resistance evolution Carbapenems for ($p = 0.0271$) and Cephalosporins 1st generation ($p = 0.0496$). *Proteus* spp., The major resistance prevalences were to Gati-floxacina (12.95%), Norfloxacin (12.95%), penicillins (14.51%), cephalosporins on the 2nd Generation (21.24%) , sulfonamide (36.27%), Cephalosporins 1st Ge-feed (38.86%), Gemifloxacin (46.11%), ofloxacin (46.11%), nitrofurantoin (76.68%), Nalidixic acid (81 , 87%) and levofloxacin (81.87%). For *Enterobac-have* spp., The major resistance prevalences were compared to Cefalospo-mandarins of 4th Generation (15.71%), Gatifloxacin (21.43%), Norfloxacin (21.43%), Ciprofloxacin (28.57 %), Moxifloxacin (28.57%), Nitrofurantoin (31.43%), 3rd generation cephalosporins (32.86%), sulfonamide (38.57%), Gemifloxacin (42.86%), ofloxacin (42, 86%) 1st generation cephalosporins (44.29%), nalidixic acid (77.14%), Levo-

floxacin (77.14%) and Penicillins (97.14%) with an increase in the evolution of resistance to cephalosporins 2nd Generation ($p = 0.0057$). For empiric treatment of complicated UTI due to the found resistance to the antimicrobials of choice, the aminoglycosides, Carbapenems and monobactam can be used until they are met, the causative agents of infection and susceptibility to tested Antimicrobials and should be replaced by reduced antimicrobial spectrum, but with high power.

Keywords: Community ITU. Elderly. Resistance to antibiotics. *Escherichia coli*. *Klebsiella pneumoniae*. *Proteus* spp. *Enterobacter* spp.

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Prevalência de infecção do trato urinário por microrganismos e sexo do paciente no período 2011-2015

Tabela 2 – Risco Relativo de infecção entre mulheres e homens, por microrganismo ($p < 0,0001$)

Tabela 3 – Fenótipo de resistência de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp. e *Enterobacter* spp. isolados da urina 2011-2015

Tabela 4 – Resistência de *E. coli* isolada da urina por classe de antimicrobiano e ano de estudo (2011-2015).

Tabela 5 – Resistência de *K. pneumoniae* isolada da urina por classe de antimicrobiano e ano de estudo (2011-2015).

Tabela 6 – Resistência de *Proteus* spp. isolada da urina por classe de antimicrobiano e ano de estudo (2011-2015).

Tabela 7 – Resistência de *Enterobacter* spp. isolada da urina por classe de antimicrobiano e ano de estudo (2011-2015).

Lista de Figuras

Figura 1 – Prevalência dos microrganismos por espécie em idosos no período estudado.

Figura 2 – Distribuição dos microrganismos por faixa etária no período 2011-2015.

Lista de Siglas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	Center of Diseases Control
ESBL	Beta-Lactamases de Espectro Extendido
ITU	Infecção no Trato Urinário
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
UM	United Nations
WHO	World Health Organization

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1 Agentes Etiológicos associados à Infecção no Trato Urinário.....	12
1.1.1 <i>Escherichia coli</i>	13
1.1.2 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	14
1.1.3 <i>Proteus</i> spp.....	15
1.1.4 <i>Enterobacter</i> spp.....	16
1.2 Mecanismos de resistência.....	17
1.3 Características clínicas das infecções urinárias.....	19
1.4 Epidemiologia das infecções urinárias de origem comunitária.....	21
1.4.1 No mundo.....	21
1.4.2 No Brasil.....	22
2. OBJETIVOS.....	24
2.1 Objetivo geral.....	24
2.2 Objetivos específicos.....	24
3. METODOLOGIA.....	25
3.1 Tipo de Estudo.....	25
3.2 Localização e Período de Estudo.....	25
3.3 População do Estudo.....	25
3.4 Coleta de Dados.....	26
3.4.1 Antibióticos Testados.....	26
3.5 Tratamento Estatístico.....	26
3.6 Aspecto Ético.....	27
4. RESULTADOS.....	28
5. DISCUSSÃO.....	36
6. CONCLUSÃO.....	44
7. BIBLIOGRAFIA.....	45

1. INTRODUÇÃO

A infecção no trato urinário (ITU) corresponde a uma ampla variedade de condições clínicas que variam desde a presença assintomática de bactérias na urina até uma infecção renal grave, com sepse resultante. Considera-se como ITU a presença e multiplicação de microrganismos no aparelho urinário e órgãos anexos (CORREIA, 2007). É considerada infecção no trato urinário de origem comunitária aquela constatada ou em incubação no ato de admissão do paciente, desde que não relacionada com internação anterior no mesmo hospital (BRASIL - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), 1998).

A ITU é considerada uma das infecções mais comuns que atingem os seres humanos, principalmente em populações idosas (LUGTENBERG et al., 2010). Cerca de 50% das mulheres imunocompetentes e com fisiologia e anatomia normais do trato urinário apresentam pelo menos um episódio de ITU na vida, e apresentarão recorrência da infecção em 30% dos casos (ARINZON et al., 2012). Porém, tais números não correspondem à incidência real de ITU, pois mais da metade das infecções urinárias se resolve sem tratamento (POLETTI; REIS, 2005).

As bactérias podem atingir o trato urinário por via ascendente. As mulheres são mais suscetíveis a essas infecções do que os homens por terem a uretra mais curta e maior proximidade da região anal, aumenta as chances de contaminação. Pode ocorrer também infecção por via hematogênica, sendo a principal origem de infecções renais por bactérias gram-positivas. A incidência de ITU aumenta com a idade, sendo maior o número de hospitalizações devido a complicações após os 65 anos, como causa mais comum de bacteremia e com altas taxas de morbimortalidade (DALLACORTE; SCHNEIDER; BENJAMIN, 2007). A ITU pode envolver tanto o trato urinário inferior quanto o superior, ocorrendo também infecções que atingem ambos. (AMIN; MEHDINEJAD; POURDANGCHI, 2009).

A população de idosos no mundo está aumentando gradativamente, podendo chegar a dois bilhões em 2050 (UNITED NATIONS, DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, 2013). Como a proporção de idosos na população aumenta, as doenças infectocontagiosas devem ser consideradas

como um fator de preocupação na análise de dados e planejamento de políticas de saúde (MARQUES et al., 2015).

Em idosos, a ITU é o segundo tipo mais comum de infecção, sendo a maioria causada por bactérias (KUMAR & KHAN, 2011). Nesse grupo, o diagnóstico e o tratamento diferem, principalmente em idosos fragilizados e com associação de problemas cognitivos (SHARAN et al., 2013).

As ITU podem ser causadas por diversos microrganismos, desde vírus até fungos. A microbiota presente no trato urinário é diversa e pode estar associada com infecções neste sítio (SHEERIN, 2011). Em 95% dos casos, as ITU são causadas apenas por uma espécie de patógeno, mas pode ocorrer infecções polimicrobianas principalmente em idosos (HSUEH et al., 2011; KLINE & BOWDISH, 2016). Essas infecções são frequentes em homens com idade inferior a 60 anos, porém a incidência aumenta quando a idade é maior do que 60 anos (NICOLLE, 2009; ROWE & JUTHANI-MEHTA, 2014; SOLOMON; et al.c 2016).

As bactérias frequentemente associadas com ITU são *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Staphylococcus aureus* (SHEERIN, 2011). Dentre esses patógenos a *Escherichia coli* é o microrganismo mais frequente cuja prevalência varia entre 60% a 90% dos casos (MARQUES et al., 2015). Microrganismos anaeróbios raramente são isolados como agente etiológico (AMIN; MEHDINEJAD; POURDANGCHI, 2009).

Diferentes estudos demonstram que a prevalência das ITU em idosos varia dentro da mesma região e até dentro de um mesmo país (CUNHA et al., 2016; REIS et al., 2016; KLINE et al., 2016). Diante da variabilidade dos agentes etiológicos das ITU e do seu perfil de resistência torna-se imperativo que se conheça o fenótipo de resistência destes microrganismos para que seja definida a terapia empírica. Esta conduta evita o uso de antimicrobianos desnecessários e, sobretudo pode minimizar os efeitos ecológicos adversos e limitar a emergência de bactérias mais resistentes.

Desde o advento da introdução da penicilina no arsenal terapêutico de uso em humanos, o mundo assiste o escalonamento crescente da prevalência de microrganismos cada vez mais resistentes aos antimicrobianos disponíveis

(BAGHERI et al., 2014). Esta realidade também já é evidenciada entre os microrganismos causadores de ITU de origem comunitária (CULLEN et al., 2012); (MARAOKI et al., 2013; CUNHA; et al., 2016).

Monitorar a evolução das resistências entre os organismos associados com as infecções em humanos representa um desafio contemporâneo tanto para as infecções que ocorrem nos estabelecimentos de saúde quanto para aquelas que ocorrem fora destes.

O aumento da prevalência das bactérias multirresistentes representa um desafio para o tratamento destas infecções, necessitando, portanto, revisões e análises periódicas do perfil de susceptibilidade dos microrganismos associados com tais infecções e até mesmo detectar a emergência de novos patógenos causadores de ITU.

A criação de um sistema de monitoramento da resistência bacteriana é um importante instrumento na detecção da resistência, o que em muito contribui para uma terapia empírica eficaz fundamentada em dados locais e ainda permite a implementação de medidas de prevenção. Estas medidas têm seu impacto social e econômico, pois reduzem os custos, na medida em que diminui o consumo de drogas mais caras e potencialmente mais tóxicas como também reduz a necessidade de internação, diminuindo a morbidade e a mortalidade.

1.1) Agentes etiológicos associados às Infecções do Trato Urinário

A família *Enterobacteriaceae*, uma das mais importantes famílias bacterianas, é constituída por aproximadamente 30 gêneros e mais de 100 espécies. As enterobactérias são bacilos gram-negativos cujas células apresentam membrana citoplasmática, espaço periplasmático, peptidoglicano ou mureína e membrana externa. A maioria apresenta filamento flagelar chamado de antígeno H, que nasce no citoplasma e muitas possuem cápsulas ou estrutura tipo capsular conhecidas como antígenos K. A membrana externa contém o lipopolissacarídeo, que contém o antígeno O que corresponde ao polissacarídeo da cadeia lateral da molécula; porinas e diferentes tipos de fímbrias. Diferentes tipos de plasmídeos são transportados por muitas amostras. O cromossomo bacteriano é único e circular. São anaeróbios facultativos, com capacidade de redução de nitratos a nitritos, fermentação de glicose e são oxidase-negativas. Metabolizam

uma ampla gama de substratos. Produzem catalase e utilizam glicose e amônia como fontes únicas de carbono e nitrogênio, respectivamente (TORTORA & FUNKE, 2012).

Em termos de resistência ou susceptibilidade aos antimicrobianos, todos os microrganismos da família *Enterobacteriaceae* são naturalmente suscetíveis à fluoroquinolonas. Altos níveis de resistência são encontrados após sucessivas mutações cromossômicas nos genes que codificam DNA-girase e topoisomerase IV (*gyrA* e *Parc*, respectivamente), sendo que cada mutação aumenta o nível da concentração mínima para inibição. Assim, estirpes com uma única mutação parecem ser suscetíveis às fluoroquinolonas, mas altamente resistentes a quinolonas (RUPPÉ et al., 2015).

1.1.1) *Escherichia coli*

E. coli é o bacilo gram-negativo anaeróbico facultativo mais comum na microbiota fecal humana. Normalmente, habita o cólon como comensal inócuo, mas pode atingir outros sítios, causando infecção. As propriedades especiais que permitem *E. coli* superar as defesas do hospedeiro em um novo ambiente são necessárias a fim de que ela possa escapar de seu ambiente usual e entrar em novos sítios nos quais não existem outros microrganismos concorrentes (SLAVCHEV et al., 2009).

A sorotipagem de *E. coli* baseia-se em seus antígenos de superfície do tipo O (somático), tipo H (flagelar) e tipo K (capsular). São reconhecidos hoje mais de 170 sorogrupos de antígeno tipo O diferentes. A combinação dos antígenos O e H definem um sorotipo de um micro-organismo isolado (POLETTO & REIS, 2005).

Cepas de *E. coli* uropatogênica são responsáveis por aproximadamente 80% das ITU comunitárias e 30% das ITU nosocomiais. A fim de colonizar e estabelecer uma ITU, tais bactérias apresentam ampla variedade de mecanismos de virulência. A aderência bacteriana e a colonização do trato urinário por cepas uropatogênicas é mediada pela expressão de vários tipos de adesinas fimbriais e não-fimbriais. Como a maioria das adesões, tem sido difícil definir com precisão o papel de qualquer adesina, nomeadamente devido à sobreposição de função. Fímbrias tipo I e fímbrias tipo P são as fímbrias mais comuns

encontradas em cepas uropatogênicas para aumentar a virulência, estando envolvidos na colonização uretral inicial (NAJAR et al., 2009).

Muitas cepas uropatogênicas produzem hemolisina, que pode estar envolvida em doenças renais, através de sistemas de sequestro de ferro para ajudar no crescimento; outras produzem uma cápsula que pode evitar a expulsão do trato urinário (SLAVCHEV et al., 2009).

1.1.2) *Klebsiella pneumoniae*

O gênero *Klebsiella* possui duas espécies, *K. oxytoca* e *K. pneumoniae*, sendo esta última com três subespécies, a saber: *pneumoniae*, *rhinoscleromatis* e *ozonae*. A *K. pneumoniae* é encontrada nas fezes de 30% dos indivíduos normais e, em menor frequência, na nasofaringe. Tais bactérias têm facilidade para colonizar mucosas, o que as privilegia como patógenos oportunistas (PATRICK et al., 2006).

Este agente patogênico possui muitos fatores de virulência que permitem evadir do sistema imune do hospedeiro e causar vários tipos de infecções. Esta espécie utiliza receptores férricos-sideróforos do hospedeiro para ativar seu sistema de sequestro de ferro mediado por enterobactina, permitindo o crescimento bacteriano. Sua cápsula polissacarídica grossa impede a ingestão pelos fagócitos e seus antígenos somáticos evitam a detecção por anticorpos do hospedeiro (MCANINCH & LUE, 2013).

Na verdade, *K. pneumoniae* evita danos por proteínas do complemento pelo grande tamanho das moléculas que compõem a cápsula. Muitas características metabólicas de *K. pneumoniae* tornam-na única. Esta bactéria produz carbapenemase, que a torna resistente aos carbapenêmicos. Esta espécie também produz bacteriocinas, que são toxinas proteicas que inibem o crescimento de estirpes bacterianas semelhantes ou estreitamente relacionadas (MCANINCH & LUE, 2013). Como *K. pneumoniae* é normalmente encontrada na microflora do hospedeiro, a produção de bacteriocinas pode ser prejudicial, pois pode eliminar bactérias intestinais mutualísticas. Esse microrganismo também pode utilizar citrato de sódio e pode descarboxilar alguns aminoácidos para formar aminas (CHAKROBORTY et al., 2015).

K. pneumoniae tornou-se um dos agentes mais comuns de infecção do trato urinário (ITU) em pacientes com lesão medular, sendo sua recorrência um problema preocupante em muitos pacientes. A recidiva de bacteriúria sugere que a reinfeção seja causada pela mesma cepa de bactérias que podem persistir em locais adjacentes à bexiga, ou reinfeção com uma linhagem bacteriana diferente (LIN et al., 2014).

A adesão de *K. pneumoniae* às células epiteliais de mamíferos, considerada como um pré-requisito para a colonização ou infecção de tecido, é mediada pelas adesinas fimH e MrkD que estão associados com fímbrias tipo 1 e tipo 3, respectivamente. Os genes para as fímbrias de tipo 1 são observados entre a maioria das espécies da família *Enterobacteriaceae*, enquanto que os genes para as fímbrias de tipo 3 não são comuns (KIL et al., 1997).

1.1.3) *Proteus* spp.

Proteus spp. é um membro da família *Enterobacteriaceae*, com alta capacidade de motilidade. Ao contrário dos outros membros da família *Enterobacteriaceae*, *Proteus* spp. não é um patógeno comum que causa infecções do trato urinário (ITU) em hospedeiros hígidos, porém é isolado com relativa frequência em ITU complicada, tal como em pacientes com anormalidades funcionais ou anatômicas, especialmente pacientes com litíase urinária ou uso prolongado de cateter vesical (POLETTO & REIS, 2005).

Pacientes com infecções recorrentes, com anomalias estruturais do trato urinário, que tiveram instrumentação uretral, ou cujas infecções são nosocomiais têm uma frequência aumentada de infecção causada por *Proteus* e outros organismos (CHAKROBORTY et al., 2015).

Espécies do gênero *Proteus* possuem uma membrana externa, uma característica partilhada com outras bactérias gram-negativas. Além disso, a membrana externa contém uma bicamada lipídica, lipoproteínas, polissacarídeos e lipopolissacarídeos. Fímbrias facilitam a aderência e, assim, aumentam a capacidade do organismo para se fixar no hospedeiro, causando infecção. A fixação de *Proteus* spp. às células uroepiteliais inicia vários eventos nas células endoteliais de mucosas, incluindo a secreção de interleucina-6 e interleucina-8 e também induzir apoptose e descamação de células epiteliais. A produção de urease,

em conjunto com a presença de bactérias e as fímbrias de motilidade, pode favorecer a produção de infecções do trato urinário (UTI) superior por organismos tais como *Proteus* (CARROLL & HOBDEN, 2016).

Proteus spp. é suscetível a Beta-lactâmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, e trimetoprim/sulfametoxazol, mas é resistente à nitrofurantoína e tetraciclina. Nos últimos anos, a tendência de aumento de resistência a vários agentes antimicrobianos foi observada em espécies de enterobactérias, incluindo *P. mirabilis*. Este aumento da resistência aos agentes antimicrobianos levou não só a uma mudança nas terapias antimicrobianas, mas também para prognósticos desfavoráveis e o aumento na taxa de mortalidade dos pacientes hospitalizados (CHEN et al., 2012).

1.1.4) *Enterobacter spp.*

Enterobacter spp. são bactérias gram-negativas classificadas como anaeróbias facultativas, sendo muitas delas flageladas. As características tais como a motilidade, bem como determinadas propriedades bioquímicas, incluindo a capacidade de sintetizar uma enzima conhecida como a ornitina-descarboxilase, são usadas para distinguir entre *Enterobacter* e *Klebsiella*, muito semelhantes e intimamente relacionadas (TORTORA & FUNKE, 2012).

Enterobacter spp. são distribuídas na natureza e encontradas no trato intestinal de animais, no solo, água e esgoto. Nos seres humanos, muitas espécies de *Enterobacter* são conhecidas por atuar como patógenos oportunistas, incluindo *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*, *E. gergoviae* e *E. agglomerans*. *Enterobacter spp.* pode causar uma variedade de infecções em diferentes sítios como olhos, pele, meninge, corrente sanguínea, pulmões e trato urinário. Em muitos casos, a doença causada por *E. cloacae* ou por *E. aerogenes* está associada à exposição aos organismos em ambientes hospitalares, como hospitais ou asilos (GRIMONT & GRIMONT, 2006).

Dois espécies de *Enterobacter*, *E. cloacae* e *E. aerogenes*, são as principais espécies associadas com as infecções humanas em vários órgãos. Uma característica importante das duas espécies é a capacidade de contaminar equipamentos médicos e soluções para uso parenteral. Assim como *Klebsiella*, estão

envolvidas em surtos de infecção hospitalar, em infecções urinárias e infecções respiratórias (TORTORA & FUNKE, 2012).

O surgimento de *Enterobacter* spp. resistente aos antimicrobianos tem limitado as opções do tratamento das infecções, especialmente em ambientes hospitalares, onde esses organismos se tornaram cada vez mais comuns. As abordagens tradicionais para tratamento de infecções por *Enterobacter* spp. envolvem antibioticoterapia com apenas um agente antimicrobiano, como aminoglicosídeo, fluoroquinolona, cefalosporina ou carbapenem. Em alguns casos, no entanto, as subpopulações de *Enterobacter* spp. são capazes de produzir beta-lactamases, que clivam a estrutura central do anel beta-lactâmico, responsável pela atividade de antibióticos. Novas abordagens para infecções por *Enterobacter* spp. incluem combinação de múltiplos antibióticos com diferentes estruturas centrais, como um aminoglicosídeo ou uma fluoroquinolona em combinação com um agente beta-lactâmicos (LINHARES et al. 2013).

1.2) Mecanismos de resistência

Desde a introdução para uso humano, os antibióticos têm mostrado um sucesso notável e, sem dúvida, constituem uma das mais relevantes descobertas médicas que colaboram para a redução da morbidade e mortalidade humanas. Porém, o uso intensivo e indevido de tais medicamentos resultam no surgimento de resistência em vários patógenos humanos, reduzindo as possibilidades para o tratamento de infecções (OMOREGIE et al., 2010).

Os mecanismos de resistência à antibióticos podem ser devidos à ação de enzimas que inativam os antibióticos ou mesmo por atividade não-enzimática. O conhecimento sobre tais mecanismos pode interferir na escolha do medicamento mais adequado ao tratamento empírico das infecções do trato urinário, assim como nos estudos sobre o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos (RUPPÉ et al., 2015). Ambos estão ligados à mecanismos genéticos envolvidos no desenvolvimento de resistência à antibióticos: as mutações e a aquisição de genes de resistência por transferência horizontal que resultam em recombinação gênica. Em muitos casos, a aquisição de genes de resistência ocorre a partir de genes existentes em bactérias não-patogênicas, provenientes

de relações comensais com humanos ou mesmo existentes no ambiente (MARTINEZ et al., 2012).

A resistência aos antibióticos usados no tratamento de infecções bacterianas em humanos resulta em substancial aumento da morbimortalidade. O surto de cepas multirresistentes de bactérias gram-negativas durante a última década ameaça o sucesso do tratamento de infecções causadas por estas bactérias. O reservatório mais substancial de bacilos gram-negativos multi-resistentes é o intestino do homem e dos animais, especialmente naqueles que estão recebendo antibióticos.

A contaminação da água, alimentos e meio ambiente com bacilos Gram-negativos multi-resistentes é uma rota importante para a sua propagação, seja do homem ou animais, sendo, portanto, uma área crucial para o controle. A introdução de penicilinas semi-sintéticas (por exemplo, ampicilina e carbenicilina) na década de 1960 e sua posterior combinação com inibidores da beta-lactamase, como amoxicilina + ácido clavulânico, permitiu o sucesso do tratamento de infecções causadas por *Enterobacteriaceae*. Nos 10 anos seguintes, o surgimento de beta-lactamase mediada por plasmídeos prejudicou substancialmente esta vantagem terapêutica, resultando no aumento do uso de aminoglicosídeos, cefalosporinas de terceira geração, e quinolonas. No entanto, mais uma vez as bactérias adquiriram resistência (DAVIES & DAVIES, 2010).

No final de 1970, o surgimento de resistência à aminoglicosídeos mediada por plasmídeo resultou em uso substancial de cefalosporinas de terceira geração e quinolonas. O grande aumento de bactérias produtoras de beta-lactamases espectro estendido no início dos anos 2000 na Europa foi um dos fenômenos mais dramáticos sobre o aparecimento de resistência. A contaminação do solo, de fontes de água e de diversos ambientes com antibióticos e a persistência destes no ambiente têm acelerado o processo de seleção de variedades resistentes aos antibióticos, agravando o problema (WELLINGTON et al., 2013). Essa resistência tende a se espalhar rapidamente no ambiente, dificultando o combate à essas bactérias (RUPPÉ et al., 2015).

Os genes de resistência que adquiridos por mutações espontâneas podem ser transferidos por plasmídeos ou transposons, entre bactérias de mesma espécie ou de espécies diferentes, contribuindo para a dispersão desses genes. Com maior distribuição e ocupação de mais nichos, a seleção de variedades de

bactérias resistentes aos antibióticos aumenta, principalmente devido ao uso indevido e à contaminação ambiental. Pode ocorrer também uma mutação em um gene de resistência que promova uma resistência cumulativa a mais de um antibiótico de mesma classe, o que promove o aparecimento de bactérias multirresistentes (PATERSON, 2003).

1.3) Características clínicas das infecções urinárias

Existem diversas modalidades de invasão bacteriana no trato geniturinário, sendo as mais comuns aquelas nas quais bactérias periuretrais ascendem ao longo do trato urinário. Pode ocorrer também a disseminação hematogênica especialmente em pacientes imunocomprometidos e neonatos (BAHADIN et al., 2011). A passagem direta das bactérias de órgãos adjacentes para o trato urinário pode ocorrer em pacientes com abscessos intraperitoniais ou fístulas vesicointestinais ou vesicovaginais. Infecção recorrente pode ocorrer a partir de um foco tratado inadequadamente na próstata ou no rim. A retenção urinária, estase ou refluxo de urina para o trato urinário superior podem promover o crescimento bacteriano e subsequente infecção. A presença de corpos estranhos faz com que as bactérias possam evadir-se das defesas do hospedeiro (TANAGHO et al. 2010).

Entre os diversos mecanismos de defesa do hospedeiro, inclui-se o trato urinário não-obstruído, com a subsequente destruição de bactérias ascendentes. A própria urina tem características específicas que inibem o crescimento e a colonização por bactérias, inibindo também a aderência bacteriana, tais como a flicoproteína de Tamm-Horsfall - THG. O epitélio que reveste o trato urinário não proporciona apenas barreira física, mas também a capacidade de reconhecer as bactérias para as defesas do organismo (CARROLL & HOBDEN, 2016).

A secreção de interleucina-8 recruta neutrófilos para a área infectada e limita a invasão tecidual, assim como os anticorpos séricos e urinários específicos, produzidos pelo rim, aceleram a opsonização, a fagocitose e inibem a aderência bacteriana. Outros fatores do hospedeiro incluem a flora normal da área periuretral (MCANINCH & LUE, 2013).

Nas mulheres, a presença de lactobacilos proporciona defesa contra a colonização de bactérias uropatogênicas, porém, quando ocorrem alterações no

pH, produção de estrogênio e uso de antibióticos, a microbiota periuretral se altera, favorecendo a infecção. Nos homens, o líquido prostático, rico em zinco, tem atividade antimicrobiana, porém com o envelhecimento, a redução da produção desse líquido, aumenta a suscetibilidade a ITU, em parte por causa da maior incidência de uropatia obstrutiva em homens e da alteração da microbiota vaginal e periuretral induzida pela menopausa (HSUEH et al., 2011).

Os sintomas mais comuns de ITU na população em geral são febre, disúria, poliaciúria, anúria e dor abdominal. Pode ocorrer também, mais raramente, hematúria e oligúria. Os parâmetros para diagnóstico e o tratamento de ITU nos idosos não são os mesmos dos adultos (KUMAR & KHAN, 2011).

Os idosos têm maior risco de sofrer ITU devido à vários fatores associados com o processo de envelhecimento, como aumentos na colonização, mudanças anatômicas e fisiológicas, uso de medicamentos, bem como alterações na função cognitiva. Em mulheres na pós-menopausa, ocorrem alterações de flora vaginal e mudanças no pH vaginal e uretral, proporcionando ambiente favorável para a colonização (PERROTTA et al., 2008).

As modificações anatômicas associadas com a idade também contribuem para a elevada incidência de infecções urinárias em idosos. Por exemplo, um estudo de caso-controle feito com mulheres na pós-menopausa demonstrou um aumento do risco para infecções do trato urinário recorrentes em pacientes com prolapso vaginal. Foram comparadas 149 mulheres na pós-menopausa com controles pareados por idade e descobriram que dois fatores urológicos, incluindo incontinência (41% dos pacientes casos e apenas 9,0% dos pacientes do grupo controle; $P < 0,001$), presença de cistocele (19% e 0%; $P < .001$) foram todos fortemente associado com ITU (CALJOUW et al., 2011).

Comum a pacientes de ambos os sexos, a incidência de incontinência urinária e presença de resíduos na bexiga após o esvaziamento, com mudanças na musculatura pélvica foram fatores de aumento de incidência de ITU em idosos (FOXMAN, 2014).

1.4) Epidemiologia das infecções urinárias de origem comunitária

1.4.1) No mundo

As infecções urinárias estão entre as mais frequentes no mundo. Nos Estados Unidos, somente no ano 2010, as ITU foram responsáveis por mais de 8 milhões de atendimentos médicos e 1,7 milhões de atendimentos de emergência, com cerca de 350 mil internações e tais números aumentam a cada ano (FOXMAN, 2014). Na Inglaterra e no País de Gales, 315 de cada 10.000 habitantes procuraram atendimento médico devido a ITU. Na Itália, um estudo de coorte de 2010 demonstrou que, de 450.000 pessoas que deram entrada em serviços hospitalares, 2,4% estavam com algum tipo de ITU (MAGLIANO et al., 2012). Outro estudo, que analisou dados de 2003 a 2012, concluiu que 32% dos exames de urina foram positivos para ITU (SUNDEVALL et al., 2014).

Na Índia, a prevalência das ITU de origem comunitária é 48,48% (PRAKASH; SAXENA, 2013). Em um estudo feito em sete países da Ásia, na região do Pacífico em 2009, 33% dos casos estudados de ITU foram causados por bactérias resistentes a dois ou mais antibióticos testados (HSUEH et al., 2011).

Na Colômbia, as ITU são responsáveis por 12% das internações hospitalares (Arango et al., 2012) e na Nigéria, entre 2004 a 2009, de 7.348 casos de ITU analisados, 69,2% foram de infecções de origem comunitária (OMOREGIE et al., 2010).

Nos Estados Unidos, as infecções do trato urinário levam 8 milhões de pessoas a procurar serviços hospitalares, com um milhão de pacientes internados devido à complicações de tais infecções por ano (MODY & JUTHANI-MEHTA, 2015).

1.4.2) No Brasil

No Brasil, a maioria dos estudos epidemiológicos sobre ITU de origem comunitária possuem baixa casuística que pouco refletem a realidade local (ARAÚJO & QUEIROZ, 2012; CUNHA et al., 2016). Pesquisas realizadas nos dois maiores centros urbanos da Região Sudeste, Rio de Janeiro e São Paulo, identificaram as cinco espécies bacterianas que mais frequentemente são isoladas das amostras de urina de origem comunitária: *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* ssp. e *Citrobacter koseri*, as quais expressaram elevados níveis de resistência aos antimicrobianos de primeira escolha para o tratamento das infecções de origem comunitária que acometem o trato urinário (D'ADDAZIO & MORAES, 2012).

Em São Paulo, estudo feito em amostras de infecção de origem comunitária mostrou que 77,98% dos casos de ITU eram em mulheres e que 24% do total de casos examinados ocorreram em idosos. Nesse estudo, o patógeno predominante foi *E. coli*, que totalizou 58,75% dos casos (ARAÚJO & QUEIROZ, 2012). Ainda em São Paulo, outro estudo realizou a análise de 11.943 amostras de urina, sendo 5.755 obtidas entre 2005-2006 e 6.188 de 2010-2001 detectou em 70,2% a presença de *E. coli*, com *P. mirabilis* em 6,8% dos casos (MIRANDA et al., 2014).

Na região sul, no Rio Grande do Sul, estudos realizados a partir de uroculturas de gestantes mostraram que, em 94% delas, apenas um microrganismo era responsável pela ITU (SCHENKEL et al., 2014).

No centro-oeste, um estudo realizado em Goiânia, mostrou ITU em 17,6% de 442 amostras estudadas, com bactérias gram-negativas resistentes à Ampicilina em 72,4% dos casos e tendo a *E. coli* presente em 69,7% das uroculturas positivas (POLETTTO & REIS, 2005).

Outro estudo no centro-oeste, em Jataí, avaliou 2.181 culturas de urina, dos quais 510 (23,4%) foram positivas, predominantemente do sexo feminino (81,4%) e com idade entre 21 e 64 anos (59,7%). O microrganismo mais frequentemente isolado foi *E. coli* (61%), seguido por *Staphylococcus saprophyticus* (9,4%), e *Proteus* spp. (9,4%). Detectou-se uma elevada resistência de *E. coli* a alguns antibióticos de escolha para tratamento, tais como a ampicilina

(57,9%), ácido pipemídico (50,5%), ácido nalidíxico (48,6%), e trimetoprim-sulfametoxazol (44,8%) (MORAES et al., 2014).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Analisar o perfil de resistência das bactérias gram-negativas comumente associadas a infecções do trato urinário em idosos em Goiânia – GO, no período de 2011-2015.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar a distribuição dos agentes bacterianos associados com infecção no trato urinário de origem comunitária em idosos a partir dos resultados de uroculturas, por faixa etária e sexo;
- Avaliar o perfil de resistência para as diversas classes de antimicrobianos comumente usados no tratamento das infecções urinárias de origem comunitária em idosos, para os agentes etiológicos *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp. e *Enterobacter* spp.
- Avaliar a evolução da resistência das bactérias gram-negativas estudadas para as classes de antimicrobianos testados.

3. METODOLOGIA

3.1) Tipo de estudo

Estudo descritivo, tipo retrospectivo e prospectivo.

3.2) Localização e período de estudo

O estudo foi realizado na cidade de Goiânia, Estado de Goiás. Participaram do estudo, quatro laboratórios que atendem tanto o sistema público de saúde quanto o privado. O estudo retrospectivo foi realizado no período de 2014 a 2015 envolvendo todas as amostras de urina que deram entrada no setor de microbiologia dos laboratórios em estudo e que resultaram em urocultura positiva, a partir de dados coletados relativos ao período de 2011 a 2015. O segundo período foi prospectivo, ocorrendo de 2 de janeiro a 11 de maio de 2016.

3.3) População do estudo

Foram analisados todos os laudos de urocultura positiva resultante dos testes microbiológicos. Em todos os casos, foram registradas as variáveis demográficas como a idade e o gênero, assim como dados microbiológicos como a identificação da espécie bacteriana e o padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos que foram transcritos para planilhas do Excel (Office Word - Microsoft). Considerou-se no estudo somente os registros de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos no momento do exame. Somente o primeiro laudo de cada paciente foi incluído para análise, a menos que a reinfecção tenha ocorrido três meses após a primeira infecção. Não foram incluídos dados como a presença de paraplegia, cirurgias prévias, uso anterior de antimicrobianos, uso de sondas, procedimento invasivos, internações anteriores ou quaisquer outros dados relativos aos pacientes que não constassem nos laudos de urocultura positiva.

Foram excluídos do estudo os resultados de exames que, independente do motivo, não tenham sido concluídos nos referidos laboratórios, ou seja, quando há pedido de nova coleta de amostra para confirmação dos resultados e

o paciente não retornou para coletar essa nova amostra. Também foram excluídos exames em duplicata, ou seja, aqueles exames do mesmo paciente, com o mesmo agente etiológico isolado e apresentando o mesmo perfil de sensibilidade dentro de um período inferior a três meses.

3.4) Coleta de dados

Os dados demográficos, os micro-organismos identificados e os respectivos perfis de susceptibilidade foram transcritos dos laudos microbiológicos para um banco de dados construído a partir da planilha no Excel (Office Word - Microsoft) e transferidos posteriormente para o software SPSS - IBM, no qual realizaram-se os testes estatísticos, a construção das tabelas e das figuras.

3.4.1) Antibióticos testados

Para os microrganismos Gram-negativos do interesse do estudo, foram analisadas a susceptibilidade aos antibióticos testados na rotina dos laboratórios participantes, separados por suas classes: Aminoglicosídeos, Carbapenêmicos, Cefalosporinas de 1ª Geração, Cefalosporinas de 2ª Geração, Cefalosporinas de 3ª Geração, Cefalosporina de 4ª Geração, Penicilinas, Polimixinas, Quinolonas, Nitrofurantoína e Sulfonamida.

Para fins deste estudo, a susceptibilidade foi classificada em isolado sensível e resistente. Os isolados identificados como resistentes intermediários serão classificados como resistentes. Todos os testes e interpretações dos breakpoints foram feitos de acordo com as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*(2012).

3.5) Tratamento estatístico

As variáveis coletadas foram armazenadas em um banco de dados utilizando o aplicativo Excel. Para análise estatística, utilizou-se o Statistical Package for Social Sciences 20. Variáveis contínuas foram expressas como média (desvio padrão). Variáveis categóricas foram expressas em percentual. O teste do Chi² foi utilizado para comparar a prevalência da resistência bacteriana entre os antimicrobianos. Quando a amostra foi menor do que 20, usou-se o Teste

Exato de Fischer. A significância do teste estatístico foi definida quando o valor de $p < 0,05$.

O Risco Relativo comparativo entre mulheres e homens foi feito para cada microrganismo dividindo o total de casos por microrganismo pelo total de indivíduos do sexo considerado. Em seguida, dividiu-se o risco encontrado para um indivíduo do sexo feminino contrair determinado microrganismo pelo risco encontrado para um indivíduo do sexo masculino contrair o mesmo microrganismo.

Os dados coletados foram organizados em figuras e/ou tabelas, e a frequência dos patógenos selecionados foi determinada. Os dados referentes à sensibilidade aos antimicrobianos foram analisados e reunidos de acordo com o percentual de resistência a cada um dos antimicrobianos avaliados.

Os casos de microrganismos resistentes isolados foram divididos em dois grupos, sendo o primeiro período abrangendo os anos de 2011-2012 e o segundo período, 2013-2015. Calculou-se a porcentagem de bactérias resistentes em relação ao total de casos de cada período e feitos os cálculos estatísticos para verificar se ocorreu aumento de fenótipos de resistência das bactérias em relação aos antimicrobianos testados entre os períodos considerados.

O cálculo da Porcentagem da Evolução da Resistência para os antimicrobianos cujos resultados de resistência foram estatisticamente significativos entre os dois períodos analisados foi feito utilizando-se a fórmula (Total de casos do segundo período / Total de casos do primeiro período) – 1.

3.7) Aspecto ético

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, que gerou o parecer de número 348.549.

4. RESULTADOS

Os laboratórios processaram 129.150 amostras do jato médio da urina, no período de 2011 a 2015, dos quais 11.260 (8,71%) foram positivos para a presença de bactérias, com produção de antibiograma. Desses, 3.388 (30,1%) foram isolados de idosos. Os agentes predominantes das ITU foram sucessivamente, *E. coli* (75,65%), *K. pneumoniae* (16,59%), *Proteus* spp. (5,70%) e *Enterobacter* spp. (2,07%) (fig.1).

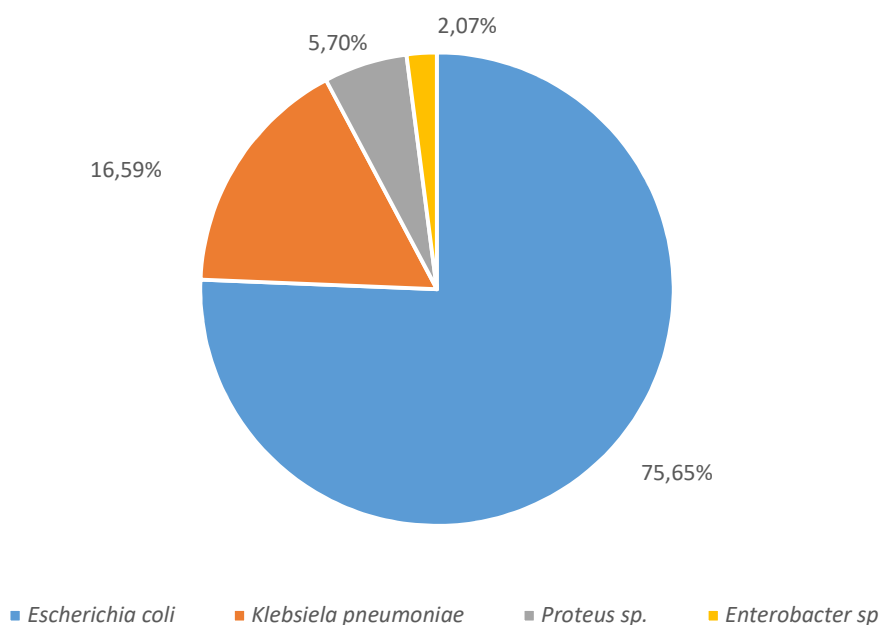


Figura 1 – Prevalência dos microrganismos por espécie em idosos no período estudado.

A maior prevalência de bactérias implicadas em ITU em homens foi diferentes daquelas que causaram infecção em mulheres. No entanto, a *E. coli* foi o isolado mais implicado em ambos os sexos mas sua prevalência foi maior no sexo feminino (79,0%) do que em homens (64,2). Para os demais microrganismo, a maior incidência ocorreu no sexo masculino, *K. pneumoniae* (24,3%) e *Proteus* spp (7,4%). e *Enterobacter* (4,2%) (Tabela 1).

As mulheres tiveram mais culturas positivas do que os homens em uma proporção de 3,4 mulheres para cada homem e o risco relativo de uma mulher

ser infectada com qualquer um dos microrganismos estudados em relação a um homem foi de 0,0865 ($p < 0,0001$; 0,0772-0,0969) (Tabela 1).

Para *E. coli* a proporção de infecção foi 4,19 vezes mais frequente em mulheres do que em homens e o risco delas contraírem infecção por esse patógeno foi de 0,0570 (0,0496-0,0655; $p < 0,0001$). A proporção de mulheres infectadas por *K. pneumoniae* em relação aos homens é 2 vezes maior e o risco das mesmas contraírem infecção por esse microrganismos foi 0,2487 (0,1940-0,3187; $p < 0,0001$). Para *Proteus spp.*; a proporção é de 2,39 mulheres para cada homem infectado, e com o risco relativo de contrair infecção foi de 0,1757 (0,1134-0,2720; $p < 0,0001$). O estudo, também, demonstrou que a proporção de mulheres infectadas em relação aos homens, foi a menor (1,18), dentre os microrganismos estudados, e o que o risco relativo para contrair infecção por esse patógeno foi de 0,7091 (0,7091; 0,3647-1,3790; $p=0,2487$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Prevalência de infecção do trato urinário por microrganismos e sexo do paciente no período 2011-2015

Microrganismo	Masculino		Feminino		p; Risco Relativo (95% IC)	N	%
	n	%	n	%			
<i>Escherichia coli</i>	494	64,2	2069	79,0	$p < 0,0001$; 0,0570 (0,0496-0,0655)	2563	75.65
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	187	24,3	375	14,3	$p < 0,0001$; 0,2487 (0,1940-0,3187)	562	16.59
<i>Proteus spp.</i>	57	7,4	136	5,2	$p < 0,0001$; 0,1757 (0,1134-0,2720)	193	5.70
<i>Enterobacter spp.</i>	32	4,2	38	1,5	$p < 0,0001$; 0,7091 (0,3647-1.3790)	70	2.07
Total	770	22,72	2618	77,28	$p < 0,0001$; 0,0865 (0,0772-0,0969)	3388	100

A faixa etária dos pacientes variou de 60 até 100 anos, com média de idade de 73 anos. A prevalência das infecções por *E. coli* foi maior em todas as faixas etárias quando comparada com outros microrganismos. Para *K. pneumoniae* e *Enterobacter spp.*, as maiores prevalências ocorreram nas faixas etárias de 60-70 anos e entre 71-80 anos e para *Proteus sp.* foi maior entre 71-80 anos (Figura 2).

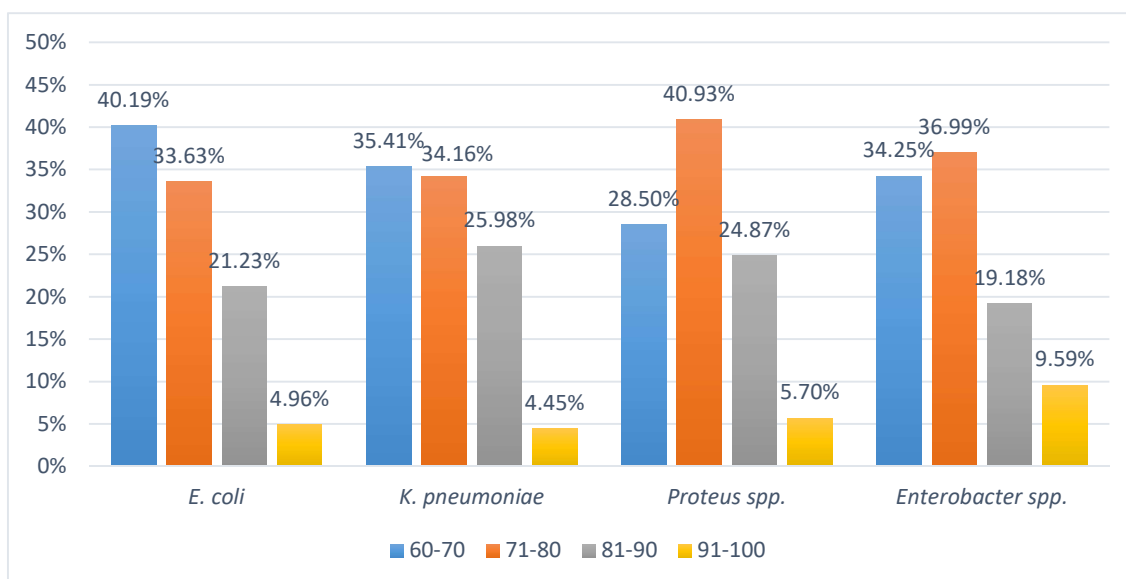


Figura 2 – Distribuição dos microrganismos por faixa etária no período 2011-2015.

A atividade *in vitro* dos diferentes agentes antimicrobianos testados contra 3.388 de isolados variou muito por classe de droga, e microrganismos (Tabela 2).

Nomeadamente, os valores correspondentes à taxa de resistência para os 2.563 isolados de *E. coli* variaram entre 0.00% para gatifloxacina a 40.54% para sulfonamida. As maiores taxas de resistência para esse microrganismo foram: Penicilinas (23.68%) < Norfloxacin (24.50%), Cefalosporinas de 1ª Geração (31,45%) < Ac. Nalidixic (34.92%) < Ciprofloxacina (35.04%) < Sulfonamida (40.54%) (Tabela 2).

Para os 562 isolados de *K. pneumoniae*, as taxas de resistência variaram entre 0.18% para monobactam e Polimixinas a 46.09% para gemifloxacina e ofloxacina. As maiores taxas de resistência foram para Cefalosporinas de 3ª Geração (20,46%) < Ácido Nalidíxico (26,87%) < Cefalosporinas de 1ª Geração (29,00%) < Penicilinas < (33,99%) < Sulfonamida (35,05%) < Nitrofurantóina (37,90%) < Gemifloxacina (46,09%) < Ofloxacina (46,09%) (Tabela 2).

Entre os 193 isolados de *Proteus spp.*, os fenótipos de resistência superiores a 20% foram encontrados para Cefalosporinas de 1ª Geração (38,86%) < Sulfonamida (36,27%) < Ofloxacina e Gemifloxacina (46,11%) < Ácido Nalidíxico e Levofloxacina (81,87%), Nitrofurantóina (76,68%) (Tabela 2).

Para os 70 isolados de *Enterobacter* spp. foi identificado elevados níveis de resistência para Norfloxacin e Gatifloxacin (21,43%) < Moxifloxacin e Ciprofloxacina (28,57%) < Nitrofurantoina (31,43%), Cefalosporinas de 3ª Geração (32,86%) < Sulfonamida (38,57%) < Ofloxacin (42,86%) e Gemifloxacin (42,86%) < Cefalosporinas de 1ª Geração (44,29%) < Cefalotina (68,57%) < Ácido Nalidixico (77,14%) < Levofloxacin (77,14%) < Penicilinas (97,14%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Fenótipo de resistência de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp. e *Enterobacter* spp. isolados da urina 2011-2015

Antimicrobiano	% de Resistência			
	<i>Escherichia coli</i> N = 2563	<i>Klebsiela pneumoniae</i> N = 562	<i>Proteus</i> spp. N = 193	<i>Enterobacter</i> spp. N = 70
Aminoglicosídeos	7.41%	10.14%	5.18%	12.86%
Carbapemênicos	0.55%	7.47%	2.07%	7.14%
Cefalosporinas de 1ª	31.45%	29.00%	38.86%	44.29%
Cefalosporinas de 2ª	9.64%	14.41%	21.24%	5.71%
Cefalosporinas de 3ª	12.29%	20.46%	9.33%	32.86%
Cefalosporinas de 4ª	5.62%	11.03%	2.59%	15.71%
Monobactama	1.21%	0.18%	1.55%	4.29%
Penicilinas	23.68%	33.99%	14.51%	97.14%
Polimixinas	0.27%	0.18%	2.07%	1.43%
Ácido Nalidixico	34.92%	26.87%	81.87%	77.14%
Ciprofloxacina	35.04%	7.83%	8.29%	28.57%
Gatifloxacin	0.00%	16.73%	12.95%	21.43%
Gemifloxacin	0.16%	46.09%	46.11%	42.86%
Levofloxacin	10.14%	6.05%	81.87%	77.14%
Moxifloxacin	0.04%	7.83%	8.29%	28.57%
Norfloxacin	24.50%	16.73%	12.95%	21.43%
Ofloxacin	0.16%	46.09%	46.11%	42.86%
Nitrofurantoina	8.70%	37.90%	76.68%	31.43%
Sulfonamida	40.54%	35.05%	36.27%	38.57%

Para linhagens de *E. coli*, houve aumento significativo de 1,22% ($p = 0,0074$) na evolução da resistência para Cefalosporinas de 2ª Geração, notado

entre o primeiro (402 de 2147, 18,72%) e o segundo período (891 de 4626, 19,26%) do estudo. A redução de 1,06% ($p = 0,0188$) na evolução da resistência para Cefalosporinas de 1ª Geração, foi notado entre o primeiro (72 de 2147, 3,35%) e o segundo período (148 de 4626, 3,2%) do estudo; assim como para a classe das Quinolonas, a redução foi de 1,12% entre o primeiro (862 de 2147, 40,15%) e o segundo período (1828 de 4626, 39,52%) do estudo ($p = 0,0009$) (Tabela 3).

Em relação à Cefalosporinas de 4ª Geração, Nitrofurantoína, Polimixina e Sulfonamida, ocorreu o aumento na evolução da resistência, porém não foi significativo, com valores de p variando entre 0,1655 e 0,9999.

Para as demais drogas, houve redução na evolução da resistência, porém não significativa, com valores de p variando entre 0,1765 e 0,9999. (Tabela 3)

Tabela 3 – Resistência de *E. coli* isolada da urina por classe de antimicrobiano e ano de estudo (2011-2015).

Antimicrobiano	<i>E. coli</i>														p (A vs. B)
	2011 n = 1095		2012 n = 1052		2013 n = 968		2014 n = 1718		2015 n = 1940		2011- 2012 n= 2147 (A)		2013-2015 n= 4626 (B)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Aminoglicosí- deos	49	4,47	37	3,52	25	2,58	46	2,68	33	1,70	86	3,96	104	2,25	0,3605
Carbapemênicos	6	0,55	2	0,19	0	0,00	2	0,12	4	0,21	8	0,37	6	0,13	0,9999
Cefalosporinas de 1ª Geração	48	4,38	24	2,28	19	1,96	22	1,28	107	5,52	72	3,35	148	3,20	0,0188
Cefalosporinas de 2ª Geração	230	21,00	172	16,35	197	20,35	378	22,00	316	16,29	402	18,72	891	19,26	0,0074
Cefalosporinas de 3ª Geração	59	5,39	55	5,23	40	4,13	58	3,38	103	5,31	114	5,31	201	4,35	0,3667
Cefalosporinas de 4ª Geração	18	1,64	20	1,90	23	2,38	39	2,27	44	2,27	38	1,77	106	2,29	0,386
Monobactama	8	0,73	2	0,19	0	0,00	0	0,00	21	1,08	10	0,47	21	0,45	0,9999
Penicilinas	128	11,69	87	8,27	54	5,58	120	6,98	218	11,24	215	10,01	392	8,47	0,1765
Polimixina	1	0,09	1	0,10	0	0,00	0	0,00	5	0,26	2	0,09	5	0,11	0,9999
Quinolonas	401	36,62	461	43,82	403	41,63	713	41,50	712	36,70	862	40,15	1828	39,52	0,0009
Nitrofurantoína	26	2,37	23	2,19	23	2,38	67	3,90	84	4,33	49	2,28	174	3,76	0,766
Sulfonamida	121	11,05	168	15,97	184	19,01	273	15,89	293	15,10	289	13,46	750	16,21	0,1655

Para linhagens de *K. pneumoniae*, houve um aumento de 3,25% ($p = 0,0271$) na evolução da resistência para Carbapemênicos, notado entre o primeiro (8 de 411, 1,95%) e o segundo período (34 de 1262, 2,69%). Para Cefalosporinas de 1ª Geração, o aumento da resistência foi de 3,46% ($p = 0,0496$) notado entre o primeiro (13 de 411, 3,16%) e o segundo período (58 de 1262, 4,60%) do estudo e para Cefalosporinas de 2ª Geração, o aumento da resistência foi de 1,79% ($p = 0,0357$) foi notado entre o primeiro (76 de 411, 18,49%) e o segundo período (212 de 1262, 16,80%) do estudo (Tabela 4).

Em relação à Cefalosporinas de 4ª Geração, Monobactama, Nitrofurantoína e Sulfonamida, ocorreu o aumento na evolução da resistência, porém não foi significativo, com valores de p variando entre 0,2445 e 0,9999. Para as demais drogas, houve redução na evolução da resistência, porém não significativa, com valores de p variando entre 0,1400 e 0,9999 (Tabela 4).

Tabela 4 – Resistência de *K. pneumoniae* isolada da urina por classe de antimicrobiano e ano de estudo (2011-2015).

Antimicrobiano	<i>K. pneumoniae</i>														p (A vs. B)
	2011		2012		2013		2014		2015		2011-2012		2013-2015		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Aminoglicosídeos	3	2,16	12	4,41	10	3,73	20	4,28	12	2,28	15	3,65	42	3,33	0,8474
Carbapemênicos	0	0,00	8	2,94	6	2,24	16	3,43	12	2,28	8	1,95	34	2,69	0,0271
Cefalosporinas de 1ª Geração	6	4,32	7	2,57	11	4,10	10	2,14	37	7,02	13	3,16	58	4,60	0,0496
Cefalosporinas de 2ª Geração	32	23,02	44	16,18	55	20,52	93	19,91	64	12,14	76	18,49	212	16,80	0,0357
Cefalosporinas de 3ª Geração	9	6,47	24	8,82	17	6,34	25	5,35	40	7,59	33	8,03	82	6,50	0,2205
Cefalosporinas de 4ª Geração	5	3,60	10	3,68	9	3,36	21	4,50	17	3,23	15	3,65	47	3,72	0,4651
Monobactama	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,19	0	0,00	1	0,08	0,9999
Penicilinas	27	19,42	28	10,29	26	9,70	57	12,21	53	10,06	55	13,38	136	10,78	0,1400
Polimixina	1	0,72	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,24	0	0,00	0,9999
Quinolonas	33	23,74	82	30,15	75	27,99	104	22,27	141	26,76	115	27,98	320	25,36	0,1855
Nitrofurantoína	14	10,07	25	9,19	30	11,19	76	16,27	68	12,90	39	9,49	174	13,79	0,5466
Sulfonamida	9	6,47	32	11,76	29	10,82	45	9,64	82	15,56	41	9,98	156	12,36	0,2445

Para linhagens de *Proteus* spp., em relação aos Carbapenêmicos, Cefalosporinas de 1ª geração, Polimixina, Quinolonas e Nitrofurantóina, ocorreu o aumento na evolução da resistência porém não foi significativo, com valores de p variando entre 0,2500 e 0,9999. Para os demais antimicrobianos, houve redução na evolução da resistência, porém não significativa, com valores de p variando entre 0,2500 e 0,9999 (Tabela 5).

Tabela 5 – Resistência de *Proteus* spp. isolada da urina por classe de antimicrobiano e ano de estudo (2011-2015).

Antimicrobiano	<i>Proteus</i> spp.														p (A vs. B)
	2011 n = 58		2012 n = 145		2013 n = 92		2014 n = 134		2015 n = 154		2011- 2012 n = 203 (A)		2013-2015 n = 380 (B)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Aminoglicosídeos	2	3,45	0	0,00	3	3,26	3	2,24	2	1,30	2	0,99	8	2,11	0,9999
Carbapenêmicos	0	0,00	1	0,69	2	2,17	0	0,00	1	0,65	1	0,49	3	0,79	0,2500
Cefalosporinas de 1ª Geração	3	5,17	11	7,59	8	8,70	8	5,97	15	9,74	14	6,90	31	8,16	0,7633
Cefalosporinas de 2ª Geração	7	12,07	41	28,28	19	20,65	30	22,39	22	14,29	48	23,65	71	18,68	0,0793
Cefalosporinas de 3ª Geração	2	3,45	7	4,83	2	2,17	5	3,73	2	1,30	9	4,43	9	2,37	0,6471
Cefalosporinas de 4ª Geração	1	1,72	1	0,69	1	1,09	2	1,49	0	0,00	2	0,99	3	0,79	0,9999
Monobactama	1	1,72	2	1,38	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	1,48	0	0,00	0,9999
Penicilinas	5	8,62	9	6,21	1	1,09	7	5,22	6	3,90	14	6,90	14	3,68	0,3845
Polimixina	1	1,72	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	1,95	1	0,49	3	0,79	0,9999
Quinolonas	13	22,41	28	19,31	18	19,57	29	21,64	41	26,62	41	20,20	88	23,16	0,8707
Nitrofurantóina	16	27,59	27	18,62	25	27,17	37	27,61	43	27,92	43	21,18	105	27,63	0,5934
Sulfonamida	7	12,07	18	12,41	13	14,13	13	9,70	19	12,34	25	12,32	45	11,84	0,9432

Para linhagens de *Enterobacter* spp., houve um aumento significativo de 0,06% (p = 0,0057) na evolução da resistência para Cefalosporinas de 2ª Geração, que foi notado entre o primeiro (49 de 184, 26,63%) e o segundo período (46 de 168, 27,38%). Para as Quinolonas, o aumento foi de 0,38% (p = 0,0022), notado entre o primeiro (48 de 184, 26,09%) e o segundo período (30 de 168, 17,86%) do estudo (Tabela 6).

Em relação à Cefalosporinas de 1ª Geração, Cefalosporinas de 3ª Geração, Cefalosporinas de 4ª Geração Penicilinas, Nitrofurantoína e Sulfonamida, ocorreu o aumento na evolução da resistência, porém não foi significativo, com valores de p variando entre 0,0719 e 0,5455.

Para as demais drogas, houve redução na evolução da resistência, porém não significativa, com valores de p variando entre 0,5238 e 0,9999 (Tabela 6).

Tabela 6 – Resistência de *Enterobacter* spp. isolada da urina por classe de antimicrobiano e ano de estudo (2011-2015).

Antimicrobiano	<i>Enterobacter</i> spp.														p (A vs. B)
	2011 n = 67		2012 n = 117		2013 n = 14		2014 n = 53		2015 n = 101		2011- 2012 n = 184 (A)		2013- 2015 n = 168 (B)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Aminoglicosídeos	2	2,99	3	2,56	0	0,00	2	3,77	2	1,98	5	2,72	4	2,38	0,5238
Carbapemênicos	0	0,00	5	4,27	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5	2,72	0	0,00	0,9999
Cefalosporinas de 1ª Geração	4	5,97	1	0,85	0	0,00	0	0,00	5	4,95	5	2,72	5	2,98	0,5238
Cefalosporinas de 2ª Geração	14	20,90	35	29,91	3	21,43	14	26,42	29	28,71	49	26,63	46	27,38	0,0057
Cefalosporinas de 3ª Geração	5	7,46	6	5,13	1	7,14	1	1,89	10	9,90	11	5,98	12	7,14	0,1461
Cefalosporinas de 4ª Geração	3	4,48	2	1,71	1	7,14	1	1,89	4	3,96	5	2,72	6	3,57	0,5455
Monobactama	2	2,99	1	0,85	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	1,63	0	0,00	0,9999
Penicilinas	12	17,91	19	16,24	3	21,43	11	20,75	23	22,77	31	16,85	37	22,02	0,3826
Polimixina	1	1,49	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,54	0	0,00	0,9999
Quinolonas	15	22,39	33	28,21	3	21,43	17	32,08	10	9,90	48	26,09	30	17,86	0,0022
Nitrofurantoína	4	5,97	6	5,13	2	14,29	2	3,77	8	7,92	10	5,43	12	7,14	0,0868
Sulfonamida	5	7,46	6	5,13	1	7,14	5	9,43	10	9,90	11	5,98	16	9,52	0,0719

5. DISCUSSÃO

O entusiasmo com o qual a ideia de que os antibióticos colocariam um ponto final nas doenças bacterianas foi rapidamente diminuído quando os primeiros casos de resistência foram notificados, poucos anos após a disponibilização da penicilina (DAVIES; DAVIES, 2010). O rápido surgimento de fenótipos de resistência e a sua conseqüente disseminação no mundo têm sido motivo de preocupação (SPELLBERG et al., 2008). Apesar dos principais estudos focarem nas infecções de origem hospitalar, o aumento da resistência aos antimicrobianos também foi verificada em outros estudos de infecção de origem comunitária (AHMED; HUSSAIN; BISWAL, 2014; FLORES-MIRELES et al., 2015).

Esses estudos confirmam que *E. coli*, seguido por *K. pneumoniae*, *Proteus* spp. e *Enterobacter* spp. são os mais comuns uropatógenos em ITU, isolados de 75,65%, 16,59%, 5,70% e 2,07%, respectivamente, dos pacientes com cultura positiva. Resultados como o desse estudo são muito similares aos que já foram descritos, porém, sua prevalência pode variar segundo a distribuição geográfica (ZHANEL et al., 2006; KIFFER et al., 2007; CUNHA; ASSUNÇÃO; FREITAS, 2016; ALSAMARAI; ALI, 2016).

Houve um aumento significativo da prevalência de *K. pneumoniae* identificado durante o período do estudo, sobretudo nos três últimos anos quanto a resistência aos Carbapenêmicos e Cefalosporinas de 2ª Geração. Esse aumento pode estar relacionado com o crescimento da expectativa média de vida (FARAJNIA et al., 2009; MATTHEWS; LANCASTER, 2011). Os demais isolados, identificados nesse estudo *Proteus* spp. e *Enterobacter* spp. são organismos menos isolados em ITU de origem comunitária (KIFFER et al., 2007).

P. mirabilis tem sido isolado mais frequentemente associado com ITU em jovens (22,6%) não circuncidados acima de 14 anos, e em mulheres jovens esse é um importante patógeno nas ITU; apesar de sua baixa prevalência na flora do trato genital das pré-adolescentes (JAQUIERY et al., 1999; KIFFER et al., 2007; MAGLIANO et al., 2012).

As espécies de microrganismos relacionados com as ITU podem variar conforme o sexo, bem como com a idade. Embora a *E. coli* tenha sido o microrganismo mais prevalente para ambos os sexos, sua prevalência foi significativamente maior entre as mulheres (79,0%) do que entre os homens (64,2%) ($p <$

0.0001); igualmente ao que já foi descrito anteriormente. Para os demais microrganismos isolados, maiores prevalências ocorreram entre os homens ($p < 0.0001$) (ARAUJO; QUEIROZ, 2012; LINHARES et al., 2013).

As mulheres são significativamente mais propensas a desenvolver ITU do que os homens. Quase metade das mulheres vão experimentar uma ITU durante sua vida. Grupos específicos de mulheres que tem maior risco de ITU incluem crianças, mulheres grávidas, idosos, pacientes com lesões na medula espinhal e / ou cateteres, pacientes com diabetes ou a esclerose múltipla, pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida/vírus da imunodeficiência humana e pacientes com anormalidades urológicas subjacentes (FOXMAN, 2003).

Nesse estudo, foi demonstrado que a prevalência das ITU diminuem com a idade, porém outros estudos, demonstraram que a prevalência aumenta significativamente entre os homens de 60 anos de idade ou mais velhos (CALJOUW et al., 2011; ROWE; JUTHANI-MEHTA, 2014).

Quanto aos homens idosos, a incidência de ITU é menor do que entre as mulheres idosas (GRIEBLING, 2005) porém as taxas de ITU entre os homens com mais de 80 anos se aproximam às das mulheres com a mesma idade (CALJOUW et al., 2011). Em idosos, há inúmeros fatores de risco que podem ser encontrados, populações mais velhas têm frequentemente condições coexistentes, tais como a diabetes mellitus, incontinência ou retenção urinária, que aumenta exposição a intervenções como cateterismo, que estão associados maior susceptibilidade à infecção (OUSLANDER; GREENGOLD; CHEN, 1987; SAINT et al., 2006).

A elevada resistência dos microrganismos às Cefalosporinas de 1ª e 2ª Geração identificadas no presente estudo é compatível com outros estudos (SALLES et al., 2013; SHARAN; KUMAR; MUKHERJEE, 2013). Apesar da diminuição da evolução da resistência ($p = 0,0188$) para *E. coli* às Cefalosporinas de 1ª Geração, a resistência é elevada, o que limita o uso de tais antimicrobianos no tratamento empírico de ITU.

Em relação aos casos de ITU por *Klebsiella pneumoniae*, o aumento na evolução da resistência entre os períodos analisados é preocupante, indicando a possível presença de genes para a produção de Beta-Lactamases. Apesar de tais medicamentos não serem de primeira escolha pois sua ação é maior contra bactérias gram-positivas, o seu uso deve ser criterioso, sendo indicado somente

após a realização do antibiograma (ERDEM et al., 2005). Se as variedades resistentes forem maiores do que 10% do total de isolados, Cefalosporinas de 1ª Geração não devem ser utilizadas (GUPTA et al., 2011a).

A elevada prevalência de resistência às Penicilinas para todos os microrganismos analisados, desencoraja o uso das mesmas no tratamento empírico das ITU de origem comunitária. As Beta-Lactamases produzidas por tais microrganismos agem em diversas classes de antibióticos beta-lactâmicos. Como os isolados apresentaram resistência às Cefalosporinas de 1ª Geração, seria esperada também resistência às Penicilinas, como já demonstrado (LINHARES et al., 2013; DEHBANIPOUR, 2016). O uso de Penicilinas não é recomendado devido à sua baixa eficácia e alta prevalência de resistência no mundo (CULLEN et al., 2012; SHARAN; KUMAR; MUKHERJEE, 2013).

No caso específico da Amoxicilina ou Ampicilina, não deverão ser usados para tratamento empírico, por ser relativamente de baixa eficácia, por haver uma alta prevalência de resistência para esses agentes em todo o mundo (WARREN et al., 1998).

Para as Cefalosporinas de 2ª Geração, ocorreu um aumento na evolução da resistência em *E. coli* ($p = 0,0074$), *K. pneumoniae* ($p = 0,0357$) e *Enterobacter* spp. ($p = 0,0057$) quando comparada a resistência nos dois períodos estudados. No caso de *Proteus* spp., ocorreu queda na evolução da resistência ($p = 0,0793$). Um estudo semelhante, feito na Grécia entre 2005-2010 também encontrou evolução na resistência de *E. coli* em relação aos antimicrobianos dessa classe, assim como de outros microrganismos da família Enterobacteriaceae (MARAKI et al., 2013).

O uso empírico de Cefalosporinas de 1ª e 2ª Geração para o tratamento da ITU de origem comunitária deve considerar a variabilidade regional da prevalência de resistência para essa classe de antimicrobiano. Em específico, para Cefalosporinas de 1ª Geração, verificou-se por meio desse estudo que essa classe de antimicrobianos só poderá ser usada mediante o teste de susceptibilidade. Quanto às Cefalosporinas de 2ª Geração poderão ser usadas como opção de tratamento empírico para ITU de origem comunitária, porém com muita cautela, haja vista que a evolução da resistência para essa classe de antimicrobianos aumentou significativamente para *E. coli* ($p = 0,0074$) e *Enterobacter* spp. ($p = 0,0057$).

As Cefalosporinas de 3ª Geração tiveram uma taxa de resistência de 12,29% para *E. coli*, 20,46% para *K. pneumoniae* e 32,86% para *Enterobacter* spp., o que pode estar associado com alguns mecanismos de resistência, que são principalmente identificados em isolados hospitalares, os quais podem conter genes que expressam mais de um mecanismo de resistência simultaneamente, em especial a produção de ESBL e Carbapenemases, sendo que a produção dessas enzimas estão associadas com plasmídeos que podem disseminar esse mecanismo de resistência para outras bactérias de gênero e espécie não correlacionada (TZOUVELEKIS et al., 2012; ABREU et al., 2013; FLORES-MIRELES et al., 2015).

A evolução da resistência para Cefalosporinas de 3ª Geração aumentou em *Proteus* spp. mas não foi estatisticamente significativa. Como alternativa de tratamento no caso de alta prevalência de resistência, poderão ser utilizadas Quinolonas, com exceção de Ácido Nalidíxico para os microrganismos considerados, Ciprofloxacina e Norfloxacina para *E. coli*; Gemifloxacina e Ofloxacina para *K. pneumoniae*; Gemifloxacina, Levofloxacina e Ofloxacina para *Proteus* spp. No caso de *Enterobacter* spp. nenhuma Quinolona deve ser usada, podendo utilizar Carbapenêmicos ou Aminoglicosídeos.

Cefalosporinas de 4ª Geração são antibióticos de largo espectro, de alta eficiência porém devem ser utilizados com parcimônia devido aos efeitos colaterais indesejáveis, sendo considerados medicamentos de uso recomendado somente em casos específicos, quando não existirem outras opções de tratamento devido à resistência aos demais antimicrobianos (GUPTA et al., 2011; HOOTON, 2012b).

Para as Cefalosporinas de 4ª Geração, as taxas de resistência foram elevadas para *K. pneumoniae* (11,03%) e para *Enterobacter* spp. (15,71%). Apesar do aumento não significativo na evolução da resistência para ambos ($p = 0,4651$ e $0,5455$, respectivamente), o uso de Cefalosporinas de 4ª Geração deve ser feito com cautela nos casos de ITU por tais microrganismos devido às altas taxas de resistência. Tais medicamentos são recomendados para infecções nosocomiais mais graves ou em caso de alta resistência a outros antimicrobianos (LU et al., 2012).

A Quinolona é uma das classes de antimicrobianos que possui boa atividade *in vitro* principalmente contra enterobactérias, mas que atualmente esses

microrganismos apresentam elevadas taxas de resistência a esses antibióticos em diferentes países (YILMAZ et al., 2009; ABREU et al., 2013; BARTOLONI et al., 2013). Em decorrência da crescente resistência entre os uropatógenos de origem comunitária, é recomendável que esses antimicrobianos sejam utilizados com cautela (GUPTA et al., 2011b). O presente estudo revelou a existência de altas taxas de resistência a esse grupo de antibióticos, principalmente para *Enterobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus* spp., o que limita o seu uso empírico no tratamento das ITU de origem comunitária.

No caso de Quinolonas, *E. coli* mostrou resistência elevada para os principais antimicrobianos dessa classe e que, nessa classe, ocorreu a diminuição na evolução da resistência ($p = 0,0009$). Para *Enterobacter* spp., a taxa de resistência foi elevada para todos os antimicrobianos dessa classe, com diminuição na evolução da resistência ($p = 0,0022$). *K. pneumoniae* e *Proteus* spp. mostraram taxas elevadas de resistência para várias Quinolonas, porém a evolução da resistência diminuiu ($p = 0,1855$ e $p = 0,8707$, respectivamente). Quinolonas não são drogas de primeira escolha no caso de ITU, mas são indicadas nos casos em que a resistência aos antimicrobianos de primeira escolha não impedem que sejam utilizados. Porém, se ocorrer resistência maior do que 10%, deve-se evitar o uso de Quinolonas (GUPTA et al., 2011a).

A taxa de resistência à essa classe de antimicrobianos varia de acordo com a região geográfica, como demonstrado no Uruguai, a resistência desse microrganismo à Quinolonas foi de 13,6% (SEIJA et al., 2014) e no Canadá, a resistência às diversas Quinolonas variou de 3,2% até 19,1% (KARLOWSKY et al., 2011). Isso revela que ao se prescrever um antimicrobiano para uso empírico, deve-se considerar os dados de prevalência de resistência locais. Embora sejam eficientes e tenha ocorrido uma queda na evolução da resistência, as altas taxas de resistência são um alerta no uso de tais antimicrobianos (HOOTON, 2012b).

As Quinolonas não são consideradas antimicrobianos de primeira escolha por causa de efeitos adversos, incluindo a seleção de variedades resistentes. Alta taxa de resistência ao Ácido Nalidíxico é um indicador da existência de mutação presente em um dos genes *gyrA* ou *parC*, causando resistência às Quinolonas e diminuindo a potência das Fluoroquinolonas (DRLICA; ZHAO, 1997;

KERN et al., 2005). Portanto, o uso de antimicrobianos dessa classe pode selecionar por sua vez, isolados totalmente resistentes às Quinolonas, conforme já demonstrado (ANTONIA et al., 2008; KATSAROLIS et al., 2010).

Em face da evolução da resistência descrita em diversos estudos, é necessário educar os profissionais que possuem a responsabilidade pela prescrição de antibióticos, enfatizando a necessidade de se fazer uma terapia direcionada pela cultura do microrganismo e perfil de susceptibilidade, bem como o necessário uso restrito de antibióticos de largo espectro, particularmente Quinolonas, Cefalosporinas de Espectro Ampliado e Carbapenêmicos (ANTONIA et al., 2008; YILMAZ et al., 2009; ABREU et al., 2013; BARTOLONI et al., 2013).

Como demonstrado pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas e a Sociedade Europeia de Microbiologia e Doenças Infecciosas, o Trimetoprim/Sulfametoxazol é adequado para o tratamento de uretrite não-complicada se a taxa de resistência local dos uropatógenos não exceder 20% ou se a linhagem infectante é conhecida e sensível (GUPTA et al., 2011b). No presente estudo, as taxas de resistência para os isolados avaliados foram muito elevadas, o que contraindica o seu uso.

Os casos de isolados resistentes às Polimixinas em relação aos microrganismos considerados foram muito baixos. As Polimixinas tiveram evolução de resistência aumentada, mas não significativa para *E. coli* ($p = 0,0999$) e *Proteus* spp. ($p = 0,9999$). A resistência de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp. e *Enterobacter* spp. às Polimixinas assim como o aumento na evolução na resistência, raramente foi verificada (URBAN et al., 2011; NEUNER et al., 2012). Apesar de já terem sido encontradas variedades resistentes, o uso de Polimixinas deve ser feito em casos extremos, pois apesar de sua alta eficiência, sua neurotoxicidade e nefrotoxicidade fazem com que não sejam indicadas como drogas mais adequadas ao tratamento de ITU de origem comunitária (URBAN et al., 2011; FRIEDMAN; TEMKIN; CARMELI, 2016).

O registro de isolados resistentes aos Carbapenêmicos para os microrganismos analisados foi baixo e somente *K. pneumoniae* teve aumento ($p = 0,02781$). O primeiro registro de *K. pneumoniae* resistente à Carbapenêmicos no Brasil foi feito em 2006 em Recife (MONTEIRO et al., 2009) e desde então os genes para a produção de Carbapenemases têm sido relatados em diferentes regiões do país, geralmente associados à infecções nosocomiais (CHANG et al.,

2013). Existem diversos registros de infecções de origem comunitária por tais bactérias resistentes a essa classe de antimicrobianos e a preocupação em relação a esse problema aumenta (QURESHI et al., 2012; ALEXANDER et al., 2012).

Apesar de Carbapenêmicos não serem antimicrobianos nem de primeira e nem de segunda escolha, o uso inadequado deles no tratamento de ITU pode aumentar a seleção de variedades resistentes e também possibilitar a expansão dos genes de resistência. *E. K. pneumoniae* não é responsável somente por ITU, mas também afetam outros órgãos do corpo (SIU et al., 2012; TUMBARELLO et al., 2012). Estudo recente alerta sobre o surgimento e a disseminação desses genes de resistência como sendo um dos principais desafios de saúde pública no mundo para o atual século e coloca o surgimento de infecções comunitárias por bactérias produtoras de Carbapenemases como um grave risco para a piora de tal quadro (TZOUVELEKIS et al., 2012).

No caso dos antimicrobianos da classe dos Aminoglicosídeos e Monobactama, para os quatro microrganismos considerados, a porcentagem de isolados resistentes foi muito baixa e a evolução da resistência não foi estatisticamente significativa para nenhum deles. Apesar dos dados obtidos parecerem promissores, tais drogas apresentam toxicidade elevada. Os Aminoglicosídeos são recomendados somente se ocorrer resistência à Quinolonas acima de 10% nas pielonefrites complicadas (GUPTA et al., 2011a). Já Monobactama só devem ser utilizadas se não for detectada a presença de ESBL (FLORES-MIRELES et al., 2015).

A Nitrofurantoína é a droga de primeira escolha no tratamento de ITU, devido à alta eficácia, disponibilidade e mínimos efeitos colaterais (GUPTA et al., 2011b). Em relação à Nitrofurantoína, os isolados de *E. coli* do presente estudo apresentaram baixa incidência de resistência e o seu aumento na evolução da resistência não foi significativo. Como *E. coli* foi o microrganismo de maior prevalência, tal antimicrobiano pode ser utilizado para o tratamento de ITU, desde que se conheça o agente etiológico e o perfil de susceptibilidade. Porém, para *K. pneumoniae*, *Proteus* spp. e *Enterobacter* spp. as porcentagens de isolados resistentes variou de 31,43% até 76,68%. As altas incidências de resistência para esses três microrganismos recomendam cautela no uso de Nitrofurantoína como droga de primeira escolha para tratamento empírico. A segunda opção de

tratamento seria o uso de Trimetoprim/Sulfametoxazol, que também teve elevada incidência de resistência, o que impossibilita o seu uso empírico. As opções de tratamento devem ser avaliadas de acordo com o perfil de susceptibilidade, haja vista que o uso de Quinolonas, que seria outra alternativa no tratamento, também teve, no presente estudo, alta resistência para os principais antimicrobianos dessa classe. Devido à alta resistência dos isolados em estudo, a Nitrofurantoína e as Sulfonamida não são indicadas como droga de primeira escolha para o tratamento empírico das ITU de origem comunitária.

Nesse estudo, foram consideradas como limitações a impossibilidade de classificar as ITU complicadas e não-complicadas pela falta de informação da base de dados, bem como a ausência de informações dos pacientes sobre tratamento prévio com antibiótico, hospitalização e fatores de risco para ITU. Entretanto, trata-se de um primeiro estudo regional realizado em larga escala, para avaliar a prevalência e a evolução da resistência para as principais enterobactérias relacionadas com ITU.

6. CONCLUSÃO

A *E. coli*, seguido de *K. pneumoniae*, foram os principais organismos isolados das infecções urinárias no presente estudo. A prevalência das ITU foi maior entre as mulheres, mas *K. pneumoniae*, *Proteus* spp. e *Enterobacter* spp. foi maior entre os homens. As maiores prevalências de ITU foram causadas por *E. coli* em indivíduos da faixa etária entre 60 e 70 anos. Para faixas etárias entre 71 e 80 anos, a maior prevalência a ITU causada por *K. pneumoniae*.

O estudo ainda identificou altas taxas de resistência para a maioria dos antimicrobianos usados como primeira opção de tratamento. Como opção para o tratamento empírico de casos complicados e/ou pacientes hospitalizados, podem ser utilizados Aminoglicosídeos, Carbapenêmicos e Monobactama, até que sejam conhecidos os agentes causadores das infecções e a susceptibilidade aos antimicrobianos testados, devendo ser substituídos por antimicrobiano de espectro reduzido, porém com potência elevada. Para os casos não complicados, o tratamento empírico pode ser feito com Quinolonas, Amoxicilina/Clavulanato e Trimetropim/Sulfametoxazol, até que se conheçam os agentes causadores e seus padrões de susceptibilidade.

Para *E. coli*, ocorreu uma diminuição na evolução da resistência para Cefalosporinas de 1ª Geração e Quinolonas, e aumento para Cefalosporinas de 2ª Geração. No caso de *K. pneumoniae*, o aumento na evolução da resistência ocorreu para Carbapenêmicos e Cefalosporinas de 1ª Geração e a diminuição, para somente para Cefalosporinas de 2ª Geração. Em se tratando de *Enterobacter* spp., a diminuição da evolução da resistência ocorreu para Quinolonas e o aumento, para Cefalosporinas de 1ª Geração. Para *Proteus* spp. não houve aumento ou diminuição da resistência para as classes de antimicrobianos testados.

A escolha do antibiótico para o tratamento empírico de ITU de origem comunitária deverá ser cautelosa e ter como critério de uso os dados de susceptibilidade da população alvo específica e a tolerabilidade, assim como os efeitos ecológicos adversos do antimicrobiano prescrito.

7. BIBLIOGRAFIA

ABREU, A. G. et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in community-acquired urinary tract infections in São Luís, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 44, n. 2, p. 469–471, 2013.

AHMED, N.; HUSSAIN, T.; BISWAL, I. Comparison of etiological agents and resistance patterns of the pathogens causing community acquired and hospital acquired urinary tract infections. **Journal of Global Infectious Diseases**, v. 6, n. 3, p. 135, 2014.

ALEXANDER, B. T. et al. Treatment and Clinical Outcomes of Urinary Tract Infections Caused by KPC-Producing Enterobacteriaceae in a Retrospective Cohort. **Clinical Therapeutics**, v. 34, n. 6, p. 1314–1323, 2012.

ALSAMARAI, A. M.; ALI, S. URINARY TRACT INFECTION IN FEMALE IN KIRKUK CITY , IRAQ: CAUSATIVE AGENTS AND ANTIBIOGRAM . **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 6, p. 261–273, 2016.

AMIN, M.; MEHDINEJAD, M.; POURDANGCHI, Z. Study of bacteria isolated from urinary tract infections and determination of their susceptibility to antibiotics. **Jundishapur Journal of Microbiology**, v. 2, p. 118–123, 2009.

ANTONIA, C. et al. Quinolone-Resistant Escherichia coli. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, p. 5–9, 2008.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Ministério da saúde. p. 1–8, 1998.

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

ARINZON, Z. et al. Clinical presentation of urinary tract infection (UTI) differs with aging in women. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 55, n. 1, p. 145–147, 2012.

BAGHERI, H. et al. Frequency of Multi-Drug Resistance (MDR) in Gram Negative Bacteria from Urinary Infection in Gorgan , 2011-12. **Supplement Issue**, v. 8, n. August, 2014.

BAHADIN, J.; TEO, S. S. H.; MATHEW, S. Aetiology of community-acquired urinary tract infection and antimicrobial susceptibility patterns of uropathogens isolated. **Singapore Medical Journal**, v. 52, n. 6, p. 415–420, 2011.

BARTOLONI, A. et al. Relentless increase of resistance to fluoroquinolones and expanded-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli*: 20 years of surveillance in resource-limited settings from Latin America. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 19, n. 4, p. 356–361, 2013.

CALJOUW, M. A. et al. Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population. a population-based prospective follow-up study. **BMC Medicine**, v. 9, p. 57, 2011.

CARROLL, K. C.; HOBDEN, J. A. **Pathogenesis of Bacterial Infection**. [s.l: s.n.].

CHAKROBORTY, B. et al. Community acquired urinary tract infection in pediatric age-group with changing trends of antibiotic resistance pattern over 3 years: a clinico-epidemiological study. **International Journal of Basic & Clinical Pharmacology**, v. 4, n. 1, p. 30, 2015.

CHANG, M. R. et al. Case Report The first report of infection with *Klebsiella pneumoniae* carrying the bla kpc gene in State of Mato Grosso do Sul , Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 1, p. 114–115, 2013.

CHEN, C. et al. *Proteus mirabilis* urinary tract infection and bacteremia : Risk factors , clinical presentation , and outcomes. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 45, n. 3, p. 228–236, 2012.

CORREIA, C. et al. Etiologia das infecções no tracto urinário e sua Susceptibilidade aos Antimicrobianos. **Acta Medica Portuguesa**, v. 20, n. April 2004, p. 543–549, 2007.

CULLEN, I. M. et al. The changing pattern of antimicrobial resistance within 42 033 *Escherichia coli* isolates from nosocomial, community and urology patient-specific urinary tract infections, Dublin, 1999-2009. **BJU International**, v. 109, n. 8, p. 1198–1206, 2012.

CUNHA, M. A.; ASSUNÇÃO, G. L. M.; FREITAS, M. R. Antibiotic Resistance Patterns of Urinary Tract Infections in a Northeastern. **Revista do Insti**, v. 58, p. 2–5, 2016.

D'ADDAZIO, L. B.; MORAES, S. R. Microrganismos isolados de infecção do trato urinário da comunidade. **Revista Saúde**, p. 11–13, 2012.

DALLACORTE, R. R.; SCHNEIDER, R. H.; BENJAMIN, W. W. Perfil das infecções do trato urinário em idosos hospitalizados na Unidade de Geriatria do Hospital São Lucas da PUCRS. **Scientia Medica**, p. 197–204, 2007.

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 74, n. 3, p. 417–433, 2010.

DEHBANIPOUR, R. High prevalence of multidrug-resistance uropathogenic *Escherichia coli* strains , Isfahan , Iran. **Journal of Natural Science, Biology and Medicine**, v. 7, n. 1, p. 22–26, 2016.

DRLICA, K.; ZHAO, X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. **Microbiology and molecular biology reviews : MMBR**, v. 61, n. 3, p. 377–392, 1997.

ERDEM, H. et al. Gram-negative bacterial resistance to cephalosporins in community-acquired infections in Turkey. **Journal of chemotherapy (Florence, Italy)**, v. 17, n. 1, p. 61–5, 2005.

FARAJNIA, S. et al. Causative agents and antimicrobial susceptibilities of urinary tract infections in the northwest of Iran. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 13, n. 2, p. 140–144, 2009.

FLORES-MIRELES, A. L. et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 5, p. 269–284, 2015.

FOXMAN, B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. **Disease-a-Month**, v. 49, n. 2, p. 53–70, 2003.

FOXMAN, B. Urinary tract infection syndromes. Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 1, p. 1–13, 2014.

FRIEDMAN, N. D.; TEMKIN, E.; CARMELI, Y. The negative impact of antibiotic resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 22, n. 5, p. 416–422, 2016.

GRIEBLING, T. Urologic Diseases in America Project: Trends in Resource Use for Urinary Tract Infections in Men. **The Journal of Urology**, v. 173, n. 4, p. 1288–1294, 2005.

GRIMONT, F.; GRIMONT, P. A. D. The Genus *Enterobacter*. **Prokaryotes**, p. 197–214, 2006.

GUPTA, K. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 52, n. 5, p.

e103-20, 2011a.

GUPTA, K. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 5, p. 103–120, 2011b.

HOOTON, T. M. Uncomplicated Urinary Tract Infection. **New England Journal**, v. 366, n. 11, p. 1028, 2012a.

HSUEH, P.-R. et al. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. **Journal of Infection**, v. 63, n. 2, p. 114–123, 2011.

JAQUIERY, A et al. Vulvovaginitis: clinical features, aetiology, and microbiology of the genital tract. **Archives of disease in childhood**, v. 81, p. 64–67, 1999.

KARLOWSKY, J. A et al. Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009: CANWARD surveillance study. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 55, n. 7, p. 3169–75, 2011.

KATSAROLIS, I. et al. Acute uncomplicated cystitis: from surveillance data to a rationale for empirical treatment. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 35, n. 1, p. 62–67, 2010.

KERN, W. V. et al. Fluoroquinolone consumption and resistance in haematology-oncology patients: Ecological analysis in two university hospitals 1999-2002. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 55, n. 1, p. 57–60, 2005.

KIFFER, C. R. V et al. Antibiotic resistance and trend of urinary pathogens in general outpatients from a major urban city. **International Braz J Urol**, v. 33, n. 1, p. 42–48, 2007.

KIL, K. et al. Identification of a *Klebsiella pneumoniae* strain associated with nosocomial urinary tract infection . Identification of a *Klebsiella pneumoniae* Strain Associated with Nosocomial Urinary Tract Infection. **Journal of Clinical Microbiology**, 1997.

KUMAR, P. S.; KHAN, M. W. Community-acquired urinary tract infection in the elderly. **British Journal of Medical Practitioners**, v. 4, n. 1, p. 1–4, 2011.

LIN, W. H. et al. Clinical and microbiological characteristics of *Klebsiella pneumoniae* from community-acquired recurrent urinary tract infections. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 33, n. 9, p. 1533–1539, 2014.

LINHARES, I. et al. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections : a ten-year surveillance study (2000 – 2009). **BMC Infectious Diseases**, 2013.

LU, P. L. et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: 2009-2010 results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 40, n. SUPPL. 1, p. S37–S43, 2012.

LUGTENBERG, M. et al. Guidelines on uncomplicated urinary tract infections are difficult to follow : perceived barriers and suggested interventions. **BMC Family Practice** 2010, 2010.

MAGLIANO, E. et al. Gender and Age-Dependent Etiology of Community-Acquired Urinary Tract Infections. **The Scientific World Journal**, v. 2012, 2012.

MARAKI, S. et al. Changing antibiotic susceptibilities of community-acquired uropathogens in Greece, 2005–2010. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 46, n. 3, p. 202–209, 2013.

MARQUES, L. et al. Urinary Tract Infection in Community-Dwelling Elderly

Women: A New Old Serious Disease. **British Journal of Medicine and Medical Research**, v. 6, n. 12, p. 1128–1135, 2015.

MARTINEZ, P.; GARZÓN, D.; MATTAR, S. CTX-M-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from community-acquired urinary tract infections in Valledupar, Colombia. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 16, n. 5, p. 420–425, 2012.

MATTHEWS, S. J.; LANCASTER, J. W. Urinary Tract Infections in the Elderly Population. **The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**, v. 9, n. 5, p. 286–309, 2011.

MCANINCH, J. W.; LUE, T. F. **Smith & Tanagho's General Urology**. [s.l.] McGraw-Hill Education / Medical (Verlag) 978-0-07-163260-7 (ISBN), 2013.

MIRANDA, É. J. P. DE et al. Susceptibility To Antibiotics in Urinary Tract Infections in a Secondary Care Setting From 2005-2006 and 2010-2011, in São Paulo, Brazil: Data From 11,943 Urine Cultures. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 56, n. 4, p. 313–324, 2014.

MODY, L.; JUTHANI-MEHTA, M. Urinary Tract Infections in Older Women A Clinical Review. **JAMA**, v. 311, p. 844–854, 2015.

MONTEIRO, J. et al. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 1, p. 333–334, 2009.

MORAES, D. et al. Prevalence of uropathogens and antimicrobial susceptibility profile in outpatient from Jataí-GO. **J Bras Patol Med Lab**, v. 50, n. 3, p. 200–204, 2014.

NAJAR, M.; SALDANHA, C.; BANDAY, K. **Approach to urinary tract infections** **Indian J Nephrol**, 2009.

NEUNER, E. A. et al. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 11, p. 5744–5748, 2012.

NICOLLE, L. E. Urinary Tract Infections in the Elderly. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 25, n. 3, p. 423–436, 2009.

OMOREGIE, R. et al. Urinary Tract Infections Among the Elderly in Benin City , Nigeria. **FOOYIN JOURNAL OF HEALTH SCIENCES**, v. 2, n. 3–4, p. 90–93, 2010.

OUSLANDER, J. G.; GREENGOLD, B.; CHEN, S. External catheter use and urinary tract infections among incontinent male nursing home patients. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 35, n. 12, p. 1063–70, 1987.

PATERSON, D. L. Resistance in gram-negative bacteria : Enterobacteriaceae. **American Journal of Medicine**, p. 20–28, 2003.

PATRICK R. MURRAY, KEN S. ROSENTHAL, M. A. P. **MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. Microbiologia medica. 6. ed. Rio de Janeiro (RJ): ELSEVIER, 2009, c2010. x,948p. ISBN 9788535234466. [s.l: s.n.].**

PERROTTA, C. et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2008.

POLETTI, K. Q.; REIS, C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na Cidade de Goiânia , GO Antimicrobial susceptibility of the uropathogens in out patients in Goiânia City , Goiás State. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 5, p. 416–420, 2005.

PRAKASH, D.; SAXENA, R. Antimicrobial susceptibility pattern of human pathogenic bacteria related to Enterobacteriaceae family causing urinary tract

infection. **Advances in Applied Science Research**, v. 4, n. 3, p. 98–104, 2013.

QURESHI, Z. A. et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of combination antimicrobial regimens. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 4, p. 2108–2113, 2012.

ROWE, T. A.; JUTHANI-MEHTA, M. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in Older Adults. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 1, p. 75–89, 2014.

RUPPÉ, É.; WOERTHER, P.-L.; BARBIER, F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. **Annals of Intensive Care**, v. 5, n. 1, p. 21, 2015.

SAINT, S. et al. Condom versus indwelling urinary catheters: A randomized trial. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 54, n. 7, p. 1055–1061, 2006.

SALLES, M. J. C. et al. Resistant gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. **Epidemiology and Infection**, v. 141, n. 12, p. 2459–72, 2013.

SCHENKEL, D. F.; DALLÉ, J.; ANTONELLO, V. S. Prevalência de uropatógenos e sensibilidade antimicrobiana em uroculturas de gestantes do Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, p. 102–106, 2014.

SEIJA, V. et al. Factores asociados al desarrollo de infección urinaria de origen comunitario causada por. **Revista Chilena de Infectología**, v. 31, n. 4, p. 400–405, 2014.

SHARAN, R.; KUMAR, D.; MUKHERJEE, B. Bacteriology and antibiotic resistance pattern in community acquired urinary tract infection. **Indian Pediatrics**, v. 50, n. 7, p. 707, 2013.

SHEERIN, N. S. Urinary tract infection. **Medicine**, v. 39, n. 7, p. 384–389, 2011.

SIU, L. K. et al. Klebsiella pneumoniae liver abscess: A new invasive syndrome. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 12, n. 11, p. 881–885, 2012.

SLAVCHEV, G.; PISAREVA, E.; MARKOVA, N. VIRULENCE OF UROPATHOGENIC ESCHERICHIA COLI Virulence factors (VFs). **JOURNAL OF CULTURE COLLECTIONS**, v. 6, p. 3–9, 2009.

SOLOMON, C. G.; SCHAEFFER, A. J.; NICOLLE, L. E. Urinary Tract Infections in Older Men. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 6, p. 562–571, 2016.

SPELLBERG, B. et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. **Clin.Infect.Dis.**, v. 46, n. 1537–6591 (Electronic), p. 155–164, 2008.

SUNDEVALL, P.-D. et al. Antimicrobial resistance in urinary pathogens among Swedish nursing home residents remains low: a cross-sectional study comparing antimicrobial resistance from 2003 to 2012. **BMC Geriatrics**, v. 14, n. 1, p. 30, 2014.

TORTORA GJ, FUNKE BR, C. C. **TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, CL. Microbiologia. 10. ed., Porto Alegre: Artmed, 2010.** [s.l: s.n.].

TUMBARELLO, M. et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: Importance of combination therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, n. 7, p. 943–950, 2012.

TZOUVELEKIS, L. S. et al. Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: An evolving crisis of global dimensions. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 25, n. 4, p. 682–707, 2012.

UNITED NATIONS, DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, P. D. World Population Ageing 2013. **World Population Ageing 2013**, p. 114, 2013.

URBAN, C. et al. Polymyxin-resistant clinical isolates of Escherichia coli. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 1, p. 388–389, 2011.

WARREN, J. W. et al. Guidelines for Antimicrobial Treatment of Uncomplicated Acute Bacterial Cystitis and Acute Pyelonephritis in Women. p. 745–758, 1998.

WELLINGTON, E. M. H. et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 2, p. 155–165, 2013.

YILMAZ, N. et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Escherichia coli in outpatient urinary isolates in Izmir, Turkey. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 15, n. 11, p. PI61-5, 2009.

ZHANEL, G. G. et al. Antibiotic resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 27, n. 6, p. 468–475, 2006.